



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORADO: **040F991 CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES**

**ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE
PREGABALINA EN EL CONTROL DEL DOLOR
POSTOPERATORIO TRAS HISTERECTOMÍA
ABDOMINAL**

SILVIA GIL TRUJILLO

Directores:

José María Palanca Sanfrancisco.
María del Carmen Atiénzar Gómez.

Universidad de Valencia 2015.



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA



ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE PREGABALINA EN EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

TESIS DOCTORAL:

Presentada:

Silvia Gil Trujillo.

Directores:

José María Palanca Sanfrancisco.
María del Carmen Atiénzar Gómez.

Valencia 2015.

JOSÉ MARÍA PALANCA SANFRANCISCO, Catedrático de Anestesiología del Departamento de Cirugía de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València,

M.CARMEN ATIÉNZAR GÓMEZ, Facultativo Especialista de área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital General de Castellón,

CERTIFICAN:

Que el trabajo presentado por D^a Silvia Gil Trujillo, con el tema “Estudio de los efectos de pregabalina en el control del dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal”, ha sido realizado bajo nuestra dirección.

Y para que así conste, firmamos el presente certificado en Valencia a doce de Enero de dos mil quince.

Fdo.: Prof. José M. Palanca Sanfrancisco

Fdo.: Dra. M. Carmen Atiénzar Gómez

*A mis padres, por darme todo.
A Jesús, por sostenerme cada día.*

Agradecimientos.

A todos aquellos que me han apoyado para que este proyecto saliera adelante.

A Carmen Atiénzar, la culpable de mi interés por la investigación, mi R mayor y gran amiga. Sin ella no hubiera sido posible esta aventura.

Al profesor José María Palanca, que aún sin conocerme, ha confiado en mí y me ha dado todas la facilidades.

A mis padres porque con sus esfuerzos han hecho posible cumplir mi sueño de ser primero médico y luego doctora.

A Jesús, el hombre de mi vida, por su inagotable paciencia, por su apoyo y por quererme como soy.

A Javier Pascual, compañero de fatigas, por estar a mi lado y ayudarme tanto en la becas como con toda la estadística.

A Laura y Paco, porque más allá del terreno académico, me hacen la vida más fácil.

A aquellos compañeros y residentes que me han ayudado a llevar a cabo el ensayo.

A mis hermanos, y en especial a mi hermana Eva, por creer siempre en mí y ser mi apoyo incondicional.

A mis amigas, por el tiempo que no hemos pasado juntas por culpa de mi carrera.

A mi futuro hijo, que es lo mejor que me está pasando en la vida.

ABREVIATURAS

- SNC: sistema nervioso central.
- SNP: sistema nervioso periférico.
- ADME: asta dorsal de la médula espinal.
- PMN: polimodal nociceptor units.
- 5HT: serotonina.
- K⁺: potasio.
- BK: bradicinina.
- SP: sustancia P.
- CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina.
- ARD: amplio rango dinámico.
- NR: nocirreceptor.
- SGPA: sustancia gris periaqueductal.
- NA: noradrenalina.
- HI: histamina.
- PG: prostaglandinas.
- LT: leucotrienos.
- Na⁺: sodio.
- Ca⁺⁺: calcio.
- NO: óxido nítrico.
- GABA: ácido γ- aminobutírico.
- AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.
- COX: ciclooxigenasa.
- NGF: factor de crecimiento nervioso.
- NK: neurocinina.
- NT: neurotransmisores.
- ATP: adenosin trifosfato.
- NMDA: N-metil-D- aspartato.
- AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazolpropiónico.
- VIP: péptido intestinal vasoactivo.
- CK: colecistocinina.
- Ach: acetilcolina.
- NGFs: factores neurotróficos.
- Hz: hercios.
- NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios.
- DPO: dolor postoperatorio.
- EVA: escala verbal analógica.
- VAS: verbal analogic scale.
- Tx: tromboxanos.
- g: gramos.
- ml: mililitros.
- mg: miligramos.
- iv: vía intravenosa.
- µg: microgramos.
- Kg: kilogramos.
- PCA: patient-controlled-analgesia.
- GBP: gabapentina.
- PGB: pregabalina.
- FDA: food and drug administration.

- PIC: presión intracraneal.
- PI: presión inspiratoria.
- PA: presión alveolar.
- VA: ventilación alveolar.
- MAC: concentración alveolar de un anestésico inhalatorio.
- CSH: context-sensitive-half-time.
- MEAC: concentración analgésica mínima efectiva.
- BZD: benzodiazepinas.
- Rea: reanimación.
- URPA: unidad de Reanimación postoperatoria.
- CEIC: comité ético de investigación clínica.
- AEMPS: Agencia española del Medicamento y Productos Sanitarios.
- FEA: facultativo especialista de área.
- Código ATC : sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química.
- EC: ensayo clínico.
- CRD: cuaderno de recogida de datos.
- FC: frecuencia cardíaca.
- PAS: presión arterial sistólica.
- PAD: presión arterial diastólica.
- PAM: presión arterial media.
- SatO₂: saturación arterial de oxígeno.
- VRS: verbal rating scale.
- ITT: por intención de tratar.
- RAGI: Reacción Adversa Grave e Inesperada.
- GCP: Good Clinical Practice.
- HGUCR: hospital general universitario de Ciudad Real.
- CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials.
- ANOVA: análisis de la varianza.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN 1

I.1. MECANISMO DE TRANSMISIÓN Y BASES DEL DOLOR... 3

I.1.1. Dolor: Definición y tipos	3
I.1.2. Neuroanatomía:	6
I.1.2.1. Sistemas periféricos: nociceptores	7
I.1.2.1.1. Propiedades y características del nociceptor	9
I.1.2.2. Aferencias al SNC (neuronas de primer orden)	11
I.1.2.3. Neuronas nociceptivas de la médula espinal: (neuronas de segundo orden)	13
I.1.2.4. Vías ascendentes	15
I.1.2.5. Mecanismos talamocorticales	17
I.1.2.6. Modulación inhibitoria de la nocicepción	17
I.1.2.6.1. Inhibición de la nocicepción	17
I.1.2.6.2. Sistema inhibitorio descendente	18
I.1.3 Neuroquímica funcional del dolor:	19
I.1.3.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores	19
I.1.3.2. Mediadores de la activación-sensibilización de los receptores periféricos	21
I.1.3.3. Transmisión y modulación de la información nociceptiva al SNC	22
I.1.3.3.1. Integración de los impulsos nociceptivos en la ADME	22
I.1.3.3.2. Sistemas endógenos de control inhibitorio de la nocicepción	24
I.1.4 Plasticidad neuronal	26

I.2. DOLOR POSTOPERATORIO 29

I.2.1. Definición y clasificación	29
I.2.2. Fisiopatología	30
I.2.3. Repercusiones del dolor postoperatorio	31
I.2.4. Evaluación del dolor	35
I.2.4.1. Interrogatorio y exploración del paciente	35
I.2.5. Conclusiones	37

I.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO POSTOPERATORIO 38

I.3.1. AINES y analgésicos/antitérmicos	40
I.3.1.1. Paracetamol	40
I.3.1.2. Metamizol	41
I.3.2. Opiáceos	42
I.3.2.1. Fentanilo	44
I.3.2.1.1. Farmacodinamia y farmacocinética	44
I.3.2.1.2. Efectos farmacológicos	45
I.3.2.1.3. Utilidad clínica	45
I.3.2.2. Morfina	46
I.3.2.2.1. Farmacodinamia y farmacocinética	46

I.3.2.2.2. Efectos farmacológicos	46
I.3.2.2.3. Utilidad clínica	46
I.3.2.3 Tramadol	47
I.3.2.3.1. Farmacodinamia y farmacocinética	47
I.3.2.3.2. Efectos adversos	47
I.3.2.3.3. Efecto analgésico	48
I.3.3. Tratamiento coadyuvante	48
I.3.3.1. Antagonistas de los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA)	48
I.3.3.2. Agonistas alfa 2	48
I.3.3.3. Glucocorticoides	49
I.3.3.4. Antiepilépticos	49
I.3.3.4.1. Gabapentina	49
I.3.3.4.1.1. Farmacología	49
I.3.3.4.1.2. Efectos adversos	50
I.3.3.4.1.3. Mecanismo antinociceptivo	50
I.3.3.4.1.4. Experiencia clínica	51
I.3.3.4.2. Pregabalina	52
I.3.3.4.2.1. Farmacología	52
I.3.3.4.2.2. Mecanismo de acción	53
I.3.3.4.2.3. Efectos adversos	53
I.3.3.4.2.4. Experiencia clínica	54

I.4. TÉCNICAS ANESTÉSICO/ANALGÉSICAS EN HISTERECTOMÍA ABDOMINAL..... 56

I.4.1. Consideraciones en la histerectomía abdominal	56
I.4.2. Técnicas anestésicas en histerectomía abdominal	57
I.4.2.1. Anestesia general	57
I.4.2.1.1. Propofol	57
I.4.2.1.1.1. Farmacocinética	58
I.4.2.1.1.2. Farmacodinámica	58
I.4.2.1.2. Sevofluorane	59
I.4.2.1.2.1. Generalidades de los anestésicos inhalatorios	59
I.4.2.1.2.2. Sevofluorane	62
I.4.2.1.3. Opiáceos	63
I.4.2.1.3.1. Remifentanilo	63
I.4.2.1.4. Relajantes musculares	64
I.4.2.1.4.1. Rocuronio	65
I.4.2.2. Anestesia regional/combinada	65
I.4.3. Modalidades analgésicas	67
I.4.3.1. Analgesia controlada por el paciente	67
I.4.3.2. Preemptive analgesia	71
I.4.3.3. Analgesia multimodal	73

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO..... 77

III. OBJETIVOS..... 81

III.1. Objetivo principal	83
III.2. Objetivos secundarios	83

IV. MATERIAL Y MÉTODOS..... 85

IV.1. INFORMACIÓN GENERAL..... 87

IV.1.1 Tipo de solicitud	87
IV.1.2. Título del ensayo.....	87
IV.1.3. Nombre del promotor, cargo y dirección	87
IV.1.3.1. Nombre, cargo y dirección de todos los investigadores.....	87
IV.1.3.2. Responsable de la monitorización	88
IV.1.3.3. Responsable de la biometría	88
IV.1.4. Número de referencia	88
IV.1.5. Investigador principal	88
IV.1.6. Comité ético	89
IV.1.7. Responsable de la monitorización de los pacientes	89
IV.1.8. Etiquetado y distribución de los medicamentos	89
IV.1.9. Descripción de los productos en estudio	89
IV.1.9.1. DCI	92
IV.1.9.2. Forma farmacéutica, vía de administración y unidades.....	93
IV.1.9.3. Proveedor de la medicación.....	93
IV.1.10. Centro donde se realiza el ensayo.....	93

IV.2. TIPO Y DISEÑO 94

IV. 2.1. Fase de desarrollo y tipo de diseño	94
IV.2.2. Variables del estudio.....	94
IV.2.3. Proceso de aleatorización.....	94
IV.2.4. Tratamientos y fármacos utilizados en el estudio	95
IV.2.4.1. Grupos y tratamientos.....	95
IV.2.4.2. Fabricación, etiquetado y distribución de los productos en investigación.....	99
IV.2.5. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta.....	100
IV.2.6. Duración del ensayo	101
IV.2.7. Final del ensayo	101

IV.3. SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS 102

IV.3.1. Criterios de inclusión.....	102
IV.3.2. Criterios de exclusión.....	102
IV.3.3. Número de sujetos	102
IV.3.4. Criterios de retirada.....	103

IV.4. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES..... 103

IV.4.1. Descripción de la intervención	103
IV.4.2. Forma de administración.....	103
IV.4.3. Seguimiento de los pacientes	103
IV.4.4. Almacenamiento, conservación y dispensación de la medicación ..	104

IV.5. EFICACIA	104
IV.5.1. Variable principal de eficacia clínica	104
IV.5.2. Modos de evaluación	104
IV.6. VALORACIÓN DE SEGURIDAD/ ACONTECIMIENTOS ADVERSOS	104
IV.6.1. Métodos de evaluación de la seguridad.....	104
IV.6.2. Definiciones.....	104
IV.6.3. Notificación.....	105
IV.6.4. Manejo de los acontecimientos adversos	106
IV.7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	106
IV.7.1. Consideraciones generales.....	106
IV.7.2. Consentimiento informado	107
IV.7.3. Confidencialidad.....	107
IV.8. CONSIDERACIONES PRÁCTICAS	107
IV.8.1. Responsabilidades de los participantes del ensayo	107
IV.8.2. Condiciones de archivo de datos	110
IV.8.3. Condiciones de publicación	110
IV.9. ESTADÍSTICA	111
IV.9.1. Recogida y análisis de datos	111
IV.9.2. Estadística descriptiva	111
IV.9.3. Estadística inferencial	111
V. RESULTADOS	113
V. 1. FLUJO DE PACIENTES	115
V.1.1. Flujo de pacientes	115
V.1.2. Diagrama de flujo	118
V.2. RECLUTAMIENTO	119
V.3. RESULTADOS DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES	119
V.3.1. Variables demográficas.....	119
V.3.2. Antecedentes personales.....	120

V.4. VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA 122

V.4.1. EVA	122
V.4.1.1. EVA en el postoperatorio inmediato.....	122
V.4.1.1.1. EVA en el postoperatorio inmediato: anestesia general Inhalatoria.....	123
V.4.1.1.2. EVA en el postoperatorio inmediato anestesia combinada.....	124
V.4.1.2. EVA en el postoperatorio tardío	125
V.4.1.2.1. EVA en el postoperatorio tardío en reposo:	126
V.4.1.2.1.1. EVA R en anestesia general inhalatoria	126
V.4.1.2.1.2. EVA R en anestesia combinada	128
V.4.1.2.2. EVA en el postoperatorio tardío en movimiento:.....	129
V.4.1.2.2.1. EVA M en anestesia general inhalatoria	131
V.4.1.2.2.2. EVA M en anestesia combinada	132

V.5. OBJETIVOS SECUNDARIOS..... 134

V.5.1. Necesidad de fármacos de rescate.....	134
V.5.1.1. Fármacos de rescate en postoperatorio inmediato.....	134
V.5.1.1.1. Consumo de AINES	134
V.5.1.1.1.1. AINES en anestesia general inhalatoria	134
V.5.1.1.1.2. AINES en anestesia combinada	135
V.5.1.1.2. Consumo de morfina.....	136
V.5.1.1.2.1. Morfina en anestesia general inhalatoria	137
V.5.1.1.2.2. Morfina en anestesia combinada	137
V.5.1.2. Postoperatorio tardío.....	138
V.5.1.2.1. Consumo de tramadol.....	138
V.5.1.2.1.1. Tramadol en anestesia general inhalatoria	139
V.5.1.2.1.2. Tramadol en anestesia combinada	140
V.5.2. Ansiedad preoperatoria.....	141
V.5.2.1. Ansiedad en anestesia general inhalatoria	142
V.5.2.2. Ansiedad en anestesia combinada	142
V.5.3. Nivel de sedación pre y postoperatoria.....	142
V.5.3.1. Nivel de sedación preoperatoria	142
V.5.3.1.1. Sedación en anestesia general inhalatoria	143
V.5.3.1.2. Sedación en anestesia combinada	143
V.5.3.2. Nivel de sedación en el postoperatorio inmediato	143
V.5.3.2.1. Sedación en anestesia general inhalatoria	144
V.5.3.2.2. Sedación en anestesia combinada	144
V.5.3.3. Nivel de sedación en el postoperatorio tardío.....	145
V.5.3.3.1. Sedación en anestesia general inhalatoria	146
V.5.3.3.2. Sedación en anestesia combinada	147
V.5.4. Náuseas y vómitos.....	148
V.5.4.1. NVPO en el postoperatorio inmediato.....	148
V.5.4.1.1. NVPO en anestesia general inhalatoria	148
V.5.4.1.2. NVPO en anestesia combinada	149
V.5.4.2. NVPO en el postoperatorio tardío	149
V.5.4.2.1. NVPO en anestesia general inhalatoria	149
V.5.4.2.2. NVPO en anestesia combinada	150

V.5.5. Cefaleas	151
V.5.5.1. Cefaleas en anestesia general inhalatoria	152
V.5.5.2. Cefaleas en anestesia combinada	153
V.5.6. Mareos	153
V.5.6.1. Mareos en anestesia general inhalatoria	154
V.5.6.2. Mareos en anestesia combinada	154
V.5.7. Fatiga	155
V.5.7.1. Fatiga en anestesia general inhalatoria	155
V.5.7.2. Fatiga en anestesia combinada	156
V.5.8. Estreñimiento	157
V.5.8.1. Estreñimiento en anestesia general inhalatoria	158
V.5.8.2. Estreñimiento en anestesia combinada	159
V.5.9. Otros efectos secundarios	159
V.5.10. Descanso nocturno	161
V.5.10.1. Descanso nocturno anestesia general inhalatoria	161
V.5.10.2. Descanso nocturno anestesia combinada	162
V.5.11. Satisfacción.....	163
V.5.11.1. Satisfacción anestesia general inhalatoria.....	163
V.5.11.2. Satisfacción anestesia combinada.....	163
VI. DISCUSIÓN	165
VII. CONCLUSIONES	199
VIII. BIBLIOGRAFÍA	203
IX. ANEXOS	229
IX. ANEXO I. Informe de comité de ética.....	231
IX. ANEXO II. Seguro	232
IX. ANEXO III. Hoja de información del paciente	233
IX. ANEXO IV. Hoja de consentimiento informado.....	234
IX. ANEXO V. Cuaderno de recogida de datos	235
IX. ANEXO VI. Formulario de reacciones adversas	237
IX. ANEXO VII. Ficha técnica.....	240
IX. ANEXO VIII. Beca y proyecto financiado.....	256
IX. ANEXO IX. Autorización de la AEMPS	258
IX. ANEXO X. Tasas de la AEMPS	260

I. INTRODUCCIÓN

Estudio de los efectos de la pregabalina en el control del dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal

S. Gil Trujillo

I.Introducción

I.1. MECANISMO DE TRANSMISIÓN Y BASES DE PRODUCCION DEL DOLOR

I.1.1. DOLOR: DEFINICION Y TIPOS.

Dolor:

En nuestra historia se ha fracasado en el intento de agrupar en una sola definición el término dolor, ha estado muy relacionada con la cultura y los eventos mágico-religiosos que rodeaban las antiguas civilizaciones. Sin embargo, las teorías y descubrimientos que se realizaron en los últimos siglos (XIX y XX) dieron nuevas perspectivas con respecto al mejor entendimiento y manejo (1).

Los hallazgos prehistóricos nos muestran que, desde el principio de los tiempos, humanidad y dolor han estado unidos: huesos descalcificados, fracturados, hipertrofiados o afectados por infecciones y tumores, cráneos trepanados, pinturas y esculturas rupestres representando la muerte, el parto o las heridas, son los primeros testimonios del dolor en el hombre, además fósiles antiguos mostraron diversas patologías causantes de dolor (2,3). Desde entonces, en todas las civilizaciones y culturas, extintas o no, está presente, ineludiblemente, el dolor; testimonio de este mal aparece en las tablas de arcilla de Babilonia, papiros egipcios de la época de construcción de las pirámides, documentos persas, inscripciones de Micenas y rollos de pergamino de Troya (4,5).

El término dolor es definido en la última edición (22ª) del Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia de la Lengua Española como: basado en su etimología latina doloris como: “ sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” y también como “ sentimiento de pena y congoja” (6).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP): “el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe ocasionada por dicha lesión ”(7). Esta definición aceptada universalmente considera por tanto que el dolor no es sólo una experiencia nociceptiva sino que se acompaña de componentes subjetivos y emocionales. Además evita decir que el dolor está producido únicamente por el daño tisular, pudiendo aparecer sin causa somática que lo justifique. Posiblemente, dicha multidimensionalidad es la responsable de que los resultados logrados hasta el momento en el tratamiento del dolor consideren el componente emocional como parte fundamental en la evolución satisfactoria del paciente (8)

Existen múltiples criterios de clasificación del dolor, y en la tabla I se incluyen los más relevantes.

Criterio	Clasificación
Duración	Agudo, crónico
Fisiología	No-neoplásico, inflamatorio
Mecanismo	neoplásico,
Localización	Nociceptivo (somático, visceral), neuropático
Intensidad	Localizado, difuso
Calidad	Leve, moderado, intenso
	Urente, lancinante, punzante, quemante

Tabla 1. Criterios de Clasificación del dolor

Dolor agudo y dolor crónico

Desde el punto de vista clínico es necesario distinguir entre dolor agudo y dolor crónico. La diferenciación entre ambos se basa tanto en el tiempo como en los mecanismos fisiológicos que originan el dolor (9). Generalmente se considera al **dolor agudo** como la consecuencia sensorial inmediata de la activación del sistema nociceptivo, se debe habitualmente al daño en los tejidos y se desarrolla en 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.

El **dolor crónico** se ha definido más que como un síntoma, como una enfermedad en sí mismo. Se define como un dolor que persiste al menos un mes más que la lesión causal y que permanece una vez esta lesión desaparece, generalmente es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continua o en brotes, conlleva la persistencia del dolor aún en ausencia de lesión periférica, y constituye con frecuencia la única manifestación de la enfermedad.

Dolor nociceptivo y neuropático

En función de los mecanismo fisiológicos que lo producen se divide en dolor nociceptivo y el neuropático.

El **dolor nociceptivo**, también denominado como “normal” o “fisiológico”, es consecuencia de una lesión somática o visceral. El dolor somático: puede ser un dolor intenso, punzante o sordo, fijo y continuo, que se exacerba con el movimiento y en ocasiones disminuye con el reposo. Está bien localizado y refleja la lesión subyacente (dolor postoperatorio, óseo, metastásico, musculoesquelético y dolor por artritis)(10).

El dolor visceral se debe a la distensión de un órgano hueco; suele ser mal localizado, profundo, constrictivo y en forma de calambres. Se relaciona con sensaciones autónomas, incluso náuseas, vómitos y diaforesis. Puede acompañarse de dolor reflejo.

El **dolor neuropático**, también llamado “anormal” o patológico”, se origina como consecuencia de una lesión o irritación neural. Persiste mucho después de desaparecer el hecho que lo originó. Es un dolor quemante o penetrante. Los estímulos inocuos se perciben como dolorosos (alodinia)(10).

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso (12-13). En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos, puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios suelen ser temporales; pero si en algunos casos se hacen persistentes, alteran la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor.

	Dolor nociceptivo	Dolor neuropático
Fisiopatología central	Estimulación receptores	Lesión nerviosa periférica o
Semiología quemazón	Ritmo mecánico o inflamatorio	Componente continuo:
intermitente:		Componente fulgurante, “descargas eléctricas” Disestesias (hormigueos)
Topografía neurológico	Regional, sin topografía neurológica	Compatible con origen
hemicorporal)		Periférico (tronco, raíz) Central (dolor
Examen clínico hipo/hipersensibilidad	Examen neurológico normal	Signos de

Tabla 2. Tipos de dolor (10)

I. 1.2. NEUROANATOMÍA.

El dolor, como cualquier tipo de sensibilidad de carácter consciente, requiere de una serie de estructuras anatómicas:

- Receptores periféricos que capten los estímulos nociceptivos de cualquier parte del organismo.
- Aferencias nociceptivas al sistema nervioso central (SNC) : Neurona del ganglio raquídeo (primera neurona). Estas fibras vehiculizan la sensación nociceptiva hasta el asta dorsal de la médula espinal (ADME).
- Neuronas nociceptivas de la médula espinal: Segunda neurona fundamentalmente a nivel de la sustancia gelatinosa en el asta dorsal medular. Se establecen conexiones entre las fibras nerviosas aferentes periféricas y la vía de conducción central.

- Vías ascendentes.
- áreas que permiten la integración de la sensación nociceptiva.

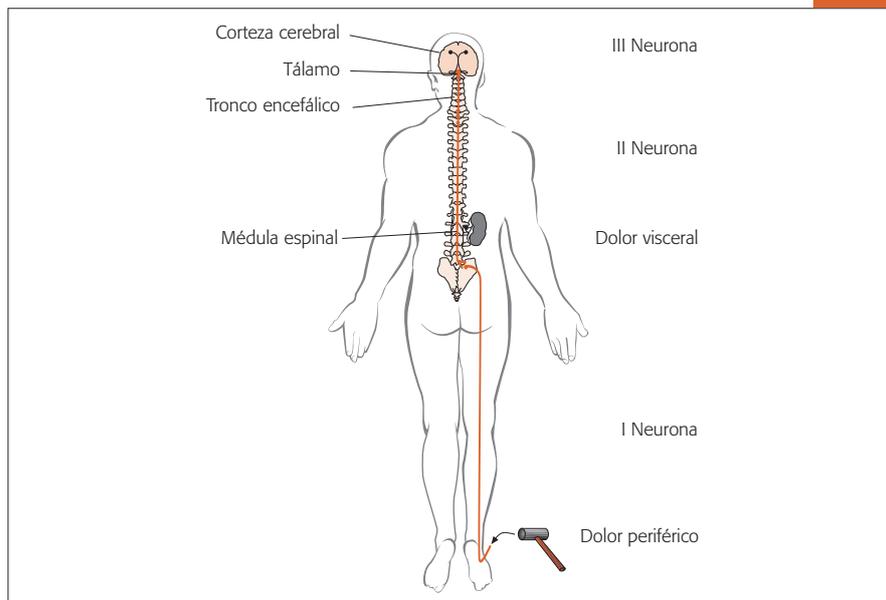


Fig 1. Vías del dolor (adaptado Giniés 1999).(11)

I. 1.2.1. Sistemas periféricos: nociceptores.

El dolor fisiológico se inicia en las fibras sensoriales nociceptoras especializadas de los tejidos periféricos, activadas sólo por estímulos periféricos. La afluencia sensorial generada por el nociceptor activa las neuronas de la médula espinal que se proyectan al córtex vía talámica, provocando el dolor.

La transducción se lleva a cabo a través de los receptores sensoriales, llamados nociceptores, (abreviación del término noci-receptor) son las terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias.

La característica principal de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido a que los nociceptores son capaces de activarse ante estímulos de determinada intensidad, mientras que no responden o lo hacen de manera irregular ante estímulos de baja intensidad, a diferencia de los receptores no nociceptivos.

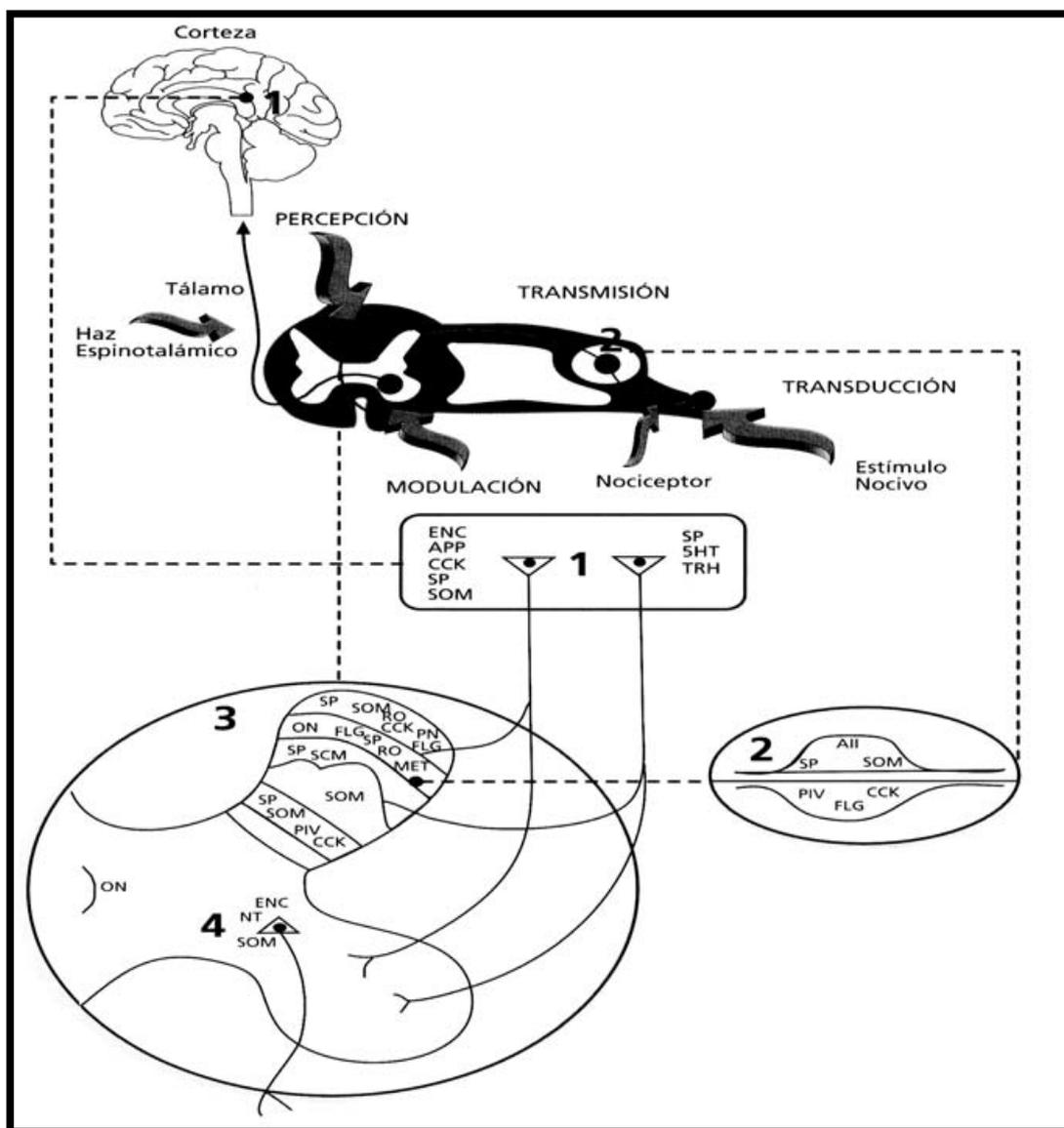


Fig 2: Vías de dolor.

Transducción: proceso por el cual un estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico. Transmisión: propagación del estímulo nervioso hasta los nervios sensoriales del SNC. Modulación: capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, principalmente inhibiendo en las astas posteriores de la médula. Percepción: proceso final en el que los tres primeros con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor. (14)

El umbral de estimulación de los nociceptores no es constante, depende del tejido dónde se encuentre el nociceptor (13). Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido también llamados, receptores del dolor.

I.1.2.1.1. Propiedades y características del nociceptor.

En función de su localización y de sus diferentes características, se distinguen tres grupos de nociceptores: cutáneos, musculares-articulares, y viscerales.

Hasta el momento, los nociceptores cutáneos han sido los más estudiados por su accesibilidad.

Nociceptores cutáneos:

Presentan tres propiedades fundamentales: un alto umbral estimulación cutánea, sólo se activan ante estímulos intensos, y tienen falta de actividad en ausencia un estímulo nocivo previo. Los nociceptores cutáneos se clasifican en función del tipo de fibra que lo constituye, distinguiéndose los receptores A δ y C (10) (tabla 3):

- Nociceptores A δ : situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielínicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos (15). Este tipo de nociceptor responde especialmente al pinchazo y al pellizco aplicados a la piel. O a la penetración de objetos punzantes.
- Nociceptores C : se sitúan en la dermis. Son fibras amielínicas, con velocidades de conducción lenta y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular (15). Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado receptores polimodales o polimodal nociceptor units (PMN).
- Nociceptores silentes: sólo se activan frente a la lesión tisular, y en estas condiciones responden frente a una gran variedad de estímulos. Se despolarizan ante estímulos que normalmente no producen dolor, como por ejemplo mover una articulación inflamada, este fenómeno puede contribuir a la hiperalgesia.

El 80% de los impulsos es vehiculizado por fibras C: amielínicas y lentas, responsables de la sensación de dolor difuso y desagradable. El 20% restante, será transmitido por fibras A δ , mielínicas y rápidas, produciendo un dolor agudo, concreto e inmediato. Estas fibras A δ son capaces de modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso.

Tipo	Función	Diámetro (μ m)	Velocidad
A α	Motoras (músculo estriado)	15 (12 -20)	100(70-120)
A β	Tacto y propiocepción	8 (5-15)	50(30-70)
A γ	Motoras (huso muscular)	6 (6-8)	20(15-30)
A δ	Nociceptores	<3 (1-4)	15(12-30)
C	Nociceptores	3 (1-3)	7(3-15)
B	Simpático preganglionares	1 (0.5-1.5)	1(0.5-2)

Tabla 3. Clasificación de las fibras nerviosas según su tamaño y velocidad de conducción.

Nociceptores musculares y articulares:

Los nociceptores musculares son terminaciones de fibras A δ (que a este nivel reciben el nombre de fibras de grupo III) y fibras C (llamadas fibras del grupo IV) (16). Las fibras del grupo III se activan por potasio (K⁺), bradicinina (BK), serotonina (5HT) y a contracciones sostenidas del músculo (15). Las fibras del grupo IV responden a estímulos tales como la presión, la calor y la isquemia muscular (17). Existen además fibras (Ia, Ib, y II), situadas a nivel de los husos musculares que detectan la contracción muscular y están implicadas en la regulación cardiovascular durante el ejercicio.

Las articulaciones están inervadas por fibras aferentes amielínicas (grupo IV) y mielínicas (grupo III). Están localizadas a nivel de la cápsula articular, los ligamentos, periostio, y grasa articular, pero no en el cartílago. En base a su

respuesta frente a la presión y movimientos articulares, se clasifican en cinco categorías:

- 1-2) de bajo umbral, que se activan por movimientos y presiones normales.
- 3) de alto umbral, que se activan exclusivamente por movimientos-presiones que exceden el rango habitual de movimiento de la articulación.
- 4) de respuesta sólo a presiones elevadas pero no al movimiento.
- 5) sin respuesta alguna a cualquier tipo de estímulo mecánico en una articulación normal ("nociceptores silenciosos"). Además se estimulan en presencia de mediadores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación (18).

Nociceptores viscerales:

Estudios neurofisiológicos hablan de hasta tres tipos de subpoblaciones de nociceptores: los primeros de alto umbral que responden únicamente a estímulos nocivos, y los segundos son nociceptores silentes que se sensibilizan por la inflamación (12).

A nivel visceral el tipo de estímulo que despolariza al receptor varía de acuerdo al órgano en el que se encuentra, por ejemplo en el corazón es un estímulo químico.

Todas estas terminaciones nerviosas (nociceptores) no sólo tienen una función receptora, sino que también liberan neurotransmisores por "activación antidrómica", entre ellos encontramos: la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), y el glutamato. Estas sustancias se liberan en los vasos sanguíneos de pequeño calibre e inducen vasodilatación y extravasación plasmática, apareciendo el edema (19).

I.1.2.2 Aferencias nociceptivas al SNC (neuronas de primer orden)

Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos o de la raíz dorsal, alcanzando la médula espinal a través de las raíces dorsales, terminando en la sustancia gris del ADME. Sin embargo, en las raíces anteriores de la médula también se han encontrado fibras aferentes tanto mielínicas como amielínicas (20). Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden, y en la transmisión sensitiva, también se denomina primera neurona sensorial.

La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed (21). La sustancia gris se queda

dividida en diez láminas o capas: las seis primeras (I-VI) forman el ADME, aunque funcionalmente la capa X también puede formar parte de ella. Fig 3

Las fibras A- δ cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V, y las fibras tipo C terminan en la lámina II (sustancia gelatinosa), y en menor proporción en la lámina I y III. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares y articulares sinapsan en las láminas I, V y VI, y los nociceptores viscerales de tipo C, en las láminas I, V, y X. Fig 4.

En resumen podemos decir que las terminaciones centrales de la primera neurona sensorial, presentan una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor (cutáneo, musculo-articular y visceral) y del tipo de fibra (A δ o C) que transmite o vehiculiza el estímulo.

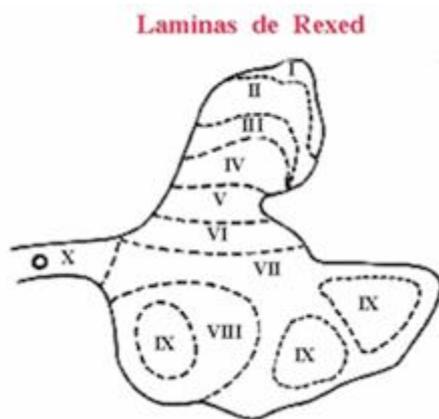


Fig 3. Organización laminar de la sustancia gris de la médula (21)

FIBRAS AFERENTES													FIBRAS EFERENTES							
PIEL						MUSCULO				VISCERA										
Mecano - Receptores			Termo - receptores			Huso		Noci - ceptores		Noci - ceptores										
Aβ	Aδ	C	Aδ	C	Aδ	C	Ia	Ib	II	III	IV	Aβ	Aδ	C	C	S	S	S	S	S
			Δ	Δ	Δ				Δ	Δ			Δ							
		Δ	Δ		Δ															
Δ	Δ																			
Δ	Δ							Δ												
Δ	Δ		Δ	Δ	Δ		Δ	Δ	Δ	Δ			Δ							
Δ	Δ					Δ	Δ	Δ										o		
						Δ	Δ	Δ									o	o		
																	o	o		
						Δ		Δ												
				Δ	Δ						Δ									

Fig 4. Patrones de terminación de las fibras aferentes primarias (izquierda) y la localización de los cuerpos celulares que dan origen a las vías sensoriales ascendentes (derecha). Las Δ/ o indican la población de fibras que terminan (Δ) o proyectan (o) a partir de una determinada lámina de Rexed. CP: columnas posteriores; SC: fascículo espino-cervical; ST: espino-talámico; SR: fasceiculo espino-reticular; SM: fascículo espino-mesencefálico; SB: fascículo espino-cerebeloso.(Modificado de Cerveró F y cols 1995⁹)(9)

I.1.2.3 Neuronas nociceptivas de la médula espinal (neuronas de segundo orden)

La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en las zonas donde terminan las fibras sensoriales aferentes primarias: láminas superficiales I, y II, y las profundas IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas (22):

a) **Neuronas de clase II:** neuronas activadas tanto por estímulos aferentes de bajo umbral, así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD). La mayoría de estas neuronas se encuentran en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI), y en menor proporción en las capas superficiales (I, II). Reciben aferencias excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos de estímulos nocivos. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, y características plásticas que mediando los procesos de integración sensorial y de plasticidad.

b) **Neuronas de clase III:** neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras (NR) o nociceptivas específicas. Se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Estas neuronas tienen un papel importante en la identificación del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores limitados por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.

Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I que se desensibilizan con la estimulación repetida.

Además en el asta posterior de la médula espinal encontramos otras estructuras que no guardan relación directa con la recepción del estímulo nocivo.

Interneuronas intrínsecas espinales

En la lámina II (sustancia gelatinosa) se encuentran neuronas que por una parte conectan con aferencias primarias y por otra con neuronas de segundo orden situadas mayormente en la lámina I. Se inhiben por estímulos de elevada intensidad y, sin embargo, se estimulan por estímulos de baja intensidad. La mayor parte de ellas están implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas.

Otras células del asta posterior de la medula

Una gran densidad de “células complejas” se encuentran en las láminas VI y VII, poseen grandes campos receptores, con frecuencia bilaterales y que se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo.

I.1.2.4. Vías ascendentes.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos: el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque también existen fibras que ascienden homolateralmente. Existen trabajos que hablan de múltiples conexiones capaces de transmitir la información bidireccionalmente (23).

Los fascículos ascendentes mejor definidos anatómicamente son:

- **Espinotalámico:** representa la mayor vía nociceptiva. Las neuronas de este tracto están localizadas en las láminas I, IV, V, y VI del ADME. Está formado por dos fascículos: El *haz lateral* se proyectará hasta el núcleo ventrolateral del tálamo (sensibilidad térmica y dolorosa). El *haz medial* va al tálamo medial y transmite percepciones autonómicas y sensaciones desagradables del dolor. Fibras colaterales también llegan a la formación reticular y son responsables de la situación de alerta frente al dolor (25,26). Fig 5 (20).

- **Espinoreticulotalámico :** Esta vía está situada en las láminas VII y VIII del asta anterior medular (aunque hay autores que también incluyen las láminas IV, V y VI). Tiene dos componentes (27): espinoreticular bulbar y espinomesencefálico.

Las neuronas de la lámina I establecen conexiones a nivel medular con el sistema simpático y participan en los reflejos somatosimpáticos. Además establecen conexiones con neuronas ventrolaterales medulares, y con la porción caudal del tracto solitario, zonas implicadas en la regulación cardiorrespiratoria. Otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periacueductal (SGPA), cuya activación causan reacciones cardiovasculares “de conservación”, como son una hipotensión arterial, hiporreactividad, inmovilidad, etc (24).

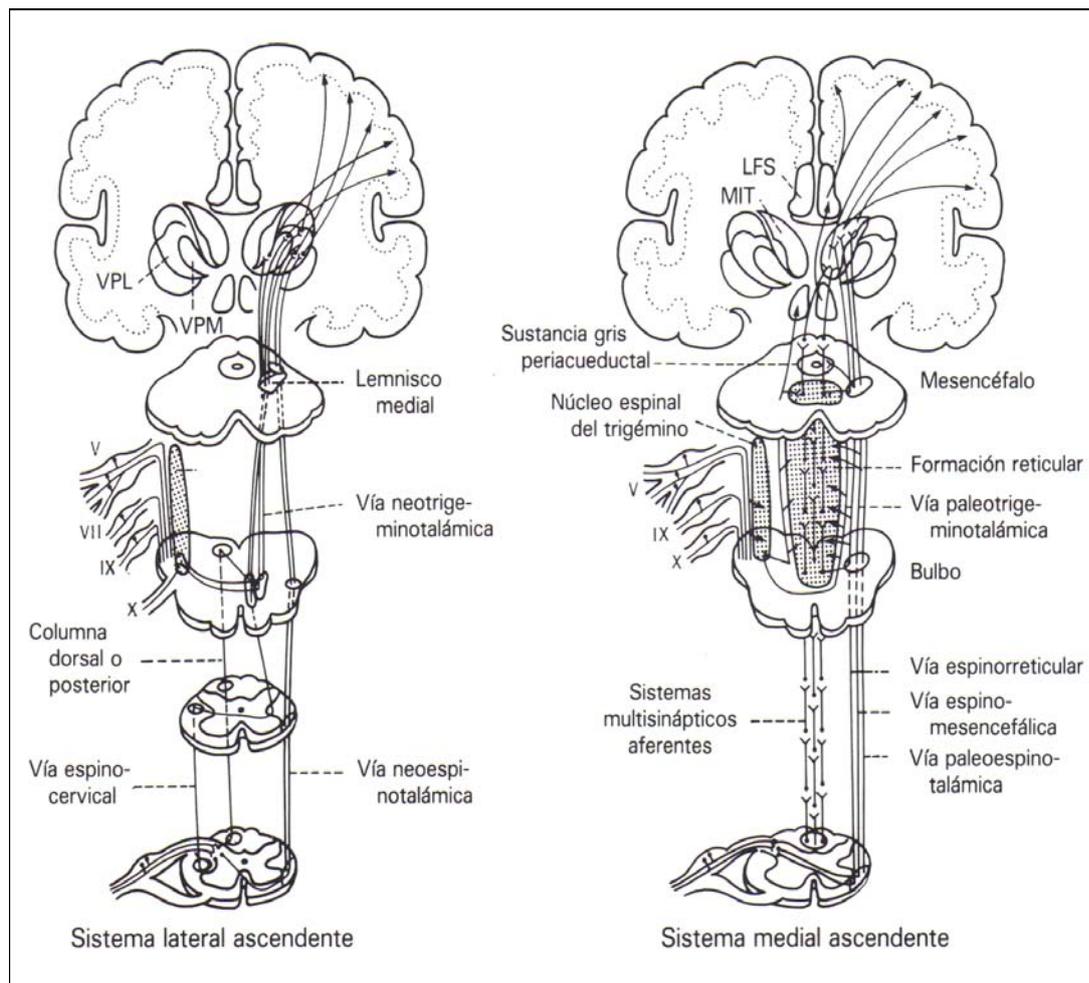


Fig 5. Vía ascendente del SNC. Sistema medial y lateral ascendente. VPL: núcleo ventroposterolateral, VPM: núcleo ventroposteromediano, LFS; estructura límbica prosencefálica, MIT: núcleos mediales e interlaminares del tálamo (20).

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior proyectan principalmente hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales. Existen otros fascículos también implicados en la transmisión/modulación del dolor que se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, como el fonículo dorsolateral descendente, con funciones antinociceptivas, y las columnas dorsales, relacionadas con el dolor de origen visceral.

I.1.2.5. Mecanismos talamocorticales.

La sensación del dolor incluye dos componentes:

- Discriminativo o sensorial: están integrados a nivel del complejo ventro-basal del tálamo, y en la corteza somatosensorial, áreas S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria. Poseen neuronas nociceptivas de características similares a las neuronas medulares de clase II y III.
- Afectivo: están localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza frontal supraorbital.

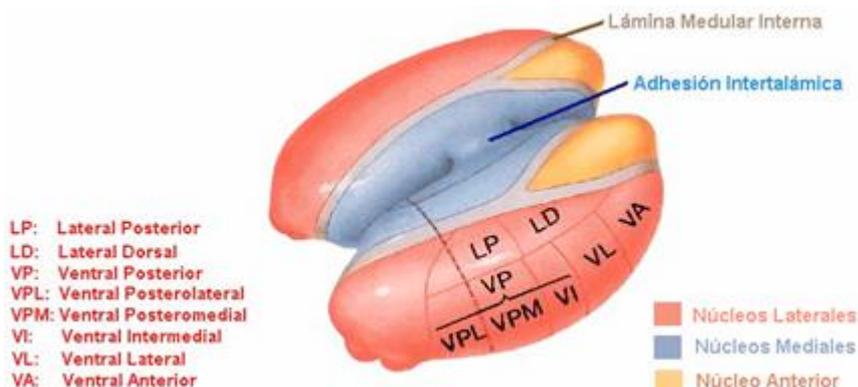


Fig 6. Tálamo. Atlas de anatomía de Netter (28)

I.1.2.6. Modulación inhibitoria de la nocicepción.

I.1.2.6.1. La inhibición de la nocicepción

La inhibición de la nocicepción mediante estímulos como presión y tacto, ya fue descrita por Melzack y Wall (29, 30) en su teoría : “ *Control gate* ”. Esta teoría suponía que la transmisión sináptica de una señal dolorosa desde la primera neurona hasta la segunda neurona podría ser inhibida por una neurona inhibitoria actuando presinápticamente. En condiciones normales en las que “la puerta” queda abierta, la señal dolorosa inhibe a esta neurona inhibitoria.

Las vías aferentes nociceptivas primarias transmitirán la información a través del sistema lemniscal (30). Y las fibras aferentes mecanorreceptoras son las neuronas inhibitorias que actúan postsinápticamente para modular la reactividad del impulso

doloroso en el asta dorsal (30).

I.1.2.6.2. Sistema inhibitorio descendente

Los estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos de modulación inhibitoria situados a nivel periférico, espinal y supraespinal. Desde un punto de vista morfológico, los sistemas inhibitorios mejor caracterizados son aquellos que se encuentran a nivel del ADME donde se han caracterizado neuronas intrínsecas espinales inhibitorias, así como fibras descendentes de proyección supraespinal responsables de la modulación inhibitoria de la nocicepción.

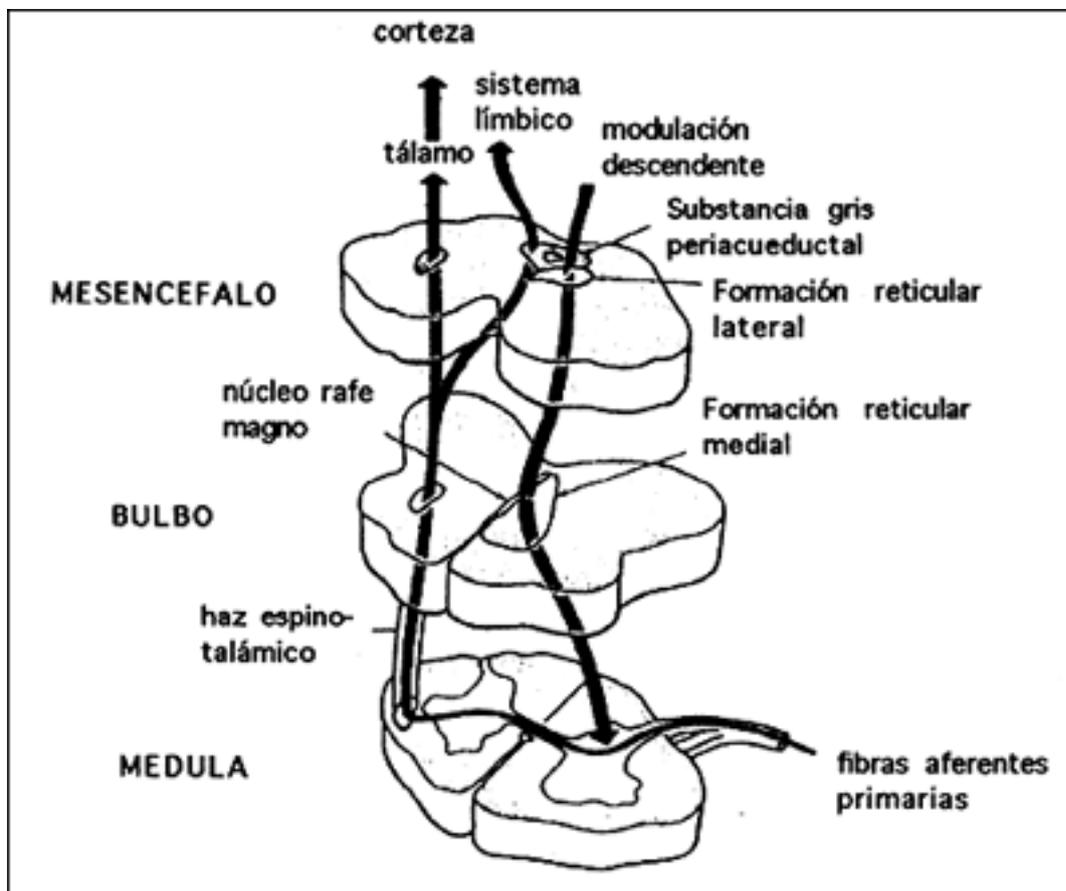


Fig 7. Vía ascendente y descendente del SNC y modulación del dolor. Modificada de Phillips y Cousins (31).

I.1.3. NEUROQUÍMICA FUNCIONAL DEL DOLOR

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen esta información nociceptiva hacia el ADME. Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, entre otros), que actúan sobre receptores específicos e inducen la despolarización de neuronas de segundo orden, con lo que la información nociceptiva se transmite hacia centros superiores del SNC (32). A su paso por las distintas estructuras nerviosas, los impulsos nociceptivos (transmisión excitatoria) sufren una modulación inhibitoria a varios niveles: periférico, espinal y supraespinal. Los sistemas moduladores de la nocicepción están formados por transmisores y receptores capaces de disminuir la liberación de transmisores excitatorios y la excitabilidad neuronal. Los mejor caracterizados hasta el momento en el ADME son: opioide, α -2 adrenérgico, colinérgico y gabaérgico. Estos sistemas se activan por el estímulo nociceptivo, y podrían actuar de forma sinérgica.

La transmisión nociceptiva es el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores excitatorios e inhibitorios, que actúan tanto a nivel periférico como central, confluyendo especialmente en la médula espinal. En base a los conocimientos actuales sobre los procesos de transición/modulación nociceptiva, sería posible obtener analgesia bloqueando la transmisión excitatoria y/o activando los sistemas inhibitorios endógenos que modulan la transmisión sensorial.

I.1.3.1. Mecanismos de activación y modulación de los nociceptores.

El daño tisular libera sustancias químicas que estimulan las fibras sensoriales periféricas. Entre otras encontramos: iones (H⁺ y K⁺), aminas (5HT, noradrenalina (NA) e histamina (HI)), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas (PG), leucotrienos(LT)), cininas (BK) y péptidos (SP, somatostatina, CGRP, entre otros). Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana del nociceptor C ("polimodal"), y otras modifican su sensibilidad frente a otros agentes (33).

Los nociceptores se activan e inactivan a causa de cambios en la membrana neuronal en la conductancia al sodio (Na⁺), potasio y calcio (Ca⁺⁺), que se producen por acción directa sobre el canal iónico, la mayoría de ellos calcio-dependientes. Se han caracterizado 4 tipos de receptores en función de la sustancia activadora y el efecto celular que desencadena: tabla 4.

Respecto a la activación de un nociceptor hay que distinguir dos situaciones:

-la estimulación inicial de un nociceptor no sensibilizado previamente. La aplicación de un estímulo de corta duración (mecánico, térmico o químico) activa un

subtipo determinado de nociceptor e induce la despolarización de la membrana, generando un potencial de acción que se transmite hacia el asta dorsal y posteriormente hacia centros superiores.

- la estimulación de dicho nociceptor en presencia de una lesión inflamatoria que induce la liberación de mediadores químicos y que es característica de procesos lesivos más duraderos. En este caso, aparecen fenómenos de sensibilización e hiperalgesia periférica, que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo (34).

Receptor	Unión al canal iónico	Ejemplo	Efecto celular
Tipo I	Directa	Capsaicina H ⁺ 5-HT (5-HT ₃) ATP (P ₂) Glutamato GABA (GABA-A)	Excitación
Tipo II	Acoplados a proteínas G	GABA (GABA-B) Somatostatina Opioides Adenosina α_2 adrenérgicos Neuropéptido Y 5-HT (5-HT ₁₋₂)	Inhibición de la liberación de transmisores: inhibición pre-sináptica
		Bradicinina 5-HT (5-HT ₁₋₂) Histamina Eicosanoides PGE ₂	Excitación y/o sensibilización
Tipo III	Ninguna	Factor de crecimiento nervioso (NGF)	Modificación expresión genética

Tabla 4. Receptores de la terminaciones periféricas de neuronas sensoriales y sus efectos celulares (33).

I.1.3.2. Mediadores de la activación-sensibilización de los receptores periféricos.

A nivel periférico, las diferentes noxas o estímulos nociceptivos activan simultáneamente mecanismos excitatorios e inhibitorios que determinan las características de la señal dolorosa que alcanza el asta dorsal medular. Los principales mediadores periféricos son:

Hidrogeniones y K^+ : inducen una despolarización rápida y mantenida de la fibra algica por aumento de la conductancia a Na^+ y Ca^{++} .

5 HT: se han identificado diversos subtipos de receptores serotoninérgicos (5-HT1-5), los receptores 5-HT3 se encuentran a nivel del SNC y en la periferia donde (las neuronas nociceptivas aferentes), y posiblemente participan en la transmisión de ciertos tipos de dolor (35). La serotonina interviene a nivel periférico, activando las fibras nociceptivas y a nivel central, en la modulación inhibitoria del dolor.

NA: en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores α -adrenérgicos y esta sustancia induce una excitación y sensibilización (en las que contribuyen prostaglandinas I_2) de la fibra periférica. Sobre la médula y otros centros superiores, la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria del dolor.

HI: interviene en los procesos inflamatorios originando vasodilatación y edema.

Oxido Nítrico (NO): es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de sistemas biológicos (36). Parece estar implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico, como central. A este último nivel, modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, 5HT, glutamato) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización central. Además, parece que el sistema NOP/GMPc parece estar implicado en la analgesia inducida por AINEs, opioides y anestésicos locales (37).

BK: la BK estimula los nociceptores por un mecanismo calcio-dependiente, en el que se activa la fosfolipasa A2 y se sintetizan prostraglandinas (38).

PG y LT: Ambas son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico, las PG por la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX) y los LT a través de la lipooxigenasa. No activan directamente los receptores, sino que intervienen en la sensibilización de los mismos u otros mediadores. Las más importantes a niveles de los tejidos inflamados son las PG E2, D2 e I2.

Citocinas: las interleukinas, el factor de necrosis tumoral o los interferones, son citocinas que estimulan los nociceptores de forma indirecta, al activar la síntesis y

liberación de prostaglandinas.

Factor de crecimiento nervioso (NGF): actúa uniéndose a los receptores tipo III de la membrana y una vez interiorizado, regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de SP y CRRP.

SP: La sustancia P (SP) es un decapeptido perteneciente a la familia de las taquicininas, que incluye a las neurocinina (NK)-A y B. Existen tres tipos de receptores: NK-1, NK-2 y NK-3, la SP tiene mayor afinidad por el receptor NK-1 (39). La SP una vez liberada en las terminaciones periféricas de los nociceptores, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios.

Además de estos mediadores, a nivel periférico, se han identificado sistemas inhibitorios que participan en la modulación del proceso nociceptivo. Tiene especial relevancia el **sistema opioide endógeno**, que está ampliamente distribuido por el organismo y es uno de los sistemas modulares más importantes de la nocicepción a nivel periférico. En la periferia, los receptores opioides están localizados en las fibras sensoriales y simpáticas de diferentes estructuras y en células inmunes, que posiblemente expresan genes que codifican β endorfinas y encefalinas. Además es posible que a nivel periférico sea una de los mecanismos de modulación inhibitoria de la inflamación (40).

I.1.3.3. Transmisión y modulación de la información nociceptiva en el SNC.

La información nociceptiva que alcanza la médula espinal sufre una modulación inhibitoria mediante sistemas de control segmentarios (circuitos intrínsecos espinales) y vías descendentes bulbo-espinales, antes de ser transmitida a centros superiores. Posteriormente, esta información ya procesada, alcanza centros superiores donde induce respuestas vegetativas, motoras y emocionales, y además se hace consciente (aparece el dolor). Los centros de modulación supraespinal, están peor caracterizados y se desconoce mucho a cerca de su funcionamiento inhibitorio.

I.1.3.3.1. Integración de los impulsos nociceptivos en ADME

En el asta dorsal de la médula se produce la integración de toda la información nociceptiva, ya que es aquí donde se produce el encuentro final de todas las vías que convergen en este proceso (41). Desde ahí, transmiten la señal desde la periferia, liberando neurotransmisores específicos que se asocian con el dolor.

Los neurotransmisores (NT) excitatorios que fundamentalmente se liberan son el

glutamato y la SP y el CGRP, que se comportan como NT postsinápticos, así como el NO y las PG, que son neurotransmisores presinápticos o retrógrados. La neurotransmisión rápida está mediada por la liberación de glutamato y ATP, mientras que la neurotransmisión lenta depende de los diferentes neuropéptidos.

Glutamato

El L-glutamato es un aminoácido que se comporta como NT excitatorio, y es el más implicado en la transmisión de información nociceptiva por las aferencias primarias. Se encuentra presente en el 45-70 % de las neuronas de los ganglios de la raíz dorsal. El glutamato actúa como agonista sobre los diversos subtipos de receptores para aminoácidos excitatorios implicados en la transmisión nociceptiva (42): los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), los AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-isoxazole- propionico)/kainato y los metabotrópicos. Estos receptores se encuentran a nivel postsináptico en las neuronas de segundo orden del ADME, especialmente en la sustancia gelatinosa; en el caso del receptor NMDA se cree que es postsináptico respecto a una interneurona que libera glutamato (43).

Péptidos

Las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal expresan una multitud de neuropéptidos, entre ellos destacan la SP, CGRP, polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), colecistocinina (CK), somatostatina, galanina y neuropéptido Y (44,45).

SP

Las aferencias primarias que contienen SP se distribuyen ampliamente en zonas dorsales y ventrales de la médula espinal. Se piensa que actúa como un NT excitatorio lento potenciando los efectos del glutamato; sin embargo, algunas subpoblaciones de neuronas nociceptivas espinales se inhiben por la SP, por lo que en ocasiones podría inducir un efecto antinociceptivo.

CGRP

El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) aunque por se tiene efectos escasos, potencia el efecto de la SP y del glutamato, ya que tiene una acción reguladora de la liberación de este último a nivel de las aferencias primarias.

Somatostatina y galanina

Al igual que la SP estos NT tienen efectos excitatorios pero también inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva.

En el procesamiento de la información nociceptiva, la actividad de las fibras A δ y C desencadena la liberación de diversos neuropéptidos (SP, CGRP) y aminoácidos

excitatorios (glutamato). Estos péptidos y aminoácidos actúan postsinápticamente sobre los receptores NK-1, NMDA y no-NMDA de las neuronas de segundo orden incrementando su excitabilidad. Las interacciones de estos NT y neuromoduladores sobre las neuronas espinales causa una activación de las mismas. Dicha activación desde las aferencias primarias amielínicas conducen a un estado de excitabilidad que puede persistir durante largo tiempo, incluso mucho después que el estímulo generador halla finalizado. Este progresivo aumento de las respuestas de las neuronas espinales del asta dorsal a los *inputs* de las aferencias amielínicas se conoce como el fenómeno de *wind-up*, responsable de los procesos relacionados con la hiperalgesia (46).

I.1.3.3.2. Sistemas endógenos de control inhibitorio de la nocicepción

En el ADME existe dos mecanismos principales de control inhibitorio: los mecanismos intrínsecos espinales (interneuronas inhibitorias) y sistemas descendentes supraespinales que proyectan a las láminas superficiales del asta dorsal de la médula. Los transmisores implicados en la regulación inhibitoria de la nocicepción a nivel del SNC son :

Inhibición de estímulos de alta intensidad

5 HT: las vías descendentes inhibitorias más importantes en el control de la nocicepción son serotoninérgicas. La serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada, aunque dependiendo del tipo de estímulo y del área estimulada, pueden observarse respuestas excitatorias. Así pues, los intentos analgésicos con agonistas serotoninérgicos, suelen tener escasa eficacia analgésica.

NA: Es el principal transmisor del sistema noradrenérgico inhibitorio descendente. Sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, y a nivel supraespinal participan tanto receptores α -2 como α -1.

Péptidos opioides: En general se comportan como NT inhibidores; la acción agonista sobre sus receptores (μ, δ, κ) se acompaña de una reducción de la liberación de los neurotransmisores que participan en la transmisión nociceptiva y participan asimismo en los mecanismos periféricos de la inflamación (47).

En la sustancia gris periacueductal predominan los receptores μ , mientras que en las neuronas espinales pueden encontrarse los tres tipos de receptores. Por ello, la administración de agonistas μ, δ o κ en la médula espinal se acompaña de analgesia. Sin embargo, la inexistencia de agonistas δ para su administración clínica o el bajo techo analgésico y los efectos indeseables de los agonistas κ condicionan que los agonistas μ sigan constituyendo la opción más realista en el tratamiento del dolor por la modulación de receptores opioides.

Acetilcolina (ACh): la ACh aumenta la latencia de los estímulos dolorosos, acción que realiza a través de la activación de los receptores muscarínicos.

Inhibición de estímulos de baja intensidad:

Acido y aminobutírico (GABA). Este NT actúa sobre receptores post-sinápticos GABAA y GABAB, y como consecuencia se produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato (48).

Los conocimientos actuales referentes a la modulación inhibitoria de la nocicepción podrían explicar la analgesia inducida por métodos poco convencionales como son ciertas formas de acupuntura, maniobras de conirritación, hipnosis, analgesia por placebo, etc. Esto procedimientos podrían activar los sistemas antinociceptivos endógenos (incluyendo el opioide) y producir analgesia.

Por tanto, un mejor conocimiento en el futuro de estos sistemas endógenos de modulación del dolor ayudaría a aumentar la eficacia de los tratamientos analgésicos.

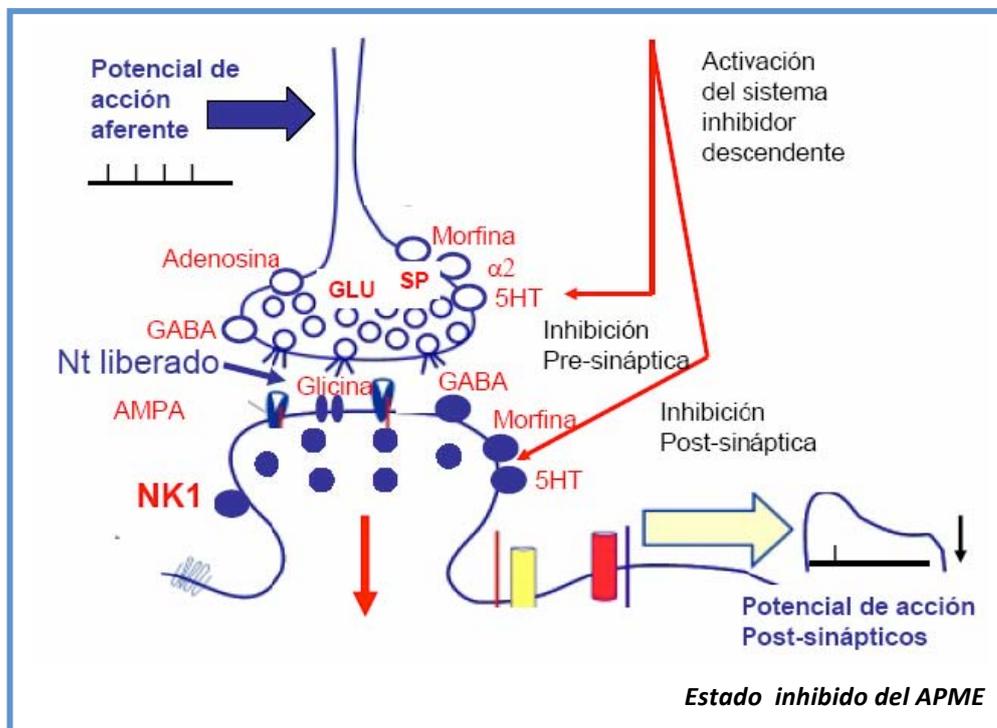


Fig 8. Estado inhibido del asta posterior de la médula espinal (APME). La activación

del sistema inhibidor descendente mediado por GABA, glicina, noradrenalina, encefalina y adenosina, interaccionando con sus respectivos receptores con la consecuente reducción de la liberación de NT excitadores.(14)

I.1.4. PLASTICIDAD NEURONAL

La plasticidad neuronal se define como la capacidad de las neuronas para cambiar su estructura, su función, o su perfil génico (49). Woolf y cols (50) fueron los primeros en aportar evidencia de que un estímulo periférico puede desencadenar un incremento sostenido de la excitabilidad central. Este fenómeno ocurre tanto a nivel de las neuronas aferentes primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior (neuronas de segundo orden) y de centros superiores. Se distinguen tres fases distintas: activación, modulación y modificación (51).

Activación:

La transmisión nociceptiva se inicia por activación de los nociceptores (por estímulos químicos, térmicos o mecánicos), si el estímulo es lo suficientemente intenso se origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal. Esta primera fase de plasticidad neuronal, se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos (52). Este fenómeno ocurre o se manifiesta a dos niveles:

- A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, bien por un fenómeno de autosensibilización (cambios en el complejo receptor-canal iónico) o por un fenómeno de heterosensibilización (aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal).
- A nivel del ADME: la activación de los nociceptores por estímulos de baja frecuencia, origina potenciales de acción post-sinápticos rápidos en las neuronas del asta posterior. Estímulos de alta frecuencia dan lugar a la co-liberación de NT (SP y glutamato) que originan potenciales de acción lentos que se suman en el tiempo, y es amplificado por la activación de receptores NMDA. Esta despolarización activa canales de Ca^{++} no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción (53). El resultado final es una amplificación del potencial de acción (fenómeno denominado “wind-up”).

Modulación:

Este proceso representa cambios que se producen en el sistema nervioso en respuesta a estímulos nocivos, y permite que las señales nocivas recibidas en el ADME sean inhibidas selectivamente, de forma que se modifica la transmisión de la señal a los centros superiores. Hablaremos de dos fenómenos:

-**heterosensibilización** (modulación en los nociceptores) se produce una sensibilización por los mediadores de la inflamación (PGE2, 5-HT, BK, NA, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inmunes. Se ha observado que distintos mediadores actúan sobre distintos receptores periféricos por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar la sensibilización periférica.

- **sensibilización central** (modulación en el asta posterior): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y probablemente disminuyen la modulación inhibitoria. En el ADME, la potenciación homosináptica (sólo por el estímulo nociceptivo) a nivel de receptores AMPA se induce por estímulos de alta frecuencia (100 Hz) y breve duración, y parece depender de los receptores NMDA activados. En cambio la potenciación heterosináptica (sinapsis adyacentes) se inicia cuando estímulos de baja frecuencia (1 Hz) excitan sinapsis no activadas, induciendo un aumento de tamaño de los campos receptores.

Así, cuando existe una activación continua de nociceptores tipo C, se produce una sensibilización central, principalmente mediada por receptores NMDA, representando componente importante tanto en el dolor inflamatorio como en el neuropático (54). Un punto clave en esta fase es la activación de proteinkinasa que incrementan las corrientes de Ca^{++} y el Ca^{++} intracelular, la actividad de las proteinkinasa y facilita la activación de receptores NMDA. Esto origina un fenómeno de feedback de gran relevancia para el mantenimiento de la sensibilización de las neuronas centrales (55).

Modificación:

La modificación aparece en las terminaciones primarias y a nivel del SNC:

- En la primera neurona: la síntesis de factores de crecimiento neuronales aumenta tras la inflamación y disminuye después de una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, aumenta la síntesis de neuromoduladores (SP), canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana (52).

Por otra parte, después de una lesión nerviosa periférica, algunos de los cambios que se producen son opuestos a los observados tras la inflamación (disminuye la SP, el CGRP y los receptores VR1, y opioides (56). Además producen una disminución en la densidad de neuronas sensoriales aferentes primarias (las fibras C y en menor proporción a las fibras A δ) determinando una reorganización central de estas fibras, y dando lugar a nuevas sinapsis (57), que podrían ser una de las causas de que muchos dolores neuropáticos sean de difícil tratamiento.

- las neuronas del asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios significativos (transducción/transcripción de receptores (NK1), transmisores (GABA) y enzimas (COX, NOS)) en las neuronas del asta posterior. La inflamación periférica induce un aumento en la expresión de aquellos receptores/transmisores que están incrementados en las neuronas aferentes primarias (58).

En conclusión podríamos decir que los fenómenos de *hipersensibilidad nociceptiva* son la expresión de la plasticidad neuronal, determinada por los patrones de activación, modulación y modificación, que no son más que distintas fases de un proceso continuo de transformaciones neuronales. Por tanto el dolor no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta la corteza, sino un proceso activo generado parte en la periferia y parte en el SNC en relación a múltiples cambios neuronales. Desde un punto de vista clínico, el sistema somatosensorial *alerta* al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica (en especial cuando hay lesión nerviosa), se inducen cambios en el procesamiento del estímulo nociceptivo que pueden ponerse en evidencia como una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia a tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos pueden persistir después de que haya desaparecido la lesión periférica. La alteraciones en la percepción dolorosa se deben a los cambios tanto morfológicos como funcionales derivados de la neuroplasticidad (49).

I.2. DOLOR POSTOPERATORIO

I. 2.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN:

El tipo de dolor que se origina como consecuencia de una agresión quirúrgica, es el llamado dolor agudo postoperatorio. Las principales características son:

- aparición inmediata, brusco, intenso, y generalmente localizado y limitado en el tiempo.
- Se suele asociar a cambios fisiológicos: sudoración, taquicardia, hipertensión, etc.
- El grado de intensidad es variable, y se relaciona con el tipo de agresión quirúrgica llevada a cabo (tabla 5)

	Duración< 48h	Duración>48h
Dolor intenso	Colecistectomía (incisión subcostal), prostatectomía, histerectomía abdominal, cesárea	Cirugía abdominal mayor, esofaguectomía, toracotomía, cirugía vascular mayor, nefrectomía, cirugía espinal, cirugía articular (excepto cadera), amigdalectomía
Dolor moderado	Apendicectomía, hernia inguinal, cirugía torácica endoscópica, cirugía ginecológica menor, histerectomía vaginal, discectomía, mastectomía	Cirugía cardiaca Cirugía de cadera Cirugía de oído, nariz, laringe y faringe
Dolor leve	Colecistectomía laparoscópica, cirugía urológica menor, legrado, cirugía ocular	

Tabla 5. Intensidad y duración del dolor postoperatorio, según cirugía (59)

El dolor agudo se puede clasificar en nocicéptico y neuropático.

1. Nocicéptico:

a) Somático: se localiza en el lugar de la lesión, dónde se ha producido el daño tisular. Tiene un carácter bien definido, constante, irradiado según la distribución de los nervios somáticos y se asocia a escasos síntomas.

Lo podemos dividir en superficial (en la piel) y en profundo (zonas propioceptivas, músculo esquelético, huesos, cartílagos, y articulaciones).

b) Visceral: secundario a estímulos mecánicos o a isquemias que originan anoxias tisulares. Se localiza mal, con irradiación difusa a zonas alejadas del dermatoma en el que se originó, de carácter intermitente, en forma cólica o espasmos, y asociado a síntomas vegetativos (se pueden acompañar a reflejos cardiovasculares o respiratorios). Se agrupan en tres: receptores de umbral alto (estímulos de alta intensidad), umbral bajo (baja intensidad) y nociceptores silenciosos (se activan ante la inflamación).

2. Neuropático:

Se produce por lesión en las fibras nerviosas (centrales o periféricas). Se presentan como corriente eléctrica, quemazón, y en distintas posiciones. Aunque no es frecuente en el contexto postoperatorio, hay que tenerlo en cuenta porque es responsable de la cronificación del dolor postoperatorio (57).

I.2.2. FISIOPATOLOGÍA

En lo referente a este apartado, resumiremos brevemente los mecanismos fisiopatológicos que originan el dolor agudo postoperatorio puesto que ha sido explicado con detalle en páginas anteriores.

La respuesta dolorosa se produce tras el estímulo quirúrgico. De manera casi inmediata se liberan sustancias (NT, SP, PG,...) asociado al gen de la calcitonina e HI que aumentan la permeabilidad de los canales iónicos dando lugar a la expresión de nuevas proteínas e inducción de enzimas. Junto a este fenómeno se sensibilización periférico, existe un fenómeno de sensibilización central, "wind up" (neuronas del ADME). Da lugar a la liberación de NT (SP y glutamato) que actuarían sobre una series de receptores (el receptor de NMDA se desbloquearía permitiendo que se uniera al glutamato) disminuyendo el umbral de excitación de la membrana neuronal, de forma que pequeños estímulos originan grandes descargas en el asta posterior (60). Sino se suprimen de forma adecuada las respuestas al estímulo

inicial, éste dolor podría cronificarse (61). De ahí la importancia que puede tener el tratamiento adecuado de la lesión quirúrgica.

I.2.3 REPERCUSIONES DEL DOLOR POSTOPERATORIO

Como hemos visto con anterioridad la agresión quirúrgica per se produce una series de alteraciones en las que participa el sistema endocrino e inmunológico. Se origina un aumento de catecolaminas, resistencia a la insulina, intolerancia a carbohidratos y consecuentemente una disminución de las concentraciones de insulina (60). Los mediadores inmunológicos como la interleucina-1 (IL1) puede causar la fiebre, el interferón alfa (IFN α) y las bradicininas pueden participar en la respuesta al estrés. Por tanto es obvio la implicación de ambos sistemas en la respuesta a la agresión quirúrgica.

Un tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio se asocia con alteraciones fisiológicas por respuestas endocrinas, metabólicas e inflamatorias, siguiendo este orden (62):

- Estimulación de la vía somática.
- Aumento de la secreción de liberadores hipotalámicos.
- Aumento de la actividad en la adeno y neurohipófisis.
- La hiperactividad autónoma produce un aumento de la frecuencia cardíaca, de la resistencia vascular periférica, de la presión arterial, de la contractilidad miocárdica, aumento del consumo del O₂ y del trabajo cardiaco.

Revisaremos a continuación las principales complicaciones por sistemas, relacionados con un tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio.

Complicaciones respiratorias

El deterioro de la función respiratoria es una de las complicaciones postoperatorias más importantes en el periodo postoperatorio llegando a una incidencia que oscila entre el 5-25% (63). Cuando se trata de cirugía torácica o de abdomen superior puede incrementar dicha incidencia hasta un 65% (64).

Entre las manifestaciones puede aparecer: taquipnea, una disminución del volumen corriente, de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional, y consecuentemente, una disminución de la ventilación alveolar. Hay que tener en cuenta que la complicación más frecuente es la aparición de atelectasias (63, 65) y es de tal importancia que la incidencia de atelectasias del lóbulo inferior izquierdo puede llegar al 85-90% tras cirugía cardiaca (63,66). Sin embargo existen más

factores además del dolor en la aparición de complicaciones pulmonares: la edad, las condiciones previas del paciente, tipo de cirugía, tabaquismo, duración de la intervención, contractura de los músculos toracoabdominales, ventilaciones pulmonares dificultadas por la presión ejercida sobre la cavidad torácica debido a la distensión abdominal y/o los vendajes compresivos aplicados sobre la incisión quirúrgica, tipo de incisión, así como la disfunción de la musculatura respiratoria (63,67,68) y las alteraciones en la ventilación/perfusión generadas por el acto anestésico-quirúrgico (63, 69).

La consecuencia de las modificaciones fisiopatológicas y/o complicaciones respiratorias, es una alteración de la relación ventilación/perfusión con la producción de una derivación intrapulmonar y determinando la aparición de hipoxemia en el periodo postoperatorio (63,64).

El dolor por sí mismo puede propiciar complicaciones respiratorias además de exacerbar la mayor parte de los distintos factores implicados, por lo que resulta incuestionable el beneficio que se aporta con un tratamiento eficaz del dolor postoperatorio (63,70).

Complicaciones cardiovasculares

Las complicaciones cardiovasculares son junto con las pulmonares unas de las causas más importantes de mortalidad postoperatoria. Cuando se produce dolor se liberan catecolaminas (por hiperactividad simpática) responsables de estas complicaciones. Tiene lugar un aumento de la frecuencia cardíaca y de las resistencias vasculares periféricas con el consiguiente incremento de la presión arterial media, del índice cardíaco y del consumo de oxígeno por parte del miocardio (63). Cuando esto se produce en el paciente con patología cardíaca previa, puede descompensar su estado, provocando infarto o incluso fallo cardíaco (63,71).

La presencia de dolor puede incrementar la morbilidad cardíaca, y su tratamiento, puede reducir la descarga simpática. Así, tanto la analgesia epidural como el uso de morfina a dosis altas mejoran algunas variables cardíacas como la taquicardia y la isquemia, pero no parecen modificar la incidencia de complicaciones cardíacas severas (63,70).

Complicaciones endocrino-metabólicas

El dolor es uno de los factores implicados en la respuesta endocrino-metabólica de la agresión quirúrgica por activación del sistema simpático y del eje hipotálamo-hipofisiario-suprarrenal. Esta alteración neurohormonal se traduce en la aparición de: hiperglucemia, glucosuria, oliguria con retención hidrosalina (retención de Na⁺ y agua con aumento de la excreción de K⁺), estimulación del sistema renina-angiotensina, aumento de los cuerpos cetónicos, del ácido láctico, del metabolismo

y del consumo de oxígeno con hipercatabolismo proteico, y alteración de la inmunidad. Todo ello junto con una disminución de la capacitancia venosa y un aumento de la frecuencia cardiaca, inotropismo y resistencias periféricas, contribuye a prolongar las estancias hospitalarias al aumentar la morbilidad del periodo postoperatorio (63).

Complicaciones gastrointestinales

La actividad digestiva se encuentra disminuida y como consecuencia se origina distensión abdominal, náuseas, vómitos, y en casos más severos íleo paralítico.

Una complicación digestiva que merece nuestra atención es la presencia en el periodo postoperatorio de náuseas y vómitos (NVPO). La incidencia de aparición de NVPO es del 20-30%, pudiendo llegar hasta un 80% en los grupos de riesgo (72,73). Entre los factores más importantes se detallan en la tabla 6. Su presencia supone una disminución del bienestar del paciente y un riesgo de complicaciones graves (hemorragia, dehiscencia de las suturas quirúrgicas, alteraciones electrolíticas, elevación de la presión intraocular, etc.), un aumento de los costes del proceso quirúrgico y un impacto negativo en la calidad percibida por el paciente (72,73).

Complicaciones tromboembólicas

Es un periodo propicio para la trombosis venosa periférica y la formación de trombos. La aplicación de un tratamiento adecuado del dolor junto con la administración de heparina favorecen la deambulación precoz y disminuye las complicaciones tromboembólicas.

Complicaciones inmunológicas

La función inmunológica se altera tras la cirugía (61), estando implicados además la respuesta neuroendocrina, la hipotermia y la transfusión sanguínea (74). Esto se traduce en un aumento de radicales libres, actividad de neutrófilos y macrófagos, así como una disminución de los anticuerpos producidos por las células T (61). Las consecuencias clínicas son un incremento en la susceptibilidad a las infecciones, que aunque no está claro que el control del dolor afecte a la inmunidad si se ha analizado su influencia en al complicaciones infecciosas (75).

Factores de riesgo para náuseas y vómitos postoperatorios
Factores dependientes del paciente <ul style="list-style-type: none">• sexo femenino• historia de no fumador• Historia previa de NVPO o cinetosis
Factores relacionados con la anestesia <ul style="list-style-type: none">• Anestésicos inhalatorios: dosis dependientes• Oxido nitroso.• Opiáceos intra y postoperatorios: dosis dependientes.
Factores relacionados con la cirugía <ul style="list-style-type: none">• Duración de la cirugía: cada aumento en la duración en 30 min aumenta un 60% el riesgo.• Tipo de cirugía: laparoscopia, laparotomía, mama, estrabismo, plástica, maxilofacial, ginecología, abdominal, neurológica, oftálmica, de tiroides, urológica.

Tabla 6. Factores de riesgo NVPO (73).

Complicaciones psicológicas

En cuanto a las reacciones de tipo psicológico ante el dolor, éstas se corresponden con emociones tales como la angustia, miedo, depresión y aprensión, siendo resultado de una respuesta cortical al dolor (63) .

La ansiedad, en su relación directa con el dolor (76), con toda probabilidad, facilita el influjo nociceptivo exacerbando así el dolor y estableciendo su relación en ambos sentidos. Se ha comprobado que pacientes que recibieron técnicas psicológicas preoperatorias experimentaron menor dolor postoperatorio (77).

La intensidad del dolor también incrementa el estrés lo que conduce a insomnio y alteraciones en al conducta (agresividad y agitación)(63). Todas esta complicaciones, por tanto, retrasarían la recuperación postoperatoria.

Cronificación del dolor

El DPO puede convertirse en el primer paso de una cascada persistente del estímulo nociceptivo desencadenada por el tejido y lesión nerviosa (59). En su instauración hay que considerar 2 mecanismos: sensibilización periférica de nociceptores y por sensibilización central. Por tanto, se producirá una disminución del umbral doloroso y un aumento de la respuesta al dolor; hiperalgesia y alodinia. En el caso del dolor crónico secundario al DPO, se etiqueta a partir de las 6 semanas o 2 meses (59). Entre los factores que contribuyen a su aparición es evidente que la cirugía es determinante, según Kehlet (78) se clasificarían: amputación de extremidades (33-35%), toracotomías (35-55%), colecistectomías y mastectomías (11-57%), herniorrafía inguinal (37%) y esternotomía (27%). De ahí la importancia de la identificación de la etiología, y su tratamiento adecuado.

I.2.4 EVALUACION DEL DOLOR

Ya hemos visto la importancia del dolor agudo postoperatorio; ya que se produce con una alta frecuencia, en su inadecuado tratamiento y en las repercusiones que tiene en la evolución y en la recuperación del paciente.

El dolor es subjetivo (nadie mejor que el enfermo para saber si le duele y cuanto) por lo que resulta muy difícil su evaluación ya que no hay un signo objetivo que nos permita medirlo con exactitud. Por tanto su valoración ha de ser individualizada y lo más correcta posible. Para ello disponemos de una serie de datos que debemos conocer:

I.2.4.1. Interrogatorio y exploración del paciente:

A un paciente que está postoperado y despierto se le puede interrogar sin problemas, obteniendo gran cantidad de información relevante. Hay que determinar sus características topográficas (localización, fecha de inicio, y aspectos temporales), y sus características cualitativas (intensidad del dolor, tipo, repercusiones del dolor...)

1. Escalas de medición:

Para cuantificar el dolor es necesario aplicar una serie de escalas que nos permitan tanto completar una información inicial como comprobar si el tratamiento está siendo el adecuado.

Escalas subjetivas (10):

- a) Escala verbal simple: dolor ausente, moderado, intenso, intolerable.
- b) Escalas numéricas: de 0 a 10.
- c) Escala analógica visual.
- d) Escala de expresión facial.

La escala numérica verbal consiste en interrogar al paciente acerca de su dolor diciéndole que si 0 es “no dolor” y 10 el “máximo dolor imaginable”, nos dé un número con el que relacione su intensidad.

La escala visual analógica (EVA) consiste en una línea horizontal de 10 cm de longitud dispuesta entre dos puntos donde figuran las expresiones “no dolor” y “máximo dolor imaginable” que corresponden a las puntuaciones de 0 y 10 respectivamente Fig 9; el paciente marcará aquel punto de la línea que mejor represente el dolor que padece.

NO DOLOR _____ **DOLOR MAXIMO**

Fig 9. Escala visual analógica (79).

La escala facial de Wong (80): para valorar el dolor en el paciente pediátrico. Se representan una serie de caras con diferentes expresiones que van desde la alegría, modificándose hasta el llanto. A cada cara se le asigna un número del 0 al 5, donde 0= no dolor y 5= máximo dolor imaginable. Fig 10.

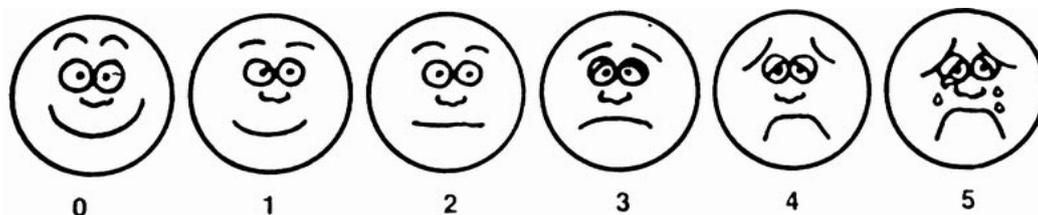


Fig 10. Escala facial de dolor (Adaptado de Wong, 2001(80)).

La Escala Visual Analógica (EVA) o su variante más actual, la Escala Numérica Verbal (ENV), siguen siendo los instrumentos más utilizados en la actualidad (81). Estos instrumentos de valoración subjetiva de la intensidad o severidad del dolor percibido, tanto crónico como agudo, han sido caracterizados como simples,

sencillos de comprender, robustos, sensibles y reproducibles, permitiendo al paciente expresar la severidad de su dolor, y posibilitando obtener un valor numérico del mismo (79,81). Entre otras de sus virtudes está la facilidad de utilización, las escasas instrucciones de aplicación o la sencillez en la obtención de la puntuación del sujeto, eso por no hablar del rango de edad en los sujetos susceptibles de aplicación (de 5 años en adelante) (81,82).

Escalas multidimensionales:

La más conocida, el cuestionario de McGill (83), consiste en presentar al paciente una serie de términos o palabras agrupadas que describen las dos dimensiones que integran la experiencia dolorosa (sensorial y emocional); pero además incluye una tercera dimensión que es la evaluativa. Por su complejidad, este cuestionario es de poca utilidad en la valoración del dolor postoperatorio.

I. 2.5 CONCLUSIONES

Es complicado seguir la evolución de todos los pacientes postoperados. Se estima que, independientemente del tipo de intervención, el 30% de los pacientes experimentan dolor leve tras la cirugía, el 30% dolor moderado y el 40% dolor severo (10). Lo que está claro que el dolor postoperatorio inadecuadamente tratado aumenta la morbi-mortalidad y prolonga la recuperación del paciente (10).

Entre las causas que conllevan a un tratamiento inadecuado del dolor postoperatorio:

- Medicación insuficiente.
- Formación inadecuada de los profesionales.
- Comunicación inadecuada entre los profesionales y los paciente.
- Ausencia de tratamientos individualizados.
- Retraso del inicio de la analgesia.
- Fármacos y métodos de administración inadecuados.

Entre estas causas deberíamos resaltar e insistir en la educación del paciente sobre su dolor y como aliviarlo así como el la formación del personal sanitario. Con esto conseguiríamos minimizar el malestar del paciente, facilitaríamos su recuperación y evitaríamos las complicaciones relacionadas con un mal control del dolor, en definitiva aportaríamos un adecuado confort al paciente.

I.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El tratamiento del dolor agudo postoperatorio se puede realizar con tratamiento farmacológico o no farmacológico que actúan inhibiendo o modulando la transmisión del estímulo nociceptivo a nivel periférico, espinal o supraespinal (84).

Los métodos más usados son los farmacológicos de más fácil aplicación en el ámbito postoperatorio, los no farmacológicos son menos eficaces y más apropiados para el dolor crónico.

Los fármacos analgésicos más utilizados en el dolor postoperatorio se pueden dividir en tres grupos según su mecanismo de acción: anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y analgésicos-antitérmicos (metamizol y paracetamol), opioides, anestésicos locales y coadyuvantes.

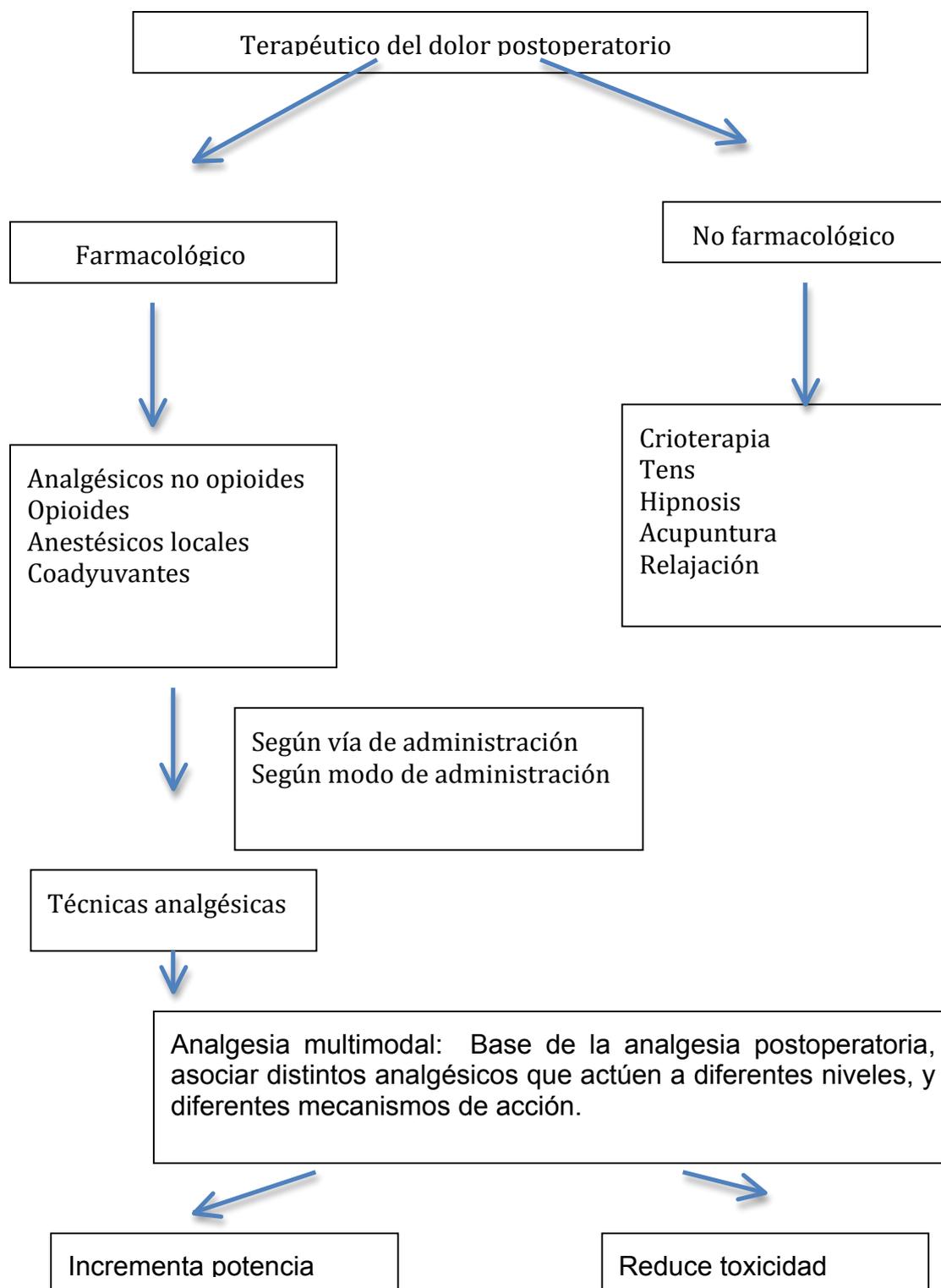


Fig 11. Tipos de tratamientos del dolor postoperatorio (Modificado de la Torre 2011(59)).

I.3.1. AINES Y ANALGÉSICOS/ANTITÉRMICOS

Hay una gran variedad de AINES, no todos disponibles por la vía parenteral. Este grupo de fármacos comparte un mecanismo de acción común: la inhibición, reversible o irreversible, de la enzima COX, lo que ocasiona una disminución de la síntesis de PG y tromboxanos (TX), sustancias conocidas como eicosanoides, importantes mediadores de la inflamación y el dolor (85). Sin embargo, la participación de los eicosanoides en distintos procesos fisiológicos su inhibición también origina efectos adversos, tales como lesiones gástricas, alteraciones de la coagulación e insuficiencia renal. Para evitar estos efectos secundarios, se ha desarrollado fármacos que inhiben selectivamente la isoforma COX2 que se genera en la inflamación pero no la COX1 que es la relacionada con los procesos fisiológicos. Sin embargo, a pesar de las grandes expectativas, a nivel cardiovascular y renal no han mostrado beneficios, por lo que tienen escasas indicaciones en el dolor postoperatorio (10).

Aunque la mayoría de los componentes de este grupo tienen acciones, analgésicas, antitérmicas y antiinflamatorias, su eficacia relativa es diferente para cada una de ellas, así el paracetamol no tiene actividad antiinflamatoria por eso tiende a excluirse de este grupo (85).

En este apartado nos detendremos en los dos fármacos utilizados en el ensayo clínico: paracetamol y metamizol.

I.3.1.1. Paracetamol.

El paracetamol es un analgésico central con poca acción antiinflamatoria (débil inhibidor de la COX 1 (86)). Actúa inhibiendo la COX3 en el SNC, pasando la barrera hematoencefálica. Su estructura química queda reflejada en la Fig 12. Su biodisponibilidad por vía endovenosa y sus escasos efectos adversos han hecho que este fármaco esté incluido en los protocolos de dolor postoperatorio.

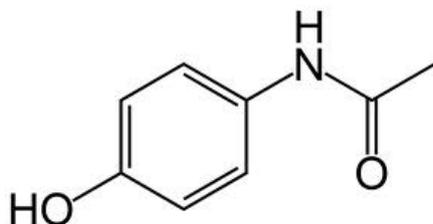


Fig 12. Estructura química del paracetamol (87).

El dosis habitual del paracetamol parenteral es de 1 g cada 6 horas. Puede utilizarse con mayor margen de seguridad que los AINE en cuanto a su perfil de efectos

secundarios, pero ha de evitarse en la insuficiencia hepática. Puede conseguirse un efecto sinérgico al asociarse a otros AINES (10).

La coadministración de paracetamol con AINES proporciona un sinergismo analgésico, por diferentes mecanismos de acción, los AINE inhiben las prostaglandinas a nivel periférico y del SNC, mientras que el paracetamol inhibe la liberación de prostaglandinas a nivel del cordón espinal y tiene efectos sobre los mecanismos serotoninérgicos para inhibición del dolor. Por otra parte ambos reducen la producción del NO en el SNC (88).

En el dolor moderado-severo, el uso de los AINE y el paracetamol es adyuvante a los mórnicos parenterales o a las infusiones epidurales. Su mayor ventaja consiste en permitir disminuir las dosis de opiáceos, limitando así la incidencia de efectos secundarios de los mórnicos (10).

I.3.1.2 Metamizol.

Pertenece al grupo de derivados del pirazolonas y su fórmula estructural queda reflejada Fig 13 (87). Tiene presentaciones orales y parenterales, con una metabolización hepática y eliminación renal. Produce analgesia por su acción a nivel periférico y central. A nivel periférico inhibiendo a la COX, y a nivel del SNC aunque no están muy bien establecidos los mecanismos, se han descrito interacciones con: sistema serotoninérgico, el gabaérgico, el glutamato, y aumentando la liberación de glucocorticoides (89).

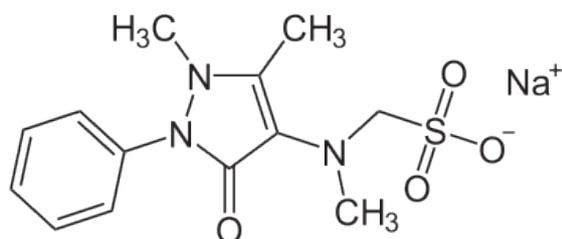


Fig 13. Estructura química del metamizol (87).

La acción analgésica es dosis dependiente, alcanzándose su efecto máximo a dosis de 2 gr. Se utiliza en el tratamiento de dolor moderado tanto agudo como crónico. Además ejerce una acción relajante en la fibra muscular lisa por lo que es muy útil en el dolor tipo cólico. En el tratamiento de dolor agudo postoperatorio, las dosis se administran en intervalos 6-8h por vía endovenosa (ev).

Su efecto colateral más temido es la agranulocitosis (por anticuerpos antileucocitarios específicos), la cual es independiente de la dosis y de la duración

del tratamiento. Por sus efectos sobre el sistema hematológico y reacciones anafilácticas, está prohibido en EEUU y en muchos países europeos (90).

Su asociación con el tramadol en el tratamiento del dolor postoperatorio ha resultado ser eficaz (88).

I.3.2. OPIÁCEOS

Los fármacos opiáceos o mórficos, solos o, mejor, combinados con AINES, son la base del tratamiento del dolor severo. Su efecto analgésico se produce por la activación del sistema opioide endógeno, que está constituido por receptores y transmisores distribuidos por SNC y periférico. Cuando se administran agonistas opioides exógenos activan a los receptores opioides y así ejercen su acción analgésica.

La acción analgésica de los opiodes es debida a la interacción con estos receptores situados a nivel presináptico y postsináptico:

a) al unirse al receptor presináptico situado en las terminaciones nerviosas de las fibras A δ y C en el asta dorsal de la médula, se produce la inhibición de la liberación de NT excitadores.

b) al unirse a los receptores postsinápticos situados en las neuronas nociceptivas específicas y de rango dinámico amplio del asta dorsal de la médula.

La actividad de los opiodes sobre las neuronas se lleva a cabo tanto en los mecanismos aferentes como eferentes de la sensación dolorosa. En el sistema aferente, los opiodes se unen a los receptores situados en las neuronas del ADME, provocan una inhibición de la transmisión del dolor, bloquean la liberación de NT excitadores a nivel presináptico y producen una disminución de la capacidad de excitación neuronal. En el mesencéfalo deprimen la actividad transmisora eferente de los haces de la vía ascendente, y en los receptores situados en la corteza cerebral y sistema límbico deprimen la capacidad de integrar la información dolorosa (91).

La clasificación de los fármacos opioides es compleja, y se puede realizar según diferentes criterios; origen, estructura química, eficacia, afinidad por los receptores y duración de acción. Nosotros nos vamos a fijar en dos de las clasificaciones según su afinidad (capacidad de la sustancia para unirse a un receptor) y según su potencia.

Según su afinidad por el receptor distinguimos (tabla 7):

-Agonistas puros: agonistas de los receptores μ , con máxima actividad intrínseca.

-Agonista parcial: con actividad intrínseca inferior a la máxima, es decir, tienen efecto techo y de forma competitiva pueden desplazar al agonista puro, si se administran juntos, y actuar como antagonista.

-Agonista-antagonista: con actividad agonista sobre receptores kappa y antagonista-agonista parcial sobre los mu.

-Antagonista puro: no tiene capacidad intrínseca, pero sí afinidad sobre los receptores.

Según su potencia analgésica (en relación con la morfina que representa la unidad), pueden ser:

-Débiles: codeína 0,1; dextropropoxifeno 0,2

-Intermedia: meperidina 0,5; tramadol 0,1-0,5; pentazocina 0,5.

-Potentes: morfina 1; metadona 1,5; heroína 3-4; buprenorfina 30-50;

fentanilo 80-100; alfentanilo 70; sulfentanilo 500-1.000.

Opioides	M	Δ	K
Agonista	Fentanilo	-	-
	Morfina	morfina	morfina
	Tramadol	-	-
	Codeína	codeína	codeína
Antagonista	Naloxona	naloxona	naloxona
	Naltrexona	naltrexona	naltrexona
Agonista parcial	Buprenorfina	-	-
Agonista-antagonista	Pentazocina	-	pentazocina

Tabla 7. Clasificación de opioides según su receptor (93).

Nos vamos a fijar en los tres fármacos opioides utilizados en el ensayo: fentanilo, morfina y tramadol.

I.3.2.1. Fentanilo.

Derivado de la 4-anilopiperidina. Su estructura química aparece en la Fig 14. Es un agonista puro de los receptores μ , es uno de los opiáceos más potentes que actúa a nivel central (200-300 veces más que la morfina). Su presentación es intravenosa (ampolla de 3ml, 0,05mg/ml), transdérmica y oral (citrato de fentanilo transmucoso oral).

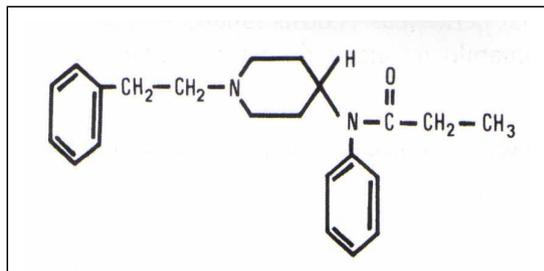


Fig 14. Estructura química del fentanilo (93).

Se comercializa en ampollas de 3 ml, conteniendo 0,05mg de producto activo por ml bajo forma de citrato para su uso intravenoso, intramuscular, epidural y espinal. Esta es la presentación que utilizaremos en el estudio, aunque también existen en otras presentaciones.

I.3.2.1.1. Farmacodinamia y farmacocinética:

Su biodisponibilidad es del 100% por vía endovenosa. El alivio del dolor se produce a los 10-15 min, con efecto máximo a los 20, y la absorción digestiva hace que se prolongue el efecto de 3-5h (dependiendo de la dosis). No vamos a detenernos en el resto de las vías: epidural, intratecal, transdérmica... porque se ha empleado este fármaco por vía intravenosa (iv).

La concentración del fármaco en los tejidos depende de su grado de perfusión, siendo máximo en el hígado, riñón, cerebro y pulmón. El paso de la barrera hematoencefálica es limitado y directamente proporcional a la liposolubilidad del opiáceo.

Las características farmacocinéticas muestran que después de la administración del fármaco el decrecimiento del nivel plasmático es trifásico. Las dos primeras son cortas pero la tercera puede durar hasta 48 h por redistribución tisular, lo que explican ciertas depresiones respiratorias secundarias (94). Su metabolización es hepática casi en un 90%, y el resto por orina.

I.3.2.1.2. Efectos farmacológicos:

Los opioides además de actuar inhibiendo el dolor poseen una serie de efectos relacionados con su amplia distribución por el organismo.

- Efectos centrales: la actividad analgésica del fentanilo es de 160 a 400 veces superior a la de la morfina, según el protocolo experimental (94). La analgesia se acompaña de una sedación con indiferencia pero sin sueño. Puede causar alteraciones del humor, nistagmus, miosis, diaforesis y actividad antitusígena entre otras acciones.
- Efectos respiratorios: la depresión respiratoria aparece con dosis de 3µg/kg en 1 a 2 min, para dosis más elevadas puede durar hasta 6h (94). Además causa rigidez en la pared torácica.
- Efectos cardiovasculares: son ligeros, hipotensión, disminución de la frecuencia cardíaca, vasodilatación venosa y arterial (94). Lo hacen un fármaco ideal para cirugía cardíaca.
- Efectos gastrointestinales: retrasa el vaciado gástrico, el tránsito y aumenta la presión en la vía biliar.
- Efectos sobre la piel: por liberación de histamina produce rubor y con frecuencia prurito.

I.3.2.1.3. Utilidad clínica:

En el periodo preoperatorio el fentanilo disminuye, igual que otros opioides, la excitabilidad refleja inducida por el dolor, disminuyendo las reacciones neurovegetativas, temibles al principio de la anestesia, y provoca un estado de sedación satisfactorio que se acompaña a menudo de amnesia (95).

En el periodo perioperatorio o intraoperatorio, el fentanilo es utilizado por vía venosa asociado a los anestésicos inhalatorios en la técnica denominada anestesia balanceada. También se utiliza junto con hipnóticos endovenosos, dando lugar a una técnica de anestesia endovenosa total. Las dosis varían desde 1-3µg/kg (96) pudiendo llegar hasta 20µg/kg en cirugía mayor (como por ejemplo cardíaca).

Aunque en nuestro estudio hemos utilizado este opiáceo en el acto anestésico-quirúrgico, por sus características farmacocinéticas y su gran afinidad en los receptores, lo hace ideal para su administración por otras vías, como epidural, en perfusión controlada por el paciente (PCA) transdérmica u oral para el tratamiento del dolor postoperatorio (10,41).

I.3.2.2. Morfina.

Es un alcaloide fenántreno derivado del opio. Su estructura química queda recogida en la Fig 15 (95). Es el analgésico opiáceo por excelencia, y referencia del resto de fármacos. Se trata de un agonista puro de los receptores μ , δ , y κ , aunque su actividad principal es a nivel de receptor μ (38).

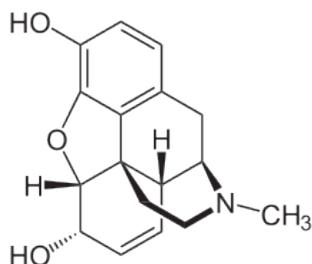


Fig 15. Estructura química de la morfina (95).

I.3.2.2.1 Farmacocinética y farmacodinamia:

Se absorbe por todas las vías menos la transdérmica o cutánea. El metabolismo de la morfina incluye procesos de conjugación y oxidación a nivel hepático. Su excreción es principalmente renal (un 10% libre y el resto en forma de metabolitos).

La relación entre la concentración plasmática y los efectos analgésicos es difícil de determinar, debido a su amplio volumen de distribución, pobre liposolubilidad y presencia de metabolitos activos (41).

I.3.2.2.2 Efectos farmacológicos:

Sobre otros órganos, además del SNC, tienen los mismos efectos que los referidos para el fentanilo. El típico síndrome opiáceo: la analgesia, sedación, depresión respiratoria, miosis...

I.3.2.2.3 Utilidad clínica:

La dosis de morfina parenteral recomendada para el tratamiento del dolor postoperatorio es de 10 mg y en base a esta cifra se confeccionan las tablas de equipotencia de los restantes opiáceos (41, 97). La morfina es el opioide potente más utilizado en analgesia postoperatoria tanto en infusión continua, bolos o PCA (82). Se ha administrado por diferentes vías y según todos los métodos disponibles: epidural, sublingual, intramuscular, intratecal... (10,41, 95).

En el ensayo clínico se ha empleado en el postoperatorio inmediato en la Unidad de Reanimación postoperatoria en bolos de 2mg si EVA >4.

I.3.2.3. Tramadol.

Es un opiáceo agonista débil de los receptores μ . Resulta interesante el hecho de que no produce depresión respiratoria y su escasa capacidad de producir tolerancia o adicción. El hecho de que la analgesia producida por el tramadol sólo es antagonizada en un 30% por la naloxona demuestra que este fármaco no es sólo un agonista opioide. Su potencia clínica es una décima parte de la morfina y se ha utilizado con eficacia para el dolor postoperatorio y el dolor crónico (10). Además de su acción sobre los receptores opioides, posee otra acción, inhibidor de la recaptación de la 5HT y NA, lo que a nivel clínico tiene un buen efecto analgésico y una menor incidencia de efectos indeseables de los opiáceos. Su estructura química se muestra en la Fig 16 (95).

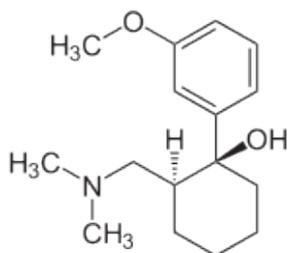


Fig 16. Estructura química del tramadol (95).

I.3.2.3.1 Farmacodinamia y farmacocinética:

El tramadol se absorbe bien por cualquier vía: oral, intravenosa, intramuscular y rectal. Tiene una biodisponibilidad del 41-84%. Su comienzo de acción es de 5 a 10 min tras su administración intravenosa. Su metabolismo es principalmente hepático, y su excreción es 90% a través de la orina y un 10% biliar. Debido a su doble mecanismo de acción sus efectos pueden ser revertidos por naloxona, $\alpha 2$ antagonistas y bloqueadores de 5HT (95).

I.3.2.3.2. Efectos adversos:

En varios ensayos clínicos realizados los efectos secundarios más habituales aparecían tras la administración intravenosa: náuseas, somnolencia, vómitos, mareos, sequedad de boca y sudoración (98). A dosis equipotentes, su capacidad para producir depresión respiratoria es menor que la de otros opioides (99).

I.3.2.3.3. Efecto analgésico:

Las recomendaciones de la OMS en cuanto a su utilización se refiere, lo sitúan en el segundo escalón del tratamiento de dolor, que veremos posteriormente, considerándolo opiáceo menor. Se utiliza tanto para el tratamiento del dolor agudo como crónico, ya que se ha demostrado su acción en el dolor nociceptivo y en cierto tipo de dolor neuropático (98). Puede administrarse vía oral, intramuscular, endovenosa y rectal. Las dosis para el tratamiento del dolor agudo oscilan entre 1-1,5 mg/kg, en intervalos entre 4-6h, siendo dosis máxima 400mg/24h (100).

Es un fármaco ampliamente utilizado en tratamiento del dolor agudo, consiguiendo alivio del dolor moderado-severo tras distintos tipos de cirugías entre otras la abdominal, ortopédica y ginecológica (101), disminuyendo la intensidad del dolor en un 46- 57% (98).

I.3.3. TRATAMIENTO COADYUVANTE

I.3.3.1. Antagonistas de los receptores NMDA.

En la actualidad se están empleando antagonistas de los receptores NMDA, en el tratamiento dolor agudo y crónico. El más conocido es la ketamina, un anestésico no barbitúrico perteneciente al grupo de la la fenilciclohexilamina y derivado de la fenilciclidina (88,102). Su administracion puede ser intravenosa y epidural.

La analgesia producida por la ketamina es debida a su acción antagonista no competitiva selectiva de los receptores NMDA, parece intervenir en el proceso de la hiperalgesia y la alodinia en el dolor agudo. La ketamina es capaz de actuar sobre una gran variedad de receptores incluyendo: receptores nicotínicos, opioides: mu, delta y kappa, produciendo además efecto analgésico por otras vías antinociceptivas. Ha sido empleada con anterioridad como agente anestésico.

A dosis bajas (0,25-0,5mg/kg i.v en bolo o en infusión 25µg/kg/min, mejora la analgesia, reduce el consumo de opoide y previene su tolerancia (103). Sus efectos de hiperexcitabilidad en el sistema cardiorrespiratorio, central y alucinaciones han limitado su uso generalizado.

I.3.3.2. Agonistas alfa 2.

Estos fármacos inciden sobre los receptores medulares alfa-2, ejerciendo su acción analgésica (ADME). Se pueden utilizar en combinación con opioides o anestésicos locales, minimizando así dosis y efectos secundarios.

- **La clonidina** es un alfa dos agonista cuyo efecto analgésico está relacionado con la estimulación de los adrenorreceptores alfa-2 en ADME. Además produce

liberación de noradrenalina y acetilcolina, produciendo la antinocicepción (88,104). También actúa inhibiendo la sustancia P (105).

Los efectos secundarios son: disminución de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y respiratoria.

- **2-dexmetomidine**. Es un agonista alfa 2 adrenérgico con propiedades ansiolíticas, sedantes y analgésicas. Produce sedación dosis dependiente, analgesia, simpaticolisis y ansiolisis sin producir una depresión respiratoria significativa (106). Sus propiedades sedativas la hacen, especialmente útil en anestesia pero también en sedación en pacientes críticos.

I.3.3.3. Glucocorticoides.

Son potentes antiinflamatorios. Se ha demostrado su utilidad en dosis única para la reducción de náuseas y vómitos postoperatorios (73). Potencian la analgesia y además útiles en infiltraciones locales para el dolor articular de origen inflamatorio y para el dolor neuropático de origen compresivo (10).

I.3.3.4. Antiepilépticos.

En este apartado nos vamos a detener con más detalle ya que a este grupo pertenece el fármaco objeto del estudio. Son dos tipos los utilizados en dolor: gabapentina (GBP) y pregabalina (PGB).

I.3.3.4.1. Gabapentina.

La GBP fue introducida en 1993 como un fármaco anticonvulsivante en el tratamiento de la crisis epilépticas parciales refractarias. Posteriormente, se ha demostrado su efectividad en el dolor crónico: neuralgia postherpética, neuropatía diabética, síndrome complejo regional, dolor oncológico, neuralgia del trigémino, neuropatía del VIH, y cefaleas (107-114). En el 2002, fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Recientemente esta siendo utilizada en el manejo del dolor agudo en el contexto perioperatorio (107).

I.3.3.4.1.1.Farmacología

La GBP es un análogo del ácido γ - aminobutírico (GABA) con una estructura molecular reflejada en la Fig 17 (107).

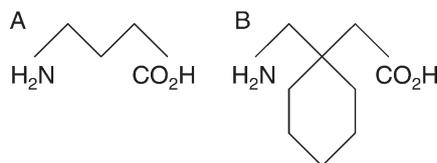


Fig 17. Fórmula estructural de GABA (A) y gabapentina (B) (107).

La absorción de la GBP es dosis dependiente. La biodisponibilidad vía oral varía inversamente con la dosis. Después de una dosis de 300 o 600 mg, la biodisponibilidad fue el 60% y el 40%, respectivamente (107,115). En el humano se distribuye ampliamente en líquidos y tejidos después de su administración. No se une a proteínas plasmáticas (107,116) y tiene un volumen de distribución 0.6–0.8 litro kg^{-1} (107,115). Después de la ingestión de una dosis de 300mg, el pico máximo de concentración plasmática se alcanza en 2-3h (100, 117).

La GBP no sufre metabolización ni inducción hepática (100,118). Su eliminación se lleva a cabo por la orina, por lo que está linealmente relacionado con el aclaramiento de creatinina (119). La dosis ha de ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal.

No tiene interacciones clínicamente relevantes, así, la cimetidina, y los anti H₂ disminuyen el aclaramiento de la GBP en un 12% cuando se administran conjuntamente (119), y los antiácidos reducen su biodisponibilidad entre un 10-20% en voluntarios sanos (120).

I.3.3.4.1.2. Efectos adversos:

La GBP es un fármaco con pocos efectos adversos. En un estudio en el que se evaluó el uso de GBP en el tratamiento para convulsiones (121), se evaluaron a 2216 pacientes, y los efectos secundarios observados fueron: somnolencia (15.2%), náuseas (10.9%), astenia (6%), cefalea (4.8%), náuseas (3.2%), ataxia (2.6%), ganancia de peso (2.6%), y ambliopía (2.1%).

I. 3.3.4.1.3. Mecanismo antinociceptivo:

Estructuralmente es un análogo del neurotransmisor GABA, pero no se unen a los receptores GABA A o los GABA B. El mecanismo de acción más aceptado es la interacción con sub-unidades de los canales de calcio α -2- γ . Esta subunidad expresa 4 isoformas, de las cuales la 1 y la 2, expresan alta afinidad por la GBP (107,122).

Los mecanismos que se derivan son la reducción en la liberación de NT con la consecuente disminución de hiperexcitabilidad neuronal. Estas acciones se originan de manera presináptica y por eso la disminución en el influjo de calcio a ese nivel,

reduce el glutamato, sustancia P y norepinefrina en la sinapsis (122-124).

Entre otras posibles interacciones de la GBP se podrían incluir: interacciones con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de K⁺ (122,125) y inhibición del receptor AMPA, principalmente a nivel espinal, aunque esta interacción ha sido cuestionada recientemente (122, 126,127).

En algunos estudios han mostrado la influencia de sistemas como el descendente noradrenérgico, el α 2 adrenérgico espinal y el circuito espino-bulbo-espinal, en su acción analgésica, sumados a la interacción a α -2- γ de los canales de calcio (107,128, 129).

I.3.3.4.1.4. Experiencia clínica:

La GBP cómo hemos expuesto anteriormente, a parte de su uso en el tratamiento para la epilepsia y trastornos de ansiedad generalizada, cada vez son más numerosas sus aplicaciones en otros ámbitos. Por tanto los empleos por fuera de estas categorías podrían ser considerados "off-label", pero se ha aceptado como regular, como lo son el dolor neuropático de origen central y como parte de analgesia multimodal en el perioperatorio (122).

En la literatura se recogen numerosos estudios en los que se utiliza la GBP de forma aislada o asociada a otros agentes tanto en el pre o postoperatorio.

En 2004, Turan et al (130) publicaron el primer ensayo clínico en el que medían el efecto de la GBP en el dolor agudo postoperatorio y consumo de morfina en pacientes intervenidos de cirugía de espalda. Sus resultados mostraron que 1200 mg de GBP administrados vía oral 1h antes de la cirugía, disminuían tanto las puntuaciones en la escala del dolor como el consumo de morfina. Además también reducían los efectos secundarios asociados al consumo de opioides.

En un meta-análisis en el que se estudia el efecto analgésico de la GBP en el perioperatorio (131), se evalúan 896 pacientes de 12 ensayos clínicos en distintas intervenciones quirúrgicas (histerectomías, mastectomías, discectomías...) y con dosis única o múltiples (130,132-142). Un total de 449 pacientes recibieron GBP oral y 447 placebo. Se midieron EVA, uso de analgésicos y efectos secundarios. Encontraron que la administración de GBP se asociaba a una mayor tasa de sedación, y a una reducción en el EVA y consumo de morfina.

Con respecto a la dosis óptima de GBP oral, existe gran controversia. Pandey et al (139), sugirieron que la administración de 600mg de GBP era el régimen más óptimo, sin embargo, Khan et al (143) encontraron que el consumo de morfina fue menor, la puntuación en el VAS fue inferior y el tiempo en requerir el primer analgésico fue mayor en los grupos que recibieron 900 y 1200mg de GBP

comparado con el grupo que recibió 600 mg. En ninguno de los estudios citados, los efectos obtenidos con 1200 mg fueron superiores a 900 mg. Se puede afirmar que 600, 900 o 1200 mg de GBP vía oral son efectivas y seguras en el manejo del dolor postoperatorio (144).

En la histerectomía abdominal se han llevado a cabo numerosos estudios que evalúan la reducción de dolor postoperatorio y el consumo de opioides, y concluyen que con la administración de GBP se obtienen mejores puntuaciones en el EVA y una reducción en el consumo de opiáceos (141,145-147). En cuanto a la dosis administrada, oscilaba entre 600 mg (146) y 1200 mg administradas 1 h antes de la intervención quirúrgica (141,147) y 3000 mg en 24h, administrados 1200mg 1h antes de la intervención y 600 mg cada 8h las primeras 24 h (145).

En lo referente al mejor momento en el que debe ser administrada la GBP en el perioperatorio, Pandey et al (148) evaluó la administración de GBP pre y post-incisional. Aunque se apreció una clara tendencia a la disminución en el consumo de opioides en el grupo pre-incisional, esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa. Pero teniendo en cuenta la facilidad y el beneficio potencial de su uso previo a la cirugía, es nuestra práctica administrarlo 1-2 h. preoperatoriamente (122).

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, y el paracetamol. (122,149,150).

I. 3.3.4.2. Pregabalina.

La PGB es un análogo del GABA con propiedades anticonvulsivantes. Este agente sucesor de la GBP, ha sido aprobado por la FDA en tratamiento del dolor neuropático (151,152), y en trastornos de ansiedad generalizado (153).

I.3.3.4.2.1. Farmacología:

La PGB es el ácido (S)-3-aminometil-5-metilhexanoico, análogo del GABA. Fig 18 (154). No se une al receptor ni es capaz de desarrollar acciones gabaérgicas, además sus efectos no se revierten con antagonistas del GABA (152,155,156).

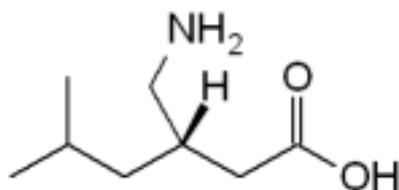


Fig 18. Fórmula estructural de la PGB (154).

La PGB está disponible en cápsulas de 25, 75, 150 o 300 mg. La dosis media diaria puede oscilar entre 50 a 600 mg/día, dividido en 2 o 3 tomas al día.

I.3.3.4.2.2. Mecanismos de acción:

El mecanismo de acción más aceptado es su unión a la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio de tipo P,Q,N dependientes de voltaje en el SNC y SNP (152,156,157). Los mecanismos que se desencadenan de esta unión: reducción de la liberación de NT con la consecuente disminución de la hiperexcitabilidad neuronal en distintas áreas del sistema nervioso relacionadas con patologías como el dolor neuropático y la ansiedad (156). Estas acciones se desarrollan a nivel presináptico, así la disminución en la entrada del ión calcio reduce el glutamato, la SP y la NA en la sinapsis (156, 158,159).

La PGB bloqueó la inducción y mantenimiento de la hiperalgesia y la alodinia tras la incisión quirúrgica del músculo plantar en ratas (160). La prevención de la fase de inducción dolorosa derivada del uso de PGB en este modelo de dolor postoperatorio produjo efectos analgésicos que duraron varios días (156,160).

También hay otras posibles interacciones con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de potasio e inhibición del receptor tipo AMPA, principalmente a nivel espinal, aunque esta interacción se ha cuestionado recientemente (127,152).

En cuanto a la farmacocinética, se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una concentración máxima de 1 h tras la administración. La biodisponibilidad es del 90% y su farmacocinética es lineal, con baja variabilidad interindividual (152,161); además, el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran 2 o 3 veces al día. La PGB no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, y se ha demostrado que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. Su eliminación es renal como fármaco intacto, por lo que es necesario reducir la dosis en los pacientes con disfunción renal o en hemodiálisis.

I.3.3.4.2.3. Efectos adversos:

La PGB es un fármaco generalmente bien tolerado (162). Los efectos adversos más

frecuentes que se han descrito con su uso son: mareo (23%), somnolencia (14,6%), edema periférico (10,4%), sequedad de boca (6%) y cefaleas (7,2%); suelen aparecer con carácter leve y se advierte un comportamiento dependiente de la dosis, por lo que los efectos adversos suelen disminuir al reducir la dosis y desaparecen sin dejar secuelas tras la suspensión del fármaco (152).

I.3.3.4.2.4. Experiencia clínica:

En los últimos años la PGB se ha introducido como fármaco adyuvante en el manejo del dolor postoperatorio (152,163). La acción de la PGB en el control del dolor postoperatorio se puede explicar por la reducción en la hiperexcitabilidad de las neuronas del ADME secundario al daño tisular (152,164). Su efecto ansiolítico y su capacidad para reducir la tolerancia a los opiáceos también parecen ser beneficiosos en el contexto perioperatorio (152, 165,166).

Existen numerosos estudios que valoran la eficacia analgésica y los efectos adversos de la PGB. En un meta-análisis realizado recientemente, analizan a un total de 899 pacientes, de los cuales 521 recibieron PGB (163, 167-177).

Se estudió en distintos tipos de cirugía: extracciones dentales (167), cirugía menor ginecológica (168), colecistectomía laparoscópica (169,170), histerectomía laparoscópica (171), cirugía laparoscópica ginecológica (172), artroplastia total de cadera (173), histerectomía abdominal (174,175), gastrectomía laparoscópica (176), y tiroidectomía endoscópica asistida por robot (177). En la mayoría de estos pacientes se había realizado una anestesia general, a excepción de los estudios de Hill et al (167) que realizaron una anestesia local y de Mathiesen et al (173) en el que realizaron una anestesia espinal. La PGB fue administrada en dosis única entre 1h (168,169,172-177) y 2h (177) preoperatorias, 1dosis en el postoperatorio con la aparición de dolor moderado, y en dos dosis repartidas 1h antes de la intervención quirúrgica y 12h postoperatorias (170,171). Las dosis de PGB osciló entre 50 mg y 600 mg vía oral. Con el fin de analizar los resultados en este meta-análisis (163) lo dividen en pacientes que recibieron <300 mg/día y ≥ 300 mg/ día.

En 5 estudios (167, 168,169,171,177) utilizaron < 300mg/día, obteniendo una reducción en el consumo de opioides (169,171,177). Sin embargo, Jokela et al (171), no encontraron diferencias en el tiempo requerido para la primera dosis de analgesia de rescate al compararlo con los controles.

En 8 estudios utilizaron entre 300 y 600mg de PGB (167,170, 172-175,177) administradas en una dosis o bien en dos dosis separadas. Obtuvieron resultados variables, no encontraron diferencias significativas en la intensidad del dolor en reposo tanto en las primeras 2h (172-174), como a las 24h (167,172-175). Sin embargo, 3 estudios mostraron una reducción en el consumo de opioides (173-175).

Zhang et al (163), concluyeron que la administración perioperatoria de PGB disminuía el consumo de opiáceos en las primeras 24h después de la cirugía. Además, reducen las vómitos postoperatorios, y los trastornos visuales eran más frecuentes en los pacientes con PGB.

La evaluación del dolor postoperatorio en los diferentes estudios con PGB en el perioperatorio, varió entre 24h (168,169, 173-176), dos días (170, 171) y 7 días (178,179). Igual que la dosis diaria y la duración de la administración de la PGB también fue muy heterogénea, desde dosis única (168, 169, 172-176) y dos dosis en las primeras 24h postoperatorias, dos días (178) hasta dos semanas de administración (180).

Como exponíamos arriba, la dosis administrada en la literatura es variable, lo que si resulta interesante es que el descenso del consumo de analgésicos y la intensidad del dolor no está enteramente relacionada con la dosis, así los resultados obtenidos con menos de 300mg (169,171, 176) eran similares a los obtenidos con 600 mg (173-175).

La PGB también se ha utilizado como premedicación para el estado de ansiedad aguda y sedación en cirugía electiva (179). Analizaron 108 pacientes, divididas en cuatro grupos: placebo, 75mg, 150 mg y 300 mg de PGB, y midieron la ansiedad, sedación y dolor. Y concluyeron que no hubo diferencias en los niveles de ansiedad encontrados entre los distintos grupos. Sin embargo, el nivel de sedación fue mayor en el grupo de 300mg (90 min antes de la inducción y 120min postoperatorios) comparado con el grupo control. No encontraron diferencias en el consumo de opiáceos.

También se han realizado estudios que evalúan la combinación de PGB con otros fármacos. Un total de 116 pacientes que iban a ser intervenidas de una histerectomía abdominal fueron randomizadas en 4 grupos: paracetamol+placebo, paracetamol+PGB+placebo, paracetamol+PGB+dexametasona. Como resultado, no encontraron reducción en el consumo de morfina ni en el EVA en los grupos en los que combinaban PGB con paracetamol y/o dexametasona comparado con paracetamol solo (174). Sin embargo, en otro estudio que administraron PGB en combinación con celecoxib en cirugía de columna, encontraron un reducción en el dolor postoperatorio y del uso de opioides en el grupo de la combinación PGB-celecoxib comparado con celecoxib (181).

Los gabapentoides nos ofrecen opciones buenas para el alivio del dolor postoperatorio, disminuyendo el consumo de opioides y por tanto de sus efectos secundarios.

I.4.TÉCNICAS ANESTÉSICO-ANALGÉSICAS EN HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

I.4.1. CONSIDERACIONES EN LA HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

La histerectomía es la operación más realizada por el ginecólogo y uno de los procedimientos quirúrgico mayor más común en los Estados Unidos después de la cesárea >600.000 al año (182). Entre las indicaciones más comunes se encuentran: leiomiomas, endometriosis, sangrado uterino anormal y neoplasias. Hoy hay muchos abordajes diferentes para la histerectomía, incluyendo la vía abdominal (183), transvaginal y laparoscópica. Fig 19.

En cuanto al abordaje abdominal; es el más utilizado para la exploración en la mayoría de las pacientes que tienen una neoplasia ginecológica. Otra indicación es el útero grande que no permite un abordaje vaginal seguro. La forma y tamaño del estrecho inferior de la pelvis también son factores clave. Una masa anexial desconocida, la endometriosis pélvica extensa y las adherencias de cirugías previas o infecciones pélvicas también pueden ser indicaciones para un abordaje abdominal (182,184). La realización de una adecuada evaluación preoperatoria de la patología y condiciones de la paciente permitirá un correcta elección de su abordaje.

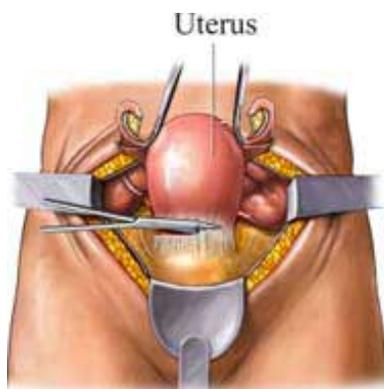


Fig 19. Histerectomía abdominal. (183)

En este estudio no es el objetivo la descripción de las distintas técnicas quirúrgicas, por lo que no se describirán.

La histerectomía abdominal es una cirugía que puede provocar un dolor intenso en las primeras 48h del postoperatorio como hemos comentado anteriormente (59). Aunque se trata de una cirugía infraumbilical, que podría considerarse de menor dolor, existen factores motivacionales que podrían explicar una mayor intensidad del mismo (185). Hemos escogido esta intervención para la realización del ensayo ya que es una cirugía ideal para el estudio del dolor postoperatorio, con unas

pacientes muy homogénea (mismo sexo, misma indicación quirúrgica...), el tipo de dolor que produce es la suma de nociceptivo, somático (pared abdominal) y visceral (útero y anejos), y presenta una intensidad alta entre las 24-48h postoperatorias.

I.4.2. TÉCNICAS ANESTÉSICAS EN LA HISTERECTOMIA ABDOMINAL

En la histerectomía abdominal se puede emplear diferentes técnicas anestésicas: anestesia general (186), anestesia regional (187) o incluso la combinación de ambas (188).

I.4.2.1. Anestesia general.

La anestesia general se ha utilizado satisfactoriamente para la realización de histerectomías (186), proporcionando una adecuada relajación muscular, control de la vía aérea, protección neurovegetativa, e hipnosis. Sin embargo algunos autores establecen comparaciones de las técnicas regionales contra general, encontrando diferencias significativas en cuanto a náuseas y vómitos postoperatorio, necesidad de mayor cantidad de analgésicos postoperatorios, deambulación y estado de confort, encontrando mayores beneficios cuando se utiliza con técnica regional que si administramos anestesia general sola (186).

La utilización de medicamentos es convencional, teniendo en cuenta la valoración preoperatoria y las patologías agregadas de las pacientes. Para una anestesia general son necesarios: fármacos inductores, anestésicos inhalatorios o intravenosos para el mantenimiento durante la cirugía, opioides y relajantes musculares. A continuación se expondrán los fármacos utilizados en el ensayo clínico y no todos las posibilidades farmacológicas de las que disponemos para realizar una anestesia general.

I.4.2.1.1. Propofol:

El propofol es el 2,6 diisopropilfenol (Fig 20). Se prepara en una emulsión oleosa isotónica al 1% que contiene lecitina de huevo. Es el hipnótico con el tiempo de vida más corto, tanto en bolo como en perfusión continúa, por lo que lo hace ideal tanto para la inducción como para el mantenimiento de una anestesia general (180). Su mecanismo de acción es aumentando la actividad en la sinapsis del GABA.

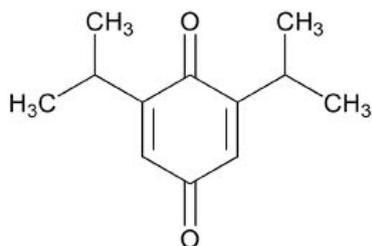


Fig.20. Fórmula del propofol (189).

I.4.2.1.1.1. Farmacocinética:

Sigue un modelo tricompartmental, con una metabolización hepática. Aunque los metabolitos del propofol se excretan sobre todo en la orina, no es necesario modificar dosis ni en insuficiencia hepática ni renal (190).

La dosis de inducción para un adulto es de 2mg/kg, produce la pérdida de consciencia rápida (30-40 segundos) seguido de un despertar rápido atribuible a su redistribución. La dosis de mantenimiento es de 100-150µ/kg/min.

I.4.2.1.1.2. Farmacodinamia:

a. SNC:

Potencia la acción del GABA, disminuye el flujo sanguíneo cerebral, el consumo de cerebral de oxígeno y la presión intracraneal PIC (190).

b. Sistema cardiovascular:

Es un vasodilatador arterial e inotrópico negativo. Produce descensos dosis dependiente en la presión arterial, gasto cardíaco. Disminuye el flujo coronario y el consumo de oxígeno miocárdico (191).

c. Sistema respiratorio:

Produce una apnea de unos minutos tras la inducción y una ligera broncodilatación. El descenso de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente es dosis dependiente.

d. Efectos antieméticos: A bajas dosis se ha usado como antiemético en el periodo postoperatorio (73).

e. Otros efectos:

Provoca dolor durante la inyección intravenosa, por lo que se recomienda la administración de una vía de mayor calibre o bien la adición de lidocaína a bajas

dosis.

Como el propofol es una emulsión ha de administrarse con cuidado en pacientes con alteraciones del metabolismo lipídico.

I.4.2.1.2 Sevofluorano:

I.4.2.1.2.1. Generalidades de agentes anestésicos inhalatorios:

a) Farmacocinética:

La farmacocinética de los agentes anestésicos describe su captación (absorción) desde el alveolo a la circulación sistémica, su distribución en el organismo, y su eventual eliminación a través de los pulmones o mediante metabolización, preferentemente hepática (192). Mediante el control de la presión inspiratoria parcial (PI) de un agente inhalatorio, se crea un gradiente entre la máquina de anestesia y su lugar de acción, el cerebro (Fig 21). El principal objetivo de la anestesia inhalatoria es conseguir una presión parcial de anestésico en el cerebro constante y óptima (193). Por lo tanto, manteniendo una constante y óptima presión alveolar del anestésico (PA), controlamos de manera indirecta, pero útil, la presión cerebral. La PA de un agente anestésico inhalatorio es un reflejo fiel de su presión en cerebro y es la razón que justifica el uso de la PA como un índice de la profundidad anestésica, un reflejo de la rapidez de inducción y recuperación anestésica y una medida de su potencia. La PA, y de un agente anestésico inhalatorio viene determinada por la entrada de gas en el alveolo menos la captación de éste desde el alveolo a la sangre arterial. La cantidad de gas que entra en el alveolo depende de 1) PI, 2) ventilación alveolar (VA), y 3) características del sistema anestésico de ventilación.

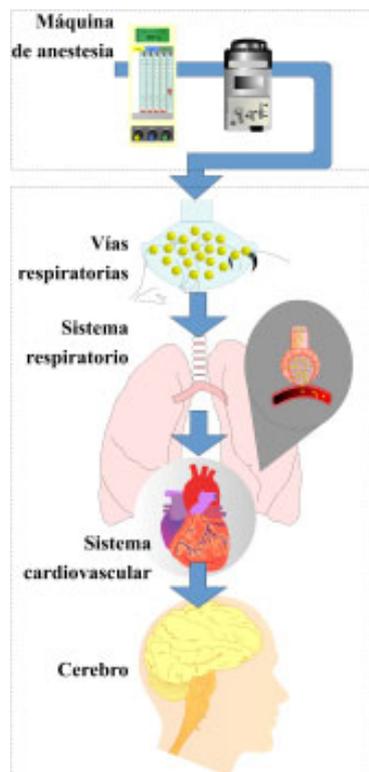


Fig 21. Compartimentos extracorporales y corporales por los que pasan los anestésicos inhalatorios (193).

La solubilidad en sangre y en los tejidos de los anestésicos inhalatorios viene determinada por los coeficientes de partición (194, 195) (Fig 22). Un coeficiente de partición es una frecuencia de distribución que describe como el anestésico inhalatorio se distribuye equitativamente entre dos fases en equilibrio (cuando las presiones parciales son idénticas).

	Sangre/ gas	Cerebro / sangre	Músculo / sangre	Grasa / sangre
Desflurano	0.42	1.3	2.0	27
Óxido Nitroso	0.47	1.1	1.2	2.3
Sevoflurano	0.69	1.7	3.1	48
Isoflurano	1.4	1.6	2.9	45
Enflurano	1.8	1.4	1.7	36
Halotano	2.5	1.9	3.4	51

Fig 22. Coeficiente de partición sangre de los anestésicos en los tejidos (193).

La recuperación de la anestesia puede ser definida como la velocidad a la cual la

PA disminuye con el tiempo (195). En muchos aspectos, la recuperación es la inversa de la inducción de la anestesia. Por ejemplo, la VA, la solubilidad y el CO determinan la velocidad a la cual la PA disminuye. La recuperación de la anestesia difiere de la inducción en 1) la ausencia de un efecto concentración en la recuperación (la PI no puede ser menor de cero), 2) concentraciones tisulares variables de anestésicos al comienzo de la recuperación, y 3) la importancia potencial del metabolismo en la velocidad de disminución en la PA (195).

La eliminación, el agente anestésico pasa desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo; luego, desde la sangre hacia los alvéolos; y por último, es eliminado del organismo hacia el medio ambiente gracias al movimientos de los gases que genera la ventilación pulmonar (194).

Se metabolizan a nivel hepático, mientras las concentraciones se mantienen presentes (inducción y mantenimiento) el metabolismo apenas tiene efecto sobre la concentración alveolar debido a la saturación de las enzimas hepáticas.

b) Farmacodinamia:

- SNC: producen inconsciencia y amnesia, depresión generalizada del SNC dosis dependiente, aumentan el flujo sanguíneo cerebral, la tasa metabólica y la presión intracraneal (por vasodilatación) (193).

- Cardiovascular: provocan depresión miocárdica dosis dependiente y sensibilizan al miocardio a los efectos arritmogénico de las catecolaminas (194).

- Sistema respiratorio: producen una depresión respiratoria dosis dependiente, irritación de la vía aérea precipitando laringo y broncoespasmos (desflurano e isoflurano) y sin embargo otros agentes poseen actividad broncodilatadora (193).

-Sistema muscular: poseen una acción miorelajante propia, permitiendo la laringoscopia e intubación endotraqueal a altas concentraciones.

- Hígado: pueden provocar una disminución de la perfusión hepática.

-Sistema renal: disminuyen el flujo sanguíneo renal. El ión flúor (metabolito del enflurano y sevoflurano) es nefrotóxico.

En cuanto a los distintos agentes anestésicos inhalatorios hablaremos del sevoflurano.

I.4.2.1.2.2. Sevofluorano:

Es un agente halogenado con flúor, Fig 23. Tiene una solubilidad en sangre de 0.65.

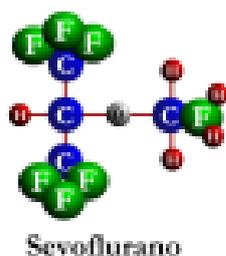


Fig 23. Fórmula del sevofluorano (193)

Efectos sobre aparatos y sistemas (194):

- Cardiovascular: Deprime de manera leve la contractilidad miocárdica. Causa poco aumento en la frecuencia cardiaca. El Gasto Cardíaco disminuye sensiblemente de forma dosis dependiente con el halotano y con el enflurano y de forma mucho menos importante con los demás halogenados. Aunque todos estos fármacos disminuyen la contractilidad, la existencia de vasodilatación periférica contribuye al mantenimiento del gasto cardíaco en algunos anestésicos. No hay evidencia que relacione el sevofluorano con el síndrome de robo coronario. Tiene por otra parte un cierto efecto protector ante la isquemia y la reperfusión miocárdica, relacionado con los canales del potasio ATPasa dependientes.

- Respiratorio: provoca una depresión respiratoria, disminuyen la sensibilidad a la estimulación hipercápnica, a 1 MAC producen una dilatación bronquial en el broncoespasmo inducido por un estímulo tóxico o colinérgico. Por otro lado, los anestésicos inhalatorios producen un cierto aumento de las resistencias de las vías aéreas por pérdida de volumen pulmonar. El sevofluorano se caracteriza por no ser irritante de las vías aéreas superiores. Se puede obtener una inducción anestésica inhalatoria bien tolerada desde el punto de vista respiratorio (196). El sevofluorano puede ser el agente de elección para la anestesia del paciente asmático, ya que es menos irritante que el isofluorano y el desflurano (197) y, además, no potencia el efecto arritmogénico de las catecolaminas como el halotano en estos pacientes que pueden estar en disposición de necesitar estas drogas como broncodilatadores.

- Neuromuscular: posee una acción miorrelejante propia, permitiendo la laringoscopia e intubación endotraqueal a altas concentraciones. Potencian, además, la acción de los relajantes musculares.

- Renal: aumenta el flujo sanguíneo renal. Su metabolismo con fluoruro se ha relacionado con el deterioro de la función del túbulo renal (194).
- Hepático: disminuye el flujo sanguíneo de la vena porta, pero aumenta el de la arteria hepática manteniendo el aporte de oxígeno hepático total.

I.4.2.1.3 Opiáceos.

Como hemos comentado anteriormente son fármacos que se fijan a los receptores de opiáceos del SNC y otros tejidos. Aunque provocan cierto grado de sedación son muy eficaces como analgésicos.

El opioide utilizado en el ensayo es el fentanilo. En cuanto a su mecanismo de acción, efectos secundarios, farmacocinética y farmacodinamia ya han sido expuesto con anterioridad. La dosis que se han utilizado para la anestesia general: intubación 1-2 mg/kg y de mantenimiento 3mg/kg. Mención breve haremos al remifentanilo.

I.4.2.1.3.1. Remifentanilo:

El remifentanilo es un agonista de los receptores opioides mu, con una potencia analgésica similar al fentanilo. El remifentanilo es el primero de los opioides metabolizado por las esterasas (198). Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos, siendo predecible la terminación efecto. Pertenece al grupo de las 4-anilidopiperidinas. Es el clorhidrato del éster metílico del ácido 3-[4 - metoxicarbonil-4-[(1-oxopropil)-fenilamino]-1-piperidina] propanoico. Su fórmula molecular se detalla en la Fig 24.

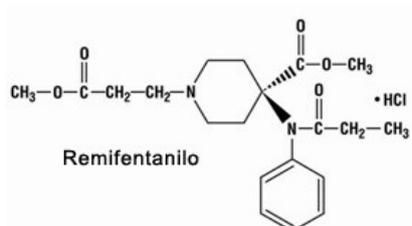


Fig 24. Fórmula de remifentanilo (189).

Tiene una duración de acción mucha más corta que el fentanilo por ser rápidamente inactivado por las esterasas no específicas de la sangre y otros tejidos (188,189).

El remifentanilo es de 20 a 30 veces más potente que el alfentanilo. El efecto

analgésico pico se produce de 1 a 3 minutos después de la administración.

Farmacocinética y Metabolismo

El remifentanilo se comporta siguiendo el modelo bicompartimental durante la primera hora y pasando al modelo tricompartmental después de una hora de infusión (198,199). Tiene un volumen de distribución bajo (se estima en humanos en 33L) por su relativamente baja liposolubilidad. La vida media se estima de 9-11 minutos. Después de una infusión prolongada la CSHT (Context-Sensitive Half Time), que es el tiempo que tarda en disminuir la concentración efectiva al 50% después de interrumpir la infusión, es de 3-4 minutos para el remifentanilo, independientemente de la duración de la infusión, y por lo no deja analgesia residual en el postoperatorio inmediato (200). El remifentanilo se metaboliza rápidamente a través de las esterasas plasmáticas inespecíficas.

Su farmacodinamia es la misma que el resto de opioides: depresión respiratoria dosis dependiente, hipotensión, sedación... No está alterado su metabolismo en la afectación hepática. Mención especial es la rigidez que puede aparecer en un 9% de los pacientes (198).

El remifentanilo se utiliza como analgésico durante la inducción y mantenimiento de la anestesia general. Puede ser también una alternativa a la sedación con propofol en cirugía bajo anestesia local a dosis de 0.1 mg/kg/min por la ausencia de analgesia residual en el postoperatorio inmediato.

I.4.2.1.4. Relajantes musculares:

La relajación del músculo esquelético se produce por anestesia inhalatoria profunda, bloqueo nervioso regional o agentes bloqueadores de la unión neuromuscular. Estos últimos son los llamados relajantes musculares. Existen 2 grupos según el mecanismo de acción: despolarizantes (agonistas de los receptores de acetilcolina) y no despolarizantes (antagonistas competitivos).

Los relajante no despolarizantes pueden clasificarse según su estructura química. De esta forma distinguimos entre los bencilisoquinoleínicos (d-tubocurarina, atracurio, cisatracurio, mivacurio...) y los aminoesteroideos (pancuronio, vecuronio, rocuronio, rapacuronio...). Se ha escogido el bromuro de rocuronio porque posee unas características (latencia, estabilidad, ausencia de metabolitos activos...) que lo han convertido en uno de los relajantes de elección en la práctica habitual.

I.4.2.1.4.1. Rocuronio:

Es un esteroide monocuaternario, análogo de vecuronio. Bromuro de 1-(17β-acetoxi-3α-hidroxi-2β-morfolino-5α-androstano-16β-il)-1-alil pirrolidino(Fig 25).

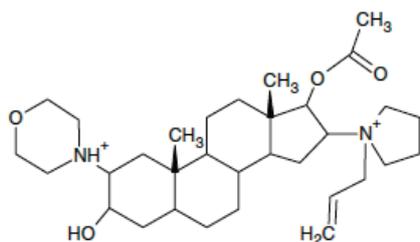


Fig 25. Fórmula química del bromuro de rocuronio (201).

Metabolismo y excreción:

No sufre metabolismo alguno y su eliminación es sobre todo es hepática y menos renal. Ausencia de metabolitos medibles en plasma, orina o bilis. La acumulación depende de la dosis administrada y de su distribución y eliminación. La insuficiencia hepática avanzada prolonga el tiempo de vida media β (201).

El inicio de acción en torno a 1,5 minutos (menor que el vecuronio) aunque es variable en función del autor (202). Es el único relajante neuromuscular a dosis de 0.9 a 1,2 mg/kg con inicio de acción similar a la succinilcolina (60-90 seg), lo que lo hace adecuado para intubación de secuencia rápida (201).

Dosificación:

Es menos potente que otros relajantes esteroides. La dosis de intubación es de 0,4-0,6mg/kg, y los bolos de mantenimiento de 0,15mg/kg. Si se administra en perfusión continúa 5 a 12 μ g/kg/min.

Efectos secundarios:

Aumento de la frecuencia cardíaca, presión arterial media e índice cardíaco (203), broncoespasmo y alteraciones hemodinámicas: son muy raras, aunque se han descrito (204), e interferencia en la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

I.4.2.2. Anestesia regional/combinada.

La anestesia regional ha sido utilizada ampliamente en la histerectomía abdominal (187-188) aportando una anestesia óptima para la intervención. Dentro de las técnicas regionales se ha descrito en la literatura la anestesia epidural(188), la

intradural (187) y epidural-intradural (205). Para la elección de la técnica anestésica, debemos tomar en consideración el nivel de bloqueo que se requiere para la intervención quirúrgica, la inervación de los órganos sexuales femeninos, así como el drenaje linfático y su localización. En nuestro estudio hemos utilizado la anestesia intradural porque es un técnica con una instalación del bloqueo sensitivo y motor rápido, si se le añade un narcótico aumenta la calidad de la analgesia, y nos proporciona un mejor plano anestésico en comparación con el bloqueo peridural. Pero con el inconveniente de mayor frecuencia de complicaciones como las aracnoiditis, cefaleas postpunción dural, e hipotensión entre otras. Además tiene la gran desventaja de la dosis única.

Descripción de la técnica:

Se coloca a la paciente en posición sentada o decúbito lateral izquierdo . La punción se realiza bajo condiciones estrictas de asepsia a nivel de L3-L4 con una aguja punta de lápiz hasta vencer la resistencia del ligamento amarillo. Se retira la guía y se ve refluir el líquido cefalorraquídeo a través de la aguja, y se introduce anestésico local. Fig 26.

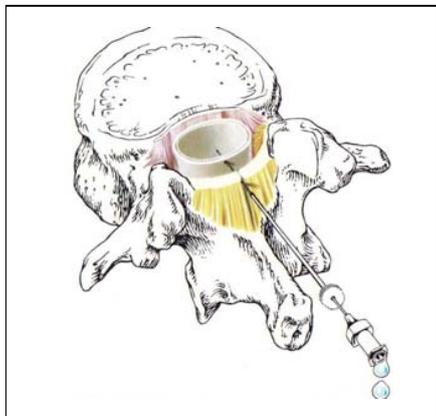


Fig 26. Realización del bloqueo intradural (206).

En nuestro estudio hemos solventado el inconveniente de la limitación de la duración de esta técnica anestésica, combinando la anestesia intradural con una general. De esta manera conseguimos una buena calidad anestésica y menos efectos secundarios que cuando se emplea una anestesia general sola, entre otros náuseas y vómitos, al no precisar opioides (188).

I.4.3. MODALIDADES ANALGÉSICAS.

A lo largo de esta introducción queda claro la importancia del tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Así durante la últimas décadas se ha demostrado con evidencia (61,207) que el control adecuado del dolor, junto con una rápida movilización y nutrición no sólo aumenta el confort del paciente sino que reducen la morbilidad y estancia hospitalaria.

Vamos a revisar a continuación, la analgesia controlada por el paciente, la “preemptive” analgesia y la analgesia balanceada o multimodal.

I.4.3.1. Analgesia controlada por el paciente.

Se considera analgesia controlada por el paciente (PCA: Patient-Controlled-Analgesia) un método en el cual el paciente tiene la posibilidad de poder administrarse los analgésicos, ya sea mediante una bomba programable o mediante la disponibilidad de analgésicos para su administración por vía oral (38, 198). No vamos a comentar el desarrollo histórico de esta modalidad ya que no es el objetivo de este trabajo.

Fundamentos de la PCA:

Este método soluciona dos problemas: la variabilidad interindividual y la variabilidad interindividual de las necesidades analgésicas (208). Esta última tiene diversas causas: el dolor incidental, los ritmos circadianos del dolor, y la disminución progresiva del dolor a lo largo del postoperatorio (209). Los objetivos que se pretenden conseguir son: individualizar dosis y obtener una concentración analgésica mínima efectiva (MEAC), y mantener concentraciones plasmáticas relativamente constantes del analgésico para así evitar oscilaciones pronunciadas que induzcan efectos secundarios o analgesia insuficiente (208,209). La relación dosis respuesta sobre todo en los opioides no sigue una relación lineal, sino sigmoidea. Fig 27(209).

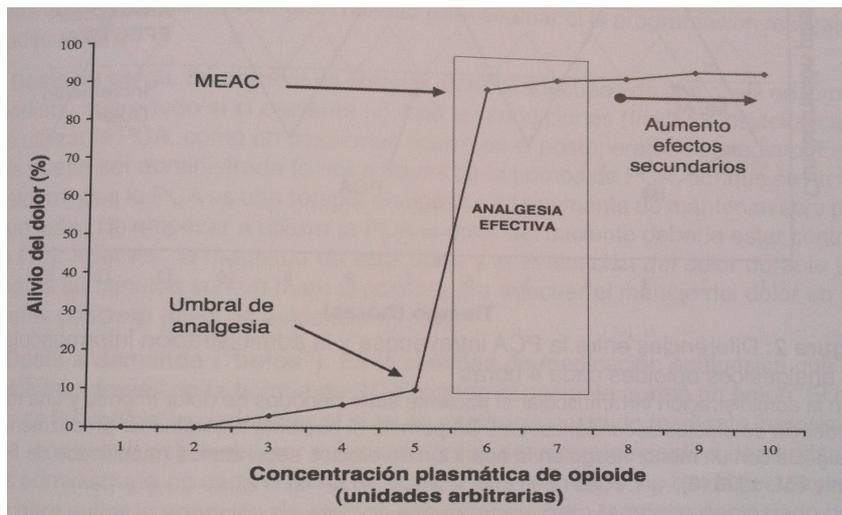


Fig 27. Relación concentración plasmática dosis-respuesta para analgésicos opiáceos (209).

La MEAC es la concentración plasmática mínima de opiáceos que induce analgesia efectiva. Aumentando la concentración plasmáticas por encima de la MEAC no mejora de forma significativa la analgesia, pero se incrementa la incidencia de efectos adversos. El umbral de analgesia es aquella concentración a partir de la cual, con pequeños incrementos de la concentración plasmática se producen grandes aumentos en el efecto analgésico (modificado de Etches R, 1999 (209).

La estrategia ideal es obtener concentraciones plasmáticas ligeramente superiores a la MEAC durante intervalos prolongados, con pequeños incremento de dosis administrados de forma precoz para evitar que las concentraciones disminuyan por debajo de la MEAC (Fig 28)

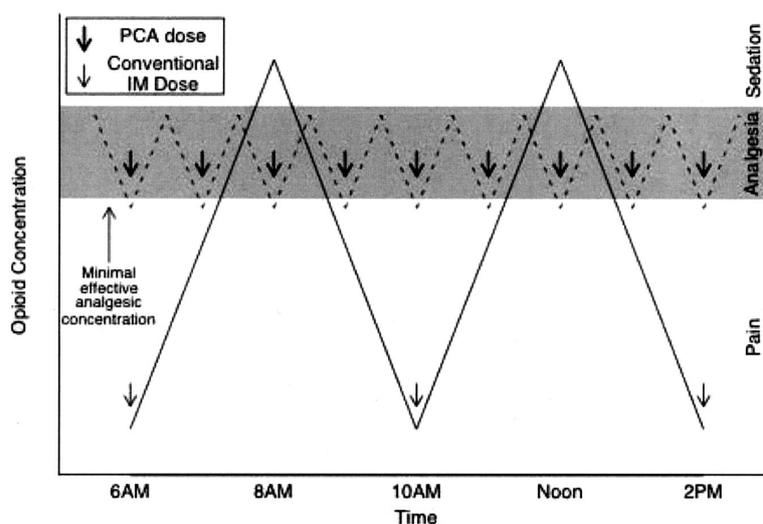


Fig 28. Este gráfico compara la analgesia obtenida con 2 regímenes analgésicos: bolos intermitentes (administrados por enfermas) y administración frecuente de pequeñas dosis (PCA). Se observa que la administración frecuente de pequeñas dosis, se mantiene en el rango terapéutico durante mayor porcentaje de tiempo. Adaptado de Ferrante y Covino (210, 211).

Aplicaciones clínicas:

Precisa de 3 requisitos (208):

1. Selección del paciente: deben ser informados antes de la intervención del funcionamiento de la PCA. Se excluirían aquellos incapaces de entender (208, 212), historia de abusos de drogas y un perfil psicológico de dependencia.
2. Parámetros de programación: Se deben programar dosis de carga, perfusión basal, la dosis del bolo que puede autoadministrarse el paciente, el tiempo mínimo que ha de transcurrir entre dos dosis (“lockout interval”) y el número máximo de dosis en un intervalo de tiempo.
3. Programa de seguimiento: Aunque esté todo bien programado y el paciente bien seleccionado, es posible que los pacientes presenten dolor. Por esta razón es necesario un seguimiento, de la eficacia, efectos adversos y llevado a cabo por personal especializado.

Fármacos utilizados:

- opioides: la administración de morfina ha sido el “gold estándar” para la PCA endovenosa. Se desaconseja su uso en insuficiencia renal siendo el fentanilo es una alternativa a la morfina (no se excreta por el riñón). El tramadol tiene un efecto similar a la morfina (208, 213) y tiene menor riesgo de depresión respiratoria y menor efecto gastrointestinal. Las pautas se recogen en la tabla 8.

Opioide	Dosis demanda	Intervalo cierre(min)	Perfusión basal
Morfina	1-2mg	7-11	0-2mg/h
Fentalino	20-50µg	5-8	0-60 µg/h
Tramadol	10-20mg	6-10	0-20mg/h

Tabla 8: PCA en pacientes que no reciben opioides como tratamiento habitual, modificada(208).

Se han empleado fármacos adyuvantes como droperidol (214), ketamina (215) y lidocaína (216) para reducir los efectos adversos de las pautas de PCA.

Ventajas e inconvenientes:

Entre las ventajas: individualización de las necesidades analgésicas, evita exacerbaciones del dolor ligadas a la actividad del paciente, disminuye la ansiedad asociada con el dolor al permitir al paciente un mejor control del mismo, mejora la función respiratoria y el nivel de actividad durante el postoperatorio. Si el analgésico elegido son opiáceos, y disminuye las complicaciones asociadas al empleo de estos.

Entre los inconvenientes: requiere colaboración activa del paciente, que la técnica sea entendida tanto por el paciente como por el personal. Además no es aplicable a todos los pacientes. Y se precisa de una dotación de bombas y sistemas apropiados.

I.4.3.2. Preemptive analgesia.

El conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo, y la introducción de la transmisión de un estímulo nociceptivo desde la periferia hasta la corteza hizo surgir este concepto. Como hemos visto anteriormente, el daño hístico provocado por la incisión quirúrgica provoca la entrada continua de impulsos aferentes que modifican la nocicepción y dan origen a modulaciones patológicas, la sensibilización periférica (hiperalgesia) y la sensibilización central (alodinia).

A comienzos del siglo XX, Crile introduce el concepto de interrupción de la vía del dolor previo a su establecimiento, a través de bloqueos regionales, interrumpiendo la comunicación nerviosa del neuroeje y evitando con ello cambios en el SNC (217). Este autor recomendó el uso combinado de la anestesia regional y de la general. El procedimiento se inicia antes de la cirugía con el fin de reducir la transmisión nociceptiva. Por lo que dejó ver que un régimen multimodal combinado podría prevenir el desarrollo de una cicatriz dolorosa, lo que denominó “anoci-asociación”(217).

El concepto de preemptive analgesia fue planteado por Woolf en 1983 (218), quien mostró en estudios experimentales, evidencias de la hipersensibilización de componentes centrales en el DPO (50). Definió la preemptive analgesia como la administración de un analgésico antes que aparezca el estímulo doloroso con el objetivo de proteger al sistema nervioso central y periférico (SNC y SNP) de señales nociceptivas aferentes para prevenir modulaciones patológicas relacionadas con la transmisión del dolor, y se mantiene durante el intra y postoperatorio (219,220). Por tanto se iniciaría antes de la incisión y abarcaría el periodo quirúrgico y postoperatorio, ya que la ocupación de los receptores del ADME antes de la entrada del estímulo podría reducir o incluso suprimir la progresión de dicho estímulo a la corteza (221).

Los estudios que comparaban la preemptive analgesia comparada con la dada en el postoperatorio surgieron pronto y con gran entusiasmo. Sin embargo, tenían errores metodológicos (220,221) entre ellos la medida del tiempo de requerimiento analgésico que puede estar influenciado por la profundidad anestésica o por el final de la cirugía (221,222). Otros aspectos como la administración de opioides en la inducción anestésica podía atenuar el estímulo, y la administración de AINES o infiltración con anestésicos locales podían reducir la inflamación local más que reducir la sensibilización central.

Moiniche (223) y colaboradores en el año 2002 revisaron 80 estudios en los que comparan el momento en el que se administra la analgesia, preoperatoria vs intra/postoperatoria valorando el control del dolor. Incluyeron un total de 3700 pacientes. Estos estudios incluían: administración de AINES, opiáceos, antagonistas

de los receptores NMDA, anestésicos locales epidurales o caudales. La conclusión más importante a la que llegaron fue que el tiempo no influyó en la calidad del DPO. La preemptive con AINES, ketamina y opioides no aportó beneficios adicionales. La analgesia epidural continua fue cuestionable y difícil de interpretar, al igual que la inyección intratecal y la infiltración de la herida con anestésicos locales. En 7 de 11 ensayos una dosis única de analgesia epidural con opioides, anestésicos locales solos o combinados, mejoró el control del DPO (disminuyó la demanda de analgésicos en el postoperatorio).

Entre las razones que podrían justificar esta la falta de eficacia de la preemptive analgesia, estaría la hipótesis que la administración de opiáceos provoca una tolerancia aguda y requerimientos de analgésicos mayores en el postoperatorio (224). Este fenómeno parece estar relacionado con la activación de los receptores NMDA a nivel del SNC (estimulación excitatoria, señal dolorosa, y estado de hiperalgesia). Existen muchos estudios que sugieren una relación entre los receptores opioides y NMDA, activándose los receptores opioides por una protein kinasa (225). Esta enzima fosforila los receptores NMDA y una series de cascada enzimática que provocaría que el receptor opiáceo desarrolle tolerancia e hiperalgesia. Por tanto, la administración de Ketamina podría prevenir la tolerancia inducida por opiáceos. Navarro y colaboradores (226) en un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego no encontraron diferencias en la preemptive mediante el empleo de ketamina preincisional por vía endovenosa (0.25 mg/Kg). Podría ser un tema de investigación interesante la administración de antagonistas de NMDA.

Sin embargo, para los AINES podrían tener un papel más limitado en el ámbito quirúrgico ya que podrían originar mayor sangrado.

Los gabapentoides (GBP y PGB) nos ofrecen una nueva herramienta para el alivio del DPO, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios, según Restrepo y colaboradores (122).

No obstante, son necesarios muchos más estudios clínicos y estos necesitan ser bien diseñados para obtener resultados fiables.

I.4.3.3. Analgesia multimodal.

El dolor postoperatorio es una de las variantes de dolor agudo peor tratado, que como hemos señalado anteriormente puede durar horas o días. Con el propósito de un tratamiento adecuado del dolor postoperatorio surge este concepto. La analgesia multimodal, también llamada balanceada, fue introducida por Dahl et al (227) en cirugía colorectal. Utilizaba una técnica combinada (intradural más epidural) para el control analgésico intraoperatorio, y para el postoperatorio analgesia por catéter epidural con anestésicos locales asociados a opiáceos complementado con AINES. Posteriormente Kehlet y Dahl (228) describieron cómo el uso de la analgesia multimodal mejoraba el manejo del dolor y la recuperación postoperatoria después de la cirugía. Además Kehlet demostró que al minimizar el uso de opioides reducían también sus efectos secundarios (61).

El tratamiento del dolor multimodal no es más que la combinación de dos o más fármacos y/o métodos analgésicos, con el fin de potenciar la analgesia y disminuir los efectos colaterales (88, 228). Después de múltiples reuniones en 1983 surge la idea de escalera analgésica del dolor (229), que es la mejor demostración de la utilización multimodal de los analgésicos. La guía de escalera analgésica fue publicada en 1986, el equipo de diseñadores (Comité de Expertos Internacionales), en su documento sobre Alivio del Dolor en el Cáncer intentaban introducir, sobre todo en los países más subdesarrollados, unas pautas de actuación encaminadas al control del cáncer (230). Este esquema de utilización de los analgésicos, de general conocimiento, los divide según su potencia analgésica y recomienda su utilización progresiva. La base de esta guía clínica consistía en una escalera analgésica de 3 peldaños que, dependiendo de la intensidad individual del dolor (y no de su etiología), progresa desde los analgésicos no opioides, a los opioides “débiles” y luego a los opioides potentes. Fig 29.

ESCALERA ANALGÉSICA DE LA OMS



Fig 29. Escalera analgésica de la OMS (230).

L.M. Torres (231), fue el primero en denunciar la posibilidad de que la Escalera Analgésica, haya quedado obsoleta y de que su interpretación podía aportar más problemas que soluciones al tratamiento del dolor. Propone sustituir el concepto de “escalera analgésica” por el de “ascensor analgésico”, el cual simula al paciente dentro de un ascensor cuyo suelo son los coadyuvantes analgésicos y que dispone de 4 botones para pulsar según el grado de dolor sea: leve, moderado, severo o insoportable. Existe así mismo, como en los ascensores convencionales un botón de alarma en el caso de que el VAS sea > 5 . Si el paciente aprieta el botón de leve, el paciente bajará en un piso donde dispone de analgésicos no opiáceos (paracetamol, metamizol o ibuprofeno a dosis bajas) como prototipos. Si el paciente pulsa el botón moderado, se bajará en un piso donde encontrará tramadol, o codeína habitualmente combinado con paracetamol o AINES. Si el paciente toca el botón grave, dispondrá de opiáceos potentes y si pulsa el botón insoportable se bajará en un piso de unidades especializadas de tratamiento del dolor, donde será tratado con bloqueos nerviosos u opioides por vía intratecal.”

La analgesia postoperatoria multimodal es una de las más empleada actualmente (61) y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos para aumentar su potencia analgésica, mejorar su biodisponibilidad y atenuar los efectos adversos y/o disminuir su frecuencia. Entre las combinaciones encontramos:

- Opioides vía endovenosa con sistemas de PCA o no más AINES y/o bloqueos.
- Utilización de AINES y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos).
- Epidurales continuas con bombas de infusión o en bolos más AINES.
- Epidurales donde se combinan anestésicos locales y adyuvantes: opioides, bloqueantes de los receptores NMDA, benzodiazepinas (BZD), agonistas- $\alpha 2$ adrenérgicos entre otros.
- Combinaciones espinales de opioides, anestésicos locales y agonistas- $\alpha 2$ adrenérgicos, combinados con AINES y/o paracetamol endovenosos.
- Infiltración de campo con anestésicos locales más AINES y/o opioides.

El buen control del dolor postoperatorio es uno de los factores determinantes en el alta hospitalaria de los pacientes. Tradicionalmente, se ha utilizado como régimen analgésico la perfusión endovenosa de opioides en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de moderado a severo. Sin embargo, sabemos que el uso extenso de los mismo están asociados a una gran variedad de complicaciones, previamente descritas, que contribuyen al retraso del alta hospitalaria (232,233). Además como hemos comentado antes, el uso de opioides puede desarrollar tolerancia aguda

(224).

En el 2000, Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHCO) introdujo nuevos estándares de tratamiento de dolor, “ cinco signos vitales” (233,234), sin embargo, su aplicación se tradujo en que muchos pacientes recibían cantidades de opioides excesivas (233,235). Además el uso excesivo de opioide se traducía en un incremento del coste perioperatorio (233, 236).

Existen numerosos estudios que evalúan el efecto de reducir la dosis de opioides con una gran variedad de fármacos adyuvantes no opiáceos: anestésicos locales, ketamina, clonidina, dexmedetomidina, adenosina, GBP, PGB, glucocorticoides, esmolol, neostigmina y magnesio (232). En una revisión de distintas estrategias analgésicas para cirugía mayor laparoscópica concluyeron que la analgesia multimodal con una dosis de dexametasona, anestésico local en la incisión (pre y postquirúrgico) y tratamiento con AINES durante 3 o 4 días postoperatorios obtenían mejores resultados (233,237). Mathiesen y colaboradores (238) estudian distintos regímenes analgésicos con paracetamol+placebo, paracetamol+PGB+placebo, y paracetamol+PGB+dexametasona en pacientes adultos que iban a ser intervenidos de amigdalectomía. Encontraron que la asociación de los tres fármacos reducía las puntuaciones del EVA en las primeras 24h comparado con el que recibió solo paracetamol. Además el consumo de opioides estaba reducido las primeras 4h postoperatorias en los grupos de PGB. Por el contrario presentaron mayor somnolencia. Curatolo y Sveticic (239) revisaron 55 ensayos clínicos y 47 estudios controlados randomizados acerca del tratamiento del dolor agudo postoperatorio. Estos investigadores concluyeron que la asociación de AINES o ketamina a la morfina producían claras ventajas, y que la asociación de paracetamol con AINES era superior a la administración de cualquiera de estos fármacos solos.

Con un tratamiento multimodal en el periodo postoperatorio se obtienen mejores resultados en el manejo del dolor postoperatorio que la analgesia preemptive (240).

Como se puede desprender de todo lo anteriormente expuesto, existen multitud de estudios en estas dos últimas décadas de efecto de la analgesia multimodal. Lo que parece claro, es que además de mejorar el control del dolor postoperatorio, reduce los efectos secundarios de los opiáceos, produce una rápida recuperación de la motilidad intestinal, y menos complicaciones. Además de un ahorro en los costes por paciente como describe Chilvers (241) en su estudio en el que compara la analgesia epidural frente a la analgesia multimodal para cirugía colorrectal por laparotomía.

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Nos planteamos como hipótesis de trabajo valorar la eficacia de la pregabalina para el control del dolor postoperatorio en la histerectomía abdominal. Para confirmar o refutar dicha hipótesis se plantean los siguientes objetivos.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL:

Evaluar la eficacia analgésica de la pregabalina en el postoperatorio de histerectomía abdominal al asociarla a dos tipos de anestesia: anestesia general inhalatoria, y anestesia combinada (regional más general).

III.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

Se evalúan y comparan entre los grupos:

- Nivel de ansiedad preoperatoria.
- Nivel de sedación pre y postoperatoria.
- Necesidad de analgesia de rescate.
- Efectos adversos (mareos, fatiga, cefalea, estreñimiento, náuseas y vómitos).
- Descanso nocturno.
- Satisfacción de la paciente.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. INFORMACIÓN GENERAL

IV.1.1. Tipo de solicitud

Ensayo clínico en fase III de los efectos de la pregabalina en el control del dolor postoperatorio asociada a dos tipos de anestesia. Se utiliza la pregabalina en un uso que no figura en ficha técnica.

IV.1.2. Título del ensayo

ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE PREGABALINA EN EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS HISTERECTOMÍA ABDOMINAL

I.V. 1.3. Nombre del promotor, cargo y dirección

Silvia Gil Trujillo.

FEA en Anestesiología, Reanimación y Dolor en el Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Dirección: Diego de Mazariegos nº3, esc 2 2ºA.

Ciudad Real. 13005

I.V. 1.3.1. Nombre, cargo y dirección de todos los investigadores

María del Carmen Atiénzar Gómez, MD, Phd.

Facultativa especialista en Anestesiología y Reanimación. Doctorada en la Universidad de Valencia en el 2005. Actualmente trabaja en Hospital General de Castellón. Coordinadora de la Unidad de dolor agudo postoperatorio.

Dirección: Plaza Lagunas de Ruidera, nº1, 4ºF. 12006 Castellón

Ana Yuste Peña

FEA de servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Ciudad Real.

Dirección: Alfonso Eanes 3, portal 5 1ºD. Ciudad Real. 13005.

Rubén Villazala González

FEA de servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Ciudad Real. Doctorado en la Universidad de Castilla la Mancha en el 2014.

Dirección: Alfonso Eanes 3, portal 5 1ºD. Ciudad Real. 13005.

Laura Calatayud Gómez.

FEA de servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Ciudad Real.

Dirección: Avda Reyes Católicos nº1, 5D. Ciudad Real. 13005.

IV.1.3.2. Responsable de la monitorización

Esperanza Segura, MD, Phd. Doctorada en la Universidad de Cádiz en el 2013.
FEA de Farmacología del Hospital General de Ciudad Real
Area de Ensayos Clínicos
avda Tomelloso s/n. CP: 13005.

Otilia Santos Hernández.
Licenciada en Farmacología clínica.
FEA estatutario servicio de Farmacia del Hospital General Universitario del Ciudad Real.
Dirección: calle Juan Segundo, bloque 1ª, piso 4. Ciudad Real. 13001.
Responsable del área de ensayos clínicos del HGUCR.

IV.1.3.3. Responsable de biometría

Javier Pascual Ramírez, MD Phd.
FEA del servicio de Anestesia y Reanimación del HGUCR. Doctorado en al Universidad de Castilla la Mancha en el 2013.
Máster en metodología de la investigación en Ciencias de la Salud (Universidad de Córdoba)
Calle Besana , 2b,
13170.
Miguelturra (Ciudad Real).

IV. 1.4. Número de referencia

Ensayo Número EudraCT: 2010-024538-51, registrado y aprobado en la Agencia española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

IV. 1.5. Investigador principal

Silvia Gil Trujillo.
FEA en Anestesiología, Reanimación y Dolor en el Hospital General Universitario de Ciudad Real.

IV. 1.6. Comité ético

El protocolo ha sido presentado al CEIC del Hospital General de Ciudad Real y a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios según estipula normativa vigente (RD 223/2004), y se ha obtenido la aprobación para su realización (ANEXO I). Se ha contratado un seguro específico para el desarrollo del proyecto (ANEXO II), así como se han pagado las tasas de presentación a la AEMPS.

IV. 1.7. Responsable de la monitorización de las pacientes

El servicio de Anestesiología del Hospital General de Ciudad Real se ha encargado del seguimiento de las pacientes con el fármaco en estudio.

IV.1.8. Etiquetado y distribución de los medicamentos

El servicio de Farmacia ha realizado unos paquetes que comprendían las 2 dosis de los fármacos en estudio siguiendo la tabla de números aleatorios y los códigos correspondientes. Los Medicamentos en Investigación se han distribuido a través del Servicio de Farmacia conforme a lo establecido en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

IV.1.9. Descripción de los productos en estudio

PREGABALINA

Nombre comercial	Lyrica
Nombre del titular de AC	Pzifer limited
Número de autorización de comercialización	EU/1/04/279/023 – 025
Descripción del principio activo	S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid
Fórmula molecular completa	C8H17NO2
Código ATC (sistema de clasificación anatómica, terapéutica y química)	N03AX16
Código del chemical Abstract	148553-50-8

FÁRMACOS DE LOS TIPOS DE ANESTESIA

PROPOFOL

Nombre comercial	Diprivan
Nombre del titular de AC	AstraZeneca
Número de autorización de comercialización	62.953
Descripción del principio activo	2,6-diisopropylphenol
Fórmula molecular completa	C ₁₂ H ₁₈ O
Código ATC	N01AX10
Código del chemical Abstract	2078-54-8

FENTANILO

Nombre comercial	Fentanest
Nombre del titular de AC	JANSSEN-CILAG S. A.
Número de autorización de comercialización	64034
Descripción del principio activo	N-(1-fenetil-4-piperidil)
Fórmula molecular completa	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O C ₆ H ₈ O ₇
Código ATC	N01AH01
Código del chemical Abstract	437-38-7

REMIFENTANILO

Nombre comercial	Ultiva
Nombre del titular de AC	GLAXOSMITHKLINE
Número de autorización de comercialización	1997
Descripción del principio activo	etil 1-(2-metoxicarboniletil)-4-(fenilpropanoil-amino) -piperidina-4-carboxilato
Fórmula molecular completa	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₅
Código ATC	N01AH06
Código del chemical Abstract	132875-61-7

ROCURONIO

Nombre comercial	Esmeron
Nombre del titular de AC	ORGANON
Número de autorización de comercialización	61141 9
Descripción del principio activo	1-[17β-(acetiloxi)-3α-hidroxi-2β-(4-morfolinil)-5α-androstan-16β-il]-1- (2propenil)pirrolidinio
Fórmula molecular completa	C ₃₂ H ₅₃ BrN ₂ O ₄
Código ATC	M03AC09
Código del chemical Abstract	119302-91-9

SEVOFLUORANE

Nombre comercial	SEVORANE
Nombre del titular de AC	ABBOT
Número de autorización de comercialización	61451
Descripción del principio activo	fluorometil 2,2,2-trifluoro-1 trifluorometil]etil éter
Fórmula molecular completa	C ₄ H ₃ F ₇ O
Código ATC	N01AB08
Código del chemical Abstract	28523-86-6

BUPIVACAINA HIDROCLORURO

Nombre comercial	Bupivacaina hiperbárica
Nombre del titular de AC	BRAUN
Número de autorización de comercialización	2002
Descripción del principio activo	RS)-1-butil-N-(2,6-dimetilfenil) piperidin-2-carboxamida-hydrochlorid
Fórmula molecular completa	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O·HCl·H ₂ O
Código ATC	N01BB01
Código del chemical Abstract	18010-40-7

IV.1.9.1. DCI

- Pregabalina.
- Propofol.
- Fentanilo.
- Remifentanilo
- Rocuronio.

- Sevofluorane.
- Bupivacaina hiperbárica hidrocloreuro.

IV.1.9.2. Forma farmacéutica, vías de administración y unidades

Pregabalina:

Cápsula dura, administración vía oral y miligramos.

Propofol:

Emulsión para inyección/infusión, administración intravenosa y miligramos.

Fentalino:

Líquido para inyección, vía intravenosa y en microgramos.

Remifentanilo:

Emulsión para inyección/infusión, administración intravenosa y en microgramos.

Rocuronio:

Líquido para inyección, administración intravenosa y en miligramos.

Sevofluorane:

Gas inhalatorio, vía inhalatoria y en porcentajes (2%).

Bupivacaina hidrocloreuro:

Líquido inyección, administración intratecal y en miligramos.

IV.1.9.3. Proveedor de la medicación

El Farmacéutico responsable del Área de Ensayos Clínicos (EC) del Servicio de Farmacia ha editado, junto con el Investigador Principal, las “Instrucciones específicas del EC sobre la Prescripción, Dispensación y Administración de los medicamentos en Investigación” del “Preoperatorio y del Postoperatorio en la planta de Ginecología”; y las ha entregado al Equipo Investigador y a la Supervisora de Enfermería de Ginecología.

En el Quirófano y Reanimación, el investigador ha registrado la Prescripción (principio activo y nombre comercial) del “Intraoperatorio y Reanimación” en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD). El personal de enfermería fue la encargada de la medicación prescrita del “Almacén o Armario PYXIS (Dispensación Automatizada)”.

IV. 1.10. Centro donde se realiza el Ensayo

El ensayo clínico se ha llevado a cabo en el Hospital General Universitario de Ciudad Real, por el servicio de Anestesiología y Reanimación.

IV.2. TIPO y DISEÑO

IV.2.1. Fase de desarrollo y tipo de diseño

Ensayo clínico en fase III, aleatorizado, paralelo, doble ciego, con 4 grupos de estudio: 2 grupos con el fármaco de estudio y dos grupos control con placebo.

Grupo 1 : Anestesia General Inhalatoria + Pregabalina.

Grupo 2: Anestesia combinada + Pregabalina.

Grupo 3: Grupo control Anestesia General Inhalatoria + placebo.

Grupo 4: Grupo control Anestesia combinada + placebo.

IV.2.2. Variables del estudio

a) Variable principal de respuesta:

La eficacia analgésica de la pregabalina se ha valorado mediante la evaluación del dolor en el postoperatorio inmediato y cada 8h dentro de las primeras 48h mediante un escala:

Escala verbal analógica (0-10) en reposo y en movimiento. Se ha considerado buen control analgésico valores igual o inferiores a 3.

b) Variables secundarias:

- Ansiedad preoperatoria.
- Sedación pre y postoperatoria.
- Analgesia de rescate: se ha recogido la analgesia administrada en la URPA y en la planta.
- Efectos secundarios: nauseas, vómitos, hormigueos, mareos, somnolencia, cefalea, estreñimiento.
- Descanso nocturno: número de veces que se despertó el paciente por dolor.
- Satisfacción del paciente: escala del 0-10.

IV.2.3. Proceso de aleatorización

Los pacientes se han seleccionado mediante muestreo consecutivo según práctica clínica habitual . El tamaño muestral será de 120 sujetos (30 pacientes por grupo). Se elaboró una lista de aleatorización para el número de pacientes definido en el cálculo del tamaño muestral definitivo (30 por grupo) mediante un programa informatizado que simula el procedimiento de extracción de bolas numeradas y su asignación correlativa a cada uno de los códigos. La aleatorización se ha realizado por bloque, asegurándose de este modo un número equilibrado de sujetos por brazo.

La aleatorización de los pacientes se ha llevado a cabo de forma centralizada. A cada paciente se le asignó un número correlativo de la lista centralizada de inclusión, que indicaba a que grupo ha sido asignado el paciente, es decir, con o sin pregabalina. Posteriormente en quirófano el anestesista responsable del mismo cogió un sobre cerrado (con los dos tipos de anestesia general inhalatoria o combinada) para garantizar el ocultamiento de la secuencia de aleatorización dónde se le asigna al paciente en uno de los 4 grupos (Grupo 1, grupo 2, grupo 3 o grupo 4). Es decir, si la paciente número 1 es control y en quirófano se extraía el sobre de anestesia general inhalatoria, la paciente pertenecía al grupo 3.

IV. 2.4. Tratamientos y fármacos utilizados en el estudio

IV.2.4.1. Grupos y tratamientos

Todos los medicamentos que se utilizaron en el EC, incluido el medicamento en investigación PGB, tienen autorización de comercialización en España. A excepción de PGB, que se ha utilizado en indicación no aprobada en la ficha técnica, los medicamentos restantes (anestésicos, analgésicos y antieméticos) se han utilizado en las condiciones autorizadas en su ficha técnica y están incluidos en la Guía Farmacoterapéutica del hospital. A continuación se describen los fármacos permitidos en el ensayo y se especifican las dosis de los mismos según sea en quirófano, Reanimación o planta.

GRUPO 1: GRUPO INH (anestesia inhalatoria) + PREGABALINA

Pacientes intervenidas de histerectomía abdominal bajo anestesia general inhalatoria mediante el siguiente protocolo:

PREOPERATORIO:

En la planta de Ginecología se ingresó a la paciente y se administró el siguiente tratamiento:

-1h antes de la IQ: 150mg de Pregabalina v.oral.

INTRAOPERATORIO

La paciente a su llegada a quirófano se monitorizó: ECG, parámetros cardiovasculares (FC, PAS, PAD Y PAM) y saturación arterial de oxígeno (SatO2) mediante pulsioximetría. Habitualmente bajaban de la planta de ginecología con un catéter venoso periférico 18G con un Ringer Lactato. Se colocó un segundo catéter

venoso 16G en previsión de un sangrado. Además se monitorizó diuresis horaria mediante sondaje urinario.

Se procedió a la cirugía bajo anestesia general inhalatoria, y para ello se administraron los siguientes fármacos.

Inducción:

- Se realizó hipnosis con propofol 2mg/kg.
 - Fentanilo 2µg/kg.
 - Relajante neuromuscular: rocuronio 0,6mg/kg.
- Tra la administración de estos fármacos se procedió al intubación orotraqueal.

Mantenimiento:

Para mantener a la paciente con una hipnosis adecuada para una anestesia general:

- Sevorane 2% para mantener BIS 40-60.
- Fentanilo 3 µg/kg: para conseguir una estabilidad hemodinámica y control del dolor intraoperatorio, si a pesar de administrar estas dosis no se conseguía un buen control se utilizó en perfusión continua el siguiente fármaco:
- Remifentanilo en perfusión continua entre 0,3-1µg/kg/min si TA mayor 20% de TA basal.

Estos fármacos se mantuvieron durante toda la duración del proceso quirúrgico.

Antes de extubación: la paciente recibió via i.v los siguientes fármacos:

- Paracetamol 1gr iv.
 - Tramadol hidrocloreuro 100mg.
- Profilaxis antiemética: Metoclopramida 10 mg+ Dexametasona 8mg.

POSTOPERATORIO:

El paciente pasa a la unidad de REA-URPA, dónde se controlaron el dolor postoperatorio así como los posibles efectos residuales de la anestesia y cirugía. Se utilizó el siguiente protocolo:

Si dolor: Metamizol magnésico 2gr iv.

Si más dolor: Morfina iv en bolo de 2mg hasta que EVA menor de 3.

La paciente fue dada de alta de esta Unidad una vez controlado el dolor, después trasladada a la planta. Su estancia varió entre 2 y 4h si no existieron complicaciones.

PLANTA DE GINECOLOGÍA:

Se siguió la siguiente pauta para el control del dolor postoperatorio durante las primeras 48 h:

- 150mg de pregabalina v.o 12h después de la primera administración.

-Analgesia: Metamizol magnésico 2g/8h/iv.

Paracetamol 1gr/8h/iv (alternos /4h).

Si persistía el dolor a pesar de los AINES: Tramadol 100mg+Primperan 10mg.

GRUPO 2: GRUPO DE COMB (anestesia combinada)+ PREGABALINA

Pacientes que fueron intervenidas de una histerectomía abdominal bajo anestesia regional + anestesia general inhalatoria con el siguiente protocolo:

PREOPERATORIO:

- La paciente ingresó en la planta de Ginecología y 1h antes de la IQ se administró: 150mg de Pregabalina v.oral.

INTRAOPERATORIO:

La paciente a su llegada a quirófano se monitorizó: ECG, parámetros cardiovasculares (FC, PAS, PAD Y PAM) y saturación arterial de oxígeno (SatO₂) mediante pulsioximetría. Habitualmente bajaban de la planta de ginecología con un catéter venoso periférico 18G con un Ringer Lactato. Se colocó un segundo catéter venoso 16G en previsión de un sangrado. Además se monitorizó diuresis horaria mediante sondaje urinario.

Se procedió a la intervención quirúrgica bajo anestesia regional + general, y para ello:

se realizó anestesia raquídea a nivel L2-L3 o L3-L4, administrando entre 10-12mg de bupivacaina hiperbara 0,5% + fentanilo 10µg, según talla y peso de la paciente. Una vez comprobado que la anestesia es efectiva se comenzó la inducción anestésica.

Inducción: para una correcta hipnosis de administraron los siguientes fármacos.

-Propofol 2 mg/kg.

-Fentanilo 2µg/kg.

-Relajante neuromuscular: rocuronio 0,6mg/kg.Después se procederá a la intubación orotraqueal.

Mantenimiento: para mantener a la paciente con un adecuado grado de hipnosis:

- Sevorane 1-2% para mantener BIS 40-60.
- si Taquicardia y/o HTA añadir bolo de fentanilo 1µg/kg.
- Remifentanilo en perfusión continua entre 0,3-1µg/kg/min si TA mayor 20% de TA basal.

Estos fármacos se mantendrán durante todo el proceso quirúrgico.

Antes de extubación se administraron:

- Paracetamol 1g iv.
 - Tramadol hidrocloreuro 100mg.
- Profilaxis antiemética: metoclopramida 10 mg+ Dexametasona 8mg.

POSTOPERATORIO:

El paciente fue trasladada a la unidad de REA-URPA: en dicha Unidad se siguió el siguiente protocolo para el control del dolor postoperatorio (un periodo entre 2-4h):

Si dolor: Metamizol magnésico 2gr iv.

Si a pesar de este AINE presentó más dolor: Morfina iv en bolo de 2mg hasta que EVA menor de 3.

La paciente pasó a la planta de hospitalización una vez controlado el dolor y que estaba hemodinamicamente estable.

PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN:

En dicha planta, se siguió el siguiente protocolo para el control del dolor postoperatorio en las primeras 48 h:

- 150mg de pregabalina v.o 12h después de la primera administración.

- Analgesia: Metamizol magnésico 2g/8h/iv

Paracetamol 1gr/8h/iv (alternos /4h)

Si a pesar de los AINES persistía el dolor se administró: Tramadol 100mg+Primperan 10mg

GRUPOS CONTROL

Grupo 3: Grupo control Anestesia General Inhalatoria.

Grupo 4: Grupo control Anestesia combinada.

El protocolo en los 2 grupos control fue el mismo que el especificado con anterioridad para cada tipo de anestesia excluyendo la dosis de pregabalina administrada, administrando placebo en su lugar.

IV.2.4.2. Fabricación, etiquetado y distribución de medicamentos en investigación.

Fabricación. Se seguirán las Normas de Correcta Fabricación de medicamentos en la unión europea, incluido su anexo 13, publicadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. En el área de Ensayos Clínicos (EC) del Servicio de Farmacia se realizará la fase de fabricación del acondicionamiento o envasado final en “Envase secundario” (sin alterar o manipular el acondicionamiento o envase primario) de las “Dos dosis (2 cápsulas de 150 mg)” del medicamento en investigación “PGB caps 150 mg (*Lyrica*)”, ***cada una de las dosis en su envase correspondiente, que tiene autorización de comercialización en España.*** Se realizará un registro de los lotes envasados y etiquetados para documentar la trazabilidad de PGB. Lo mismo se realizará con los controles.

Para el resto de medicamentos que se van a utilizar en el ensayo, se realizará un registro dónde aparecerá el nombre comercial, y la cantidad que recibirá cada sujeto en investigación, así el Servicio de Farmacia también tendrá un seguimiento de los fármacos que están comercializados y que se utilizan como protocolo del centro.

Etiquetado. El “Envase secundario” de PGB se etiquetará como un “Medicamento para Investigación clínica”. En la etiqueta se registrará: el “Número de envase de PGB” en el orden correlativo del número de inclusión y se excluirán los números asignados por la aleatorización a un grupo de tratamiento sin PGB, con placebo (grupo 4,5,ó 6); el nombre del ***promotor y del investigador, forma farmacéutica, vía de administración, cantidad de la unidad, identificación del producto y concentración, código de referencia del ensayo y centro, y número de identificación del paciente.***

Distribución. Los envases fabricados se almacenarán en el área de EC del SF preservando las precauciones especiales de conservación.

Los Medicamentos en Investigación se distribuirán a través del Servicio de Farmacia conforme a lo establecido en la Ley 29/2006 de Garantías y Uso racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios.

La Distribución de los Medicamentos en Investigación incluye los procesos de Prescripción, Validación, Dispensación y Administración.

IV. 2.5. Desarrollo del estudio y evaluación de la respuesta

VISITA 1: PREOPERATORIO

Antes del comienzo del protocolo el investigador comprobó que el paciente cumple todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Si cumplía los criterios, era seleccionada para el estudio. Este anestesiólogo fue el encargado de asignación del grupo a la paciente. Se le asignará el número que le corresponda según la lista de aleatorización. Según este número, y en función del sobre extraído en el quirófano le correspondía un grupo del estudio.

Le explicó el estudio verbalmente y se le facilitó la “hoja de información al paciente” (ANEXO III). También se le dará la “hoja de consentimiento informado” para firmarlo. (ANEXO IV).

Según el grupo asignado, le pautó la medicación correspondiente:

- 150 mg de pregabalina v.o una hora antes de la intervención quirúrgica.
- placebo v.o una hora antes de la intervención quirúrgica.

VISITA 2:

El anestesiólogo responsable de quirófano realizó la anestesia según el grupo al que ha sido asignado la paciente.

Anotó en el cuaderno de recogida de datos (ANEXO V), los datos demográficos, y las siguientes variables:

o Ansiedad preoperatoria medida con una escala verbal numérica (verbal rating scale)¹⁷⁹ del 0-10, donde 0 es no ansiedad y 10 máxima ansiedad.

o Sedación preoperatoria se valorará con la escala de RAMSAY.

INTRAOPERATORIO:

o tipo de anestesia: inhalatoria o combinada.

o fármacos consumidos.

o duración de la cirugía.

o duración de la anestesia.

VISITA 3:

En la Unidad de REA-URPA: El anestesiólogo encargado ese día de dicha Unidad recogió las siguientes variables durante la estancia del paciente en la misma. Este anestesiólogo desconocía a qué grupo pertenecía la paciente.

- dolor con EVA (0-10): 0: no dolor y 10: dolor insoportable: 1h, y al alta de la Unidad.

- sedación con escala de RAMSAY.

- fármacos de rescate:

- metamizol.

- mórficos.
- Efectos secundarios: mareos, somnolencia, parestesia, cefalea, fatiga, estreñimiento, náuseas y vómitos)

VISITA 4:

En la PLANTA :

La enfermería de la planta de ginecología administraba el tratamiento pautado por el servicio de Anestesia por turno, es decir, cada 8h durante las primeras 48 h del postoperatorio.

Un anestesiólogo evaluaba a la paciente en la planta y recogió los datos en la hoja de recogida de datos. Este anestesiólogo desconocía a qué grupo pertenece la paciente.

- dolor con EVA (0-10) en reposo y en movimiento.
- sedación RAMSAY.
- fármacos de rescate: tramadol.
- descanso nocturno: nº de veces que se despierta por dolor.
- efectos secundarios.
- satisfacción del paciente: se midió con una escala numérica del 0-10 donde 0: no satisfecho y 10: muy satisfecho

IV.2.6. Duración del Ensayo

Duración de la participación de los pacientes:

El estudio comenzaba en el consulta preoperatoria donde se les explicó el proyecto entregándoles la hoja de información al paciente y el consentimiento informado.

Los datos empezaron a recogerse en el quirófano lo referido al pre e intraoperatorio, en la unidad de reanimación se midió el postoperatorio inmediato y en la planta de ginecología desde su salida de dicha Unidad hasta 48h postoperatorias. Una vez finalizadas estas horas la pacientes finalizaban el estudio.

IV. 2.7. Final del Ensayo

Se considera final del ensayo, en la fecha de la última visita del último paciente reclutado.

La duración aproximada de la recogida de datos ha sido desde Abril del 2012 hasta 30 de Abril del 2014. Después se ha realizado un volcado de datos a una base de datos y se han analizado los resultados en un periodo de 3 meses y 6 meses para discutir los resultados.

IV.3. SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

IV.3.1. Criterios de inclusión

- Paciente programada para histerectomía abdominal.
- Edad 35-80 años.
- ASA I-II (sistema de clasificación anestésica para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente, I: sin patología asociada y II: con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante)
- Sin alergias conocidas a los fármacos a administrar en el estudio.
- Pruebas de laboratorio en el rango de la normalidad.
- mujeres en edad fértil deben aceptar el empleo de métodos anticonceptivos 14 días antes de la primera administración del fármaco y 14 días después de la última. Se define post menopausia como la ausencia de menstruación durante el año anterior a la entrada del estudio.

IV.3.2. Criterios de exclusión

- Alteración de la función renal.
- Historia de abuso de alcohol o drogas.
- Tratamiento con antiácidos y antidepresivos.
- Historia de diabetes o epilepsia.
- Tratamiento crónico con corticoides o al menos 4 semanas antes de la intervención.
- Enfermedad mental o incapacidad de comprensión del castellano.
- mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

IV.3.3 . Número de sujetos

El tamaño muestral se ha obtenido mediante el programa Epidat (SERGAS). Después de revisar los valores del EVA en la literatura, consideramos un diferencia clínicamente significativa debe ser de al menos un 10% en el EVA. Por lo que se necesitaría una muestra de 52 pacientes por grupo (26 pacientes con el fármaco y 26 para sus controles correspondientes) añadiendo una expectativa de pérdida de paciente del 10%, se quedarían 60 pacientes por grupo para un nivel de confianza del 90% y una potencia del 80%.

IV.3.4. Criterios de retirada

Una paciente se retiró del estudio:

- cuando por voluntad propia decida su retirada.
- si precisa una reintervención por complicaciones quirúrgicas dentro de esas 48h.
- en el caso que la paciente necesitará soporte respiratorio y/o hemodinámico.
- si no se administraran las medicaciones del estudio.
- si presentó una reacción alérgica a alguno de los fármacos administrados en quirófano, reanimación o planta.
- si presentó alguna reacción adversa grave.

IV.4. TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES

IV.4.1. Descripción de la intervención

Fueron seleccionadas aquellas pacientes que precisaron la realización de histerectomía abdominal de manera programada. Se incluyeron en una de los cuatro grupos de estudios siguiendo una tabla de números aleatorios.

El grupo 1 y grupo 2 recibieron 2 dosis del fármaco en estudio 1h antes de la incisión y 12h después de la administración de la primera dosis. El grupo 3 y grupo 4 fueron los controles (recibieron placebo). El tratamiento tanto en el postoperatorio inmediato como en la planta de hospitalización fue el mismo para todos los grupos. Diferenciando en que el grupo 1 y 2 recibieron una dosis de PGB 12h después de la primera dosis, y el grupo 3 y 4 recibieron placebo.

IV. 4.2. Forma de administración

El fármaco en estudio y el placebo se administró vía oral y el resto de fármacos utilizados como analgesia postoperatoria se administraron vía endovenosa durante las primeras 48h en el postoperatorio.

IV.4.3. Seguimiento de las pacientes

El servicio de Farmacia monitorizó a las pacientes con el fármaco en estudio siguiendo el cuadro de números aleatorios, y dos anesthesiólogos distintos siguieron a todas las pacientes del estudio. El primero en la Unidad de REA y el segundo en la planta de Ginecología hasta 48 h de la intervención.

IV.4.4. Almacenamiento, conservación y dispensación de la medicación

Los medicamentos han sido almacenados en el Servicio de Farmacia del Hospital General de Ciudad Real, que es el Servicio encargado de realizar el etiquetado y la distribución previa autorización a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Los investigadores han recogido como documento fuente, entre los demás datos de los pacientes del estudio, el código de la etiqueta de la medicación de estudio.

IV.5. EFICACIA

IV.5.1. Variable de principal de eficacia clínica

La eficacia analgésica de la pregabalina se ha valorado mediante la evaluación mediante una escala verbal analógica del dolor en el postoperatorio inmediato y cada 8h dentro de las primeras 48h.

IV.5.2. Modos de evaluación

Una escala verbal analógica que midió el dolor postoperatorio del 0-10, donde 0 es no dolor y 10 es el máximo dolor soportable.

IV.6. VALORACIÓN DE SEGURIDAD/ ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

IV. 6.1. Métodos de evaluación de la seguridad

La seguridad se ha evaluado en los pacientes que recibieron cualquiera de los fármacos del estudio, es decir, por intención de tratar (ITT). Se recogieron todos los efectos adversos que sucedían durante los 28 días siguientes a la inclusión.

IV.6.2. Definiciones

- Acontecimiento adverso se define como una observación clínica imprevista o anormal que no es beneficioso para el paciente.
- Acontecimiento adverso grave se define como cualquier experiencia que es

fatal o amenazante para la vida, que produce una alteración persistente o significativa (según el investigador principal), que requiere la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización, una anormal congénita, o una sobredosis de los fármacos del estudio. Cualquier toxicidad de grado 4 se consideraron un acontecimiento adverso grave.

IV.6.3. Notificación

Los investigadores del centro comunicaron inmediatamente al promotor todos los acontecimientos adversos graves, en el formulario diseñado a tal efecto. La comunicación inicial iría seguida de comunicaciones escritas pormenorizadas. El promotor notificó a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación. El plazo mínimo de notificación será de 15 días naturales a partir del momento en que el promotor haya tenido conocimiento de la sospecha de reacción adversa.

Cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, el promotor informará a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo mínimo de siete días naturales a partir del momento en que el promotor tenga conocimiento del caso. Dicha información deberán ser completada, en lo posible, en los ocho días siguientes. Por otra parte, el promotor notificarán al Comités Éticos, de forma individual y en el plazo mínimo de 15 días, todas las sospechas de reacciones adversas que sean a la vez graves e inesperadas. El plazo mínimo será de siete días cuando se trate de sospechas de reacciones adversas que produzcan la muerte o amenacen la vida. Por último, el promotor notificará cualquier otra información sobre reacciones adversas graves e inesperadas asociadas al medicamento de investigación cuando así lo dispongan los comités éticos implicados en el momento del dictamen favorable del estudio y, en cualquier caso, si la información supone un cambio importante en el perfil de seguridad del producto investigado.

Las notificaciones expeditivas de RAGI (Reacción Adversa Grave e Inesperada), serán realizadas por el Promotor, a quien deben comunicarse todos los acontecimientos adversos. La información recogida en el anexo VI se remitirán en formato papel al fax número:

IV. 6.4. Manejo de los acontecimientos adversos

La paciente que sufra un acontecimiento adverso se recogerá en el cuaderno de recogida de datos. En caso de reacción alérgica o afectación cardiaca secundaria a la administración del fármaco se retirará del estudio y no se administrará la siguiente dosis. Se seguirá a la paciente en la planta de Ginecología y en caso de que se tratará de un acontecimiento grave se trasladaría a la Unidad de Reanimación para su monitorización más exhaustiva.

IV. 7. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

IV. 7.1. Consideraciones generales

El protocolo ha sido presentado a la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente orden SAS/2377/2010 publicado en el Boletín Oficial del Estado el 11 de Septiembre del 2010. EL ensayo clínico fue seleccionado como proyecto financiado EC10-010 (ANEXO VIII). Además se ha presentado al CEIC del Hospital General de Ciudad Real y a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios según estipula normativa vigente (RD 223/2004).

Se llevó a cabo el 19/12/11 el registro en la página de AEMPS área de ensayos clínicos, para ello accedimos a la web de EUDRACT y se cumplimentó el formulario de solicitud de un ensayo clínico con medicamento de uso humano a la AEMPS y de dictamen por el CEIC en España. Posteriormente la AEMPS solicitaron aclaraciones con fecha 7/02/12 siendo respondidas de manera satisfactoria el 20/2/12. El 2/3/12 se recibe la resolución de autorización del ensayo clínico número EudraCT 2010-024538-51 (ANEXO IX).

Se ha contratado un seguro específico para el desarrollo del proyecto, que se incluye en el ANEXO II así como las tasas de presentación a la Agencia Española del Medicamento ANEXO X.

Todos los procedimientos del ensayo se han realizado de acuerdo a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y a las normas de BPC y la recogida de datos de carácter personal y el tratamiento de los mismos se han realizado de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de datos.

El ensayo clínico se ha llevado a cabo salvaguardando la identidad del sujeto de ensayo y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

IV.7.2. Consentimiento informado

Antes de ser admitido en el estudio, el sujeto otorgó su consentimiento por escrito para participar en el mismo, una vez fue informado de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias del estudio en un lenguaje entendible para él (Anexo IV).

La información que se proporcionó contemplaba: Explicación de que el ensayo implicaba un procedimiento experimental. Explicación del objetivo del ensayo. Descripción del/los fármaco/s a estudiar y asignación aleatoria. Declaración de que el tratamiento podía no ser el fármaco a estudiar. Descripción de los procedimientos a seguir. Duración de la participación del sujeto. Número aproximado de sujetos que participarían en el ensayo. Responsabilidades del sujeto. Riesgos e incomodidades razonablemente previsibles para el sujeto y medidas previstas de solución. Descripción de los beneficios para el sujeto/la sociedad.

Condiciones de participación: consentimiento expresado según su libre voluntad, derecho a abandonar el ensayo en cualquier momento, derecho a negarse a participar sin perjuicio para el sujeto.

Explicación de que la identidad del sujeto era confidencial pero que las historias podían ser revisadas por el monitor del ensayo, los auditores y podían ponerse en conocimiento de las autoridades sanitarias.

Identificación de a quién y a que servicio acudir para obtener respuestas respecto a cualquier aspecto del ensayo o los derechos del sujeto.

Descripción de las circunstancias en las que el investigador podía interrumpir la participación de un sujeto en un ensayo.

La información al voluntario y el consentimiento informado se encuentran en el Anexo III y ANEXO IV.

IV.7.3. Confidencialidad

Para preservar la confidencialidad de los datos personales de los sujetos, únicamente el investigador principal, sus colaboradores y el personal técnico que participaba en el estudio tenían acceso a la identidad de los mismos.

IV.8. Consideraciones prácticas

IV.8.1. Responsabilidades de los participantes en el ensayo

Investigadores: El investigador principal fue el responsable único de la ejecución del

ensayo.

El investigador principal y sus colaboradores se comprometieron a practicar, a los sujetos incluidos en el ensayo, todas y cada una de las exploraciones y pruebas complementarias que se especificaban en los criterios de enjuiciamiento clínico del protocolo. El investigador se responsabilizó de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos quince años después de concluido o interrumpido el ensayo.

Así mismo, el investigador principal fue responsable de observar las siguientes normas:

-Conocer y familiarizarse con el fármaco en estudio, cuyas características se describen en el manual del investigador.

-Garantizar que disponía de suficiente tiempo para realizar y terminar el estudio, que disponía del personal e instalaciones necesarias, y que no había ningún otro ensayo en marcha que interfiriera la realización del presente estudio.

-Acordar y firmar el protocolo junto con el promotor, y firmar la confirmación escrita de que el trabajo se realizaría según el protocolo y las Good Clinical Practice (GCP), así como su aceptación del control por parte del monitor y los procedimientos derivados de él.

-Garantizar que el ensayo clínico se realizaría de acuerdo con la Declaración de la Asociación Médica Mundial en Helsinki (1964), en su versión más reciente, (Somerset West 1996), bajo las condiciones especificadas por la legislación española y los "Principles for the proper conduct of clinical drug studies" (Anexo XI). Documentos todos ellos que garantizan que el consentimiento informado del paciente es una condición indispensable para que el sujeto participe en el ensayo clínico.

-Remitir la solicitud, y seguir todos los pasos necesarios para ello, al Comité Ético de Investigación Clínica.

-Informar adecuadamente a todo el personal relacionado con el ensayo, sobre las características del mismo.

-Proporcionar a los voluntarios una información completa sobre el ensayo, obtener su consentimiento informado y firmado antes de ser incluido en el estudio.

-Establecer un sistema que garantizaba que la medicación proporcionada por el Servicio de Farmacia esta debidamente registrada, que se almacenaba y manipulaba correctamente por el personal a cargo, y que existía la documentación

necesaria para su utilización.

- Recopilar, registrar y comunicar que los datos progresaban en el modo estipulado.
- Informar sobre los acontecimientos adversos observados a lo largo del ensayo clínico. En caso de cualquier acontecimiento adverso severo, dicho acontecimiento sería comunicado inmediatamente, y se tomarían las medidas precisas para salvaguardar la seguridad del sujeto.
- Firmar y estar de acuerdo con el informe final del ensayo.
- Garantizar que la confidencialidad de la información, en lo referente a los sujetos y a la información proporcionada por el investigador principal, era guardada debidamente por todos los miembros del equipo investigador.
- Poner todos los datos a disposición del monitor y de las autoridades, en el caso de auditorias o inspecciones.
- Especificar claramente en el tratamiento que el sujeto estaba participando en un ensayo clínico.
- Proporcionará los datos y firmas del equipo de colaboradores que participaban en el estudio.

El personal auxiliar que colaboró en el estudio fue informado por el investigador principal de sus responsabilidades hacia el sujeto.

El responsable del almacenamiento y dispensación de la medicación del estudio fue el Servicio de Farmacia del centro donde se realizó el ensayo. El investigador principal y el farmacéutico conjuntamente coordinaron la forma adecuada de entrega de la medicación.

Responsabilidades del personal auxiliar: El personal auxiliar que colaboró en el estudio cumplió las normas generales establecidas para la realización del ensayo y siguió en todo momento las instrucciones del investigador.

Responsabilidades del monitor:

-Trabajar en la forma que se establece en los Procedimientos normalizados de trabajo (PNTs), visitando periódicamente al investigador con el fin de controlar el desarrollo del protocolo, de que estaba siendo adecuadamente seguido y asegurándose de que todos los resultados eran obtenidos y registrados adecuadamente. Para cumplir adecuadamente su misión, debía estar informado en todo momento de cualquier detalle relevante sobre los voluntarios (historia clínica, informes de laboratorio, etc.) que hubiera sido recogido en el cuaderno de recogida

de datos del sujeto.

-Asegurarse de que el Centro donde se desarrollaba el ensayo tenía suficientes habitaciones, medios técnicos y personales, así como un número adecuado de voluntarios durante toda la duración del estudio.

-Asegurarse de que el personal que colaboraba con el investigador tenía suficiente información acerca del ensayo.

-Asegurarse de que todos los consentimientos informados se obtenían de los voluntarios en la forma adecuada, antes de su ingreso en el estudio.

-Controlar que el almacenamiento, distribución e información sobre las muestras y su utilización eran los adecuados, según la legislación vigente y los requisitos establecidos en el protocolo del ensayo.

-Mantener actualizado al investigador sobre cualquier procedimiento o información relacionada con el ensayo.

IV.8.2. Condiciones de archivo de los datos

Los datos obtenidos se transcribieron CRD y estos datos se consideraron la información válida para el posterior enjuiciamiento de los datos cinéticos y de seguridad de los tratamientos objeto de estudio.

Los documentos correspondientes a este ensayo se archivan en el área especializada para Ensayos clínicos del HGUCR hasta dos años después de la última indicación aprobada del producto.

El investigador principal se responsabiliza de conservar los códigos de identificación de los sujetos durante al menos 15 años después de haber concluido o interrumpido el ensayo.

IV.8.3. Condiciones de publicación

Los resultados obtenidos como consecuencia de la investigación clínica con el producto objeto de estudio serán revisados y discutidos por el equipo investigador para su posterior publicación.

9. ESTADÍSTICA

9.1. Recogida y análisis de datos:

Se creará una base de datos informatizados en la que se introducirán todas las variables de los cuadernos de recogida de datos provenientes del centro participantes en el estudio. Una vez finalizado el proceso de recogida se declarará la base de datos definitiva, y se obtendrá una copia fechada y protegida para modificaciones posteriores de la misma.

El estudio se llevará a cabo salvaguardando la identidad del sujeto de ensayo y la protección de sus datos, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

9.2. Estadística descriptiva:

El análisis estadístico descriptivo para variables cualitativas se definirá mediante tablas de distribución de frecuencias y gráficos de sectores. Las variables cuantitativas se definirán mediante estadísticos de tendencia central (media, moda, mediana), de dispersión (desviación típica) y representación gráfica de histogramas.

9.3. Estadística inferencial:

La variable principal de estudio (eficacia analgésica) se comparará entre el grupo 1 (pregabalina) y grupo 3 (placebo), y entre el grupo 2 (pregabalina) y grupo 4 (placebo) mediante diferencia de medias para la escala verbal analógica (en reposo y en movimiento) y mediante riesgo relativo para el uso de fármacos de rescate y/o EVA <3.

Las variables continuas fueron expresadas como media y desviación típica. Las variables ordinales, como mediana y cuartiles. Las categóricas, como frecuencia y porcentaje. Para aceptar el contraste de las hipótesis se consideró como significativo un nivel de p a dos colas del 95% o superior. Las variables continuas fueron testadas con la prueba "t" de Student. Puesto que los grupos se componían de 30 elementos, antes de utilizar la prueba de Student se comprobó la normalidad de la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables ordinales fueron puestas a prueba con la prueba de Mann-Whitney en los grupos independientes o bien la prueba de Wilcoxon cuando se trataba de variables repetidas en los mismos grupos. Las variables cualitativas fueron puestas a prueba con el Chi-cuadrado o test exacto de Fisher, según el número de casos incluidos. El acúmulo de variables con significaciones positivas fue depurado con la prueba de Finner. Algunas variables fueron comparadas en cuatro grupos, para lo cual se hizo

una prueba de ANOVA y un análisis *post-hoc* de Tukey. El software estadístico utilizado para el análisis de datos incluyó el PASW 18 (SPSS Inc. Chicago, IL) y el paquete estadístico de Epidat 3.1 (Servicio Gallego de Salud-Organización Mundial de la Salud).

V. RESULTADOS

V.1. FLUJO DE PACIENTES

V.1.1. Flujo de pacientes.

Para comprender los resultados de un Ensayo Clínico es necesario que exista total transparencia. En el 2001 se desarrolló por un grupo de investigadores y expertos la declaración CONSORT (242) (Consolidated Standards of Reporting Trials, por sus siglas en inglés [Normas Consolidadas para las publicaciones de Ensayos Clínicos]) con objeto de ayudar a los investigadores a exponer sus resultados. En el 2010 se llevo a cabo la elaboración de una nueva versión de la CONSORT (243) en la que se recogen nuevas evidencias y mejoras de las anteriores.

Nuestro ensayo ha seguido dichas recomendaciones para que los resultados puedan ser interpretados de la manera adecuada.

Fueron reclutadas 143 pacientes que iban a ser sometidas a una histerectomía (Fig 30). De estas pacientes 15 fueron excluidas para la randomización, las causas fueron:

- 8 pacientes: con diagnóstico de miomas múltiples, se les realizó una miomectomía vía laparotomía pero se respeto el útero.
- 4 pacientes: se realizaron histerectomías pero por vía vaginal.
- 1 paciente: se realizó una histerectomía por vía laparoscópica.
- 2 pacientes: se les realizó cirugía citorreductora.

Finalmente, fueron asignadas 128 pacientes aleatoriamente en 4 grupos:

- **Grupo 1:** en el que se administró pregabalina con anestesia general inhalatoria, se asignaron 33 pacientes, de ellas, 2 pacientes no recibieron tratamiento y 1 paciente se perdió en el periodo de seguimiento. Los motivos fueron los siguientes:

- Paciente nº 92: no se realizó la intervención quirúrgica porque la paciente no se pudo intubar. Se despertó y se suspendió. Por lo tanto se retira la paciente del estudio porque no cumplió uno de los criterios de inclusión (realización de histerectomía abdominal).
- Paciente nº 109: por nuevo personal de enfermería no se administraron ninguna de las dos dosis del fármaco en estudio, ni se siguió el protocolo de analgesia en planta. Se retira la paciente del estudio por no habersele administrado los fármacos del protocolo.
- Paciente nº 58: Se le administró la primera dosis, pero no la que le correspondía 12h después, sin embargo, continuó con el protocolo en planta

y se le realizaron las visitas pertinentes. Se mantiene en el estudio y en el análisis por intención de tratar.

- **Grupo 2:** grupo correspondiente a pregabalina más anestesia combinada, se asignaron 33 pacientes, de las cuales 2 no reciben tratamiento y 1 paciente no se le administró bien el tratamiento en el seguimiento. Las razones fueron las siguientes:

- Paciente n° 6: al realizar laparotomía sólo sacan biopsia y deciden no quitarle el útero. En ese momento, la paciente no cumple criterios de inclusión por lo que se retira del estudio. Tres meses después la programan para cirugía citorreductora que incluye, hemicolectomía, linfadenectomía, apendicectomía, omentectomía, además de histerectomía y doble anexectomía.
- Paciente n° 106: un vez administrado el fármaco y realizada la técnica anestésica deciden realizar la histerectomía por vía laparoscópica. Se retira del estudio por dejar de cumplir un criterio de inclusión (histerectomía vía abdominal).
- Paciente n° 32: igual que sucedió en el grupo 1, no se le administró la segunda dosis del fármaco pero se le aplicó el tratamiento del protocolo. Se mantiene a la paciente en el estudio y en el análisis por intención de tratar.

- **Grupo 3:** grupo control con anestesia general inhalatoria, se asignaron 31 pacientes, de las cuales 1 paciente fue excluida:

- Paciente n° 90: en quirófano, los ginecólogos decidieron realizar la histerectomía por vía laparoscópica. Además presentó una reacción alérgica al metamizol en Reanimación. Se retira porque deja de cumplir uno de los criterios de inclusión, histerectomía abdominal y además cumple uno de exclusión, reacción alérgica a uno de los fármacos empleados en el protocolo.

- **Grupo 4:** grupo control con anestesia combinada, se asignaron 31 pacientes, de estas 1 paciente fue excluida:

- Paciente n° 54: en quirófano, decidieron realizar la histerectomía por vía vaginal. Por tanto se retira del estudio por no realizarse la histerectomía por vía abdominal y dejar de cumplir uno de los criterios de inclusión.

Por tanto, un total de 128 pacientes fueron aleatorizadas, 6 pacientes fueron excluidas del estudio, siendo retiradas del estudio y sustituidas por las 6 pacientes consecutivas para asegurar el cumplimiento del tratamiento y del protocolo en un

total de al menos 30 pacientes por grupo. Esto haría un total de 122 pacientes analizadas, de ellas, 2 pacientes de dos grupos (grupo 1 y 2) recibieron un tratamiento incompleto pero fueron incluidas en el análisis de intención de tratar.

V.1.2. Diagrama de flujo.

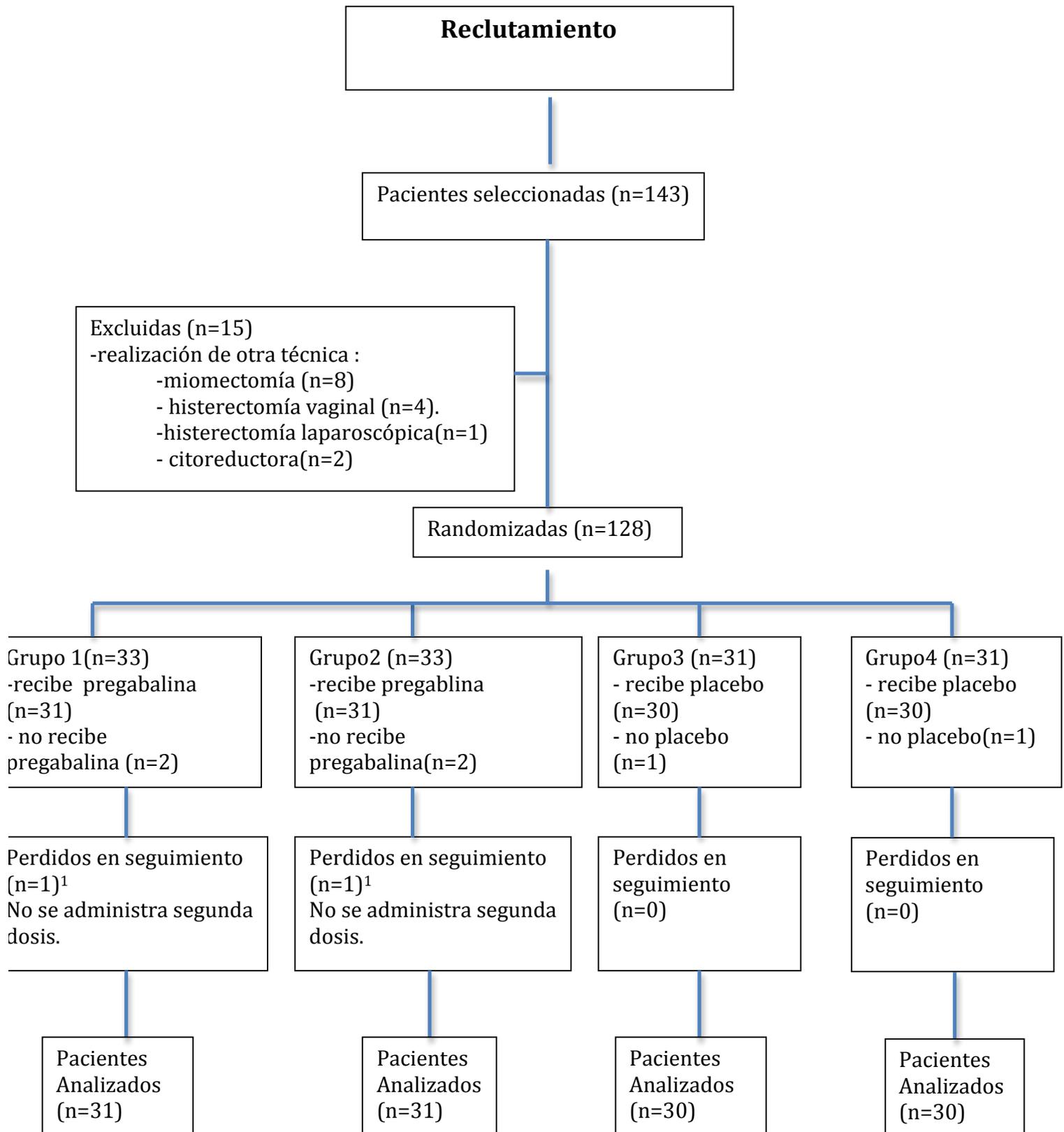


Fig 30. Diagrama de flujo del proceso de las pacientes a través de las fases del estudio. CONSORT flow diagram.
1. Se mantiene paciente por intención de tratar.

V. 2. RECLUTAMIENTO

El periodo de reclutamiento de pacientes fue de Abril del 2012 a Abril del 2014.

V.3. VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y ANTECEDENTES PERSONALES

V.3.1. Variables demográficas:

Se recogen los datos de las características demográficas (edad, peso y talla) , el estado físico de la población estudiada (ASA) y duración de cirugía y anestesia. Los resultados se muestran en la tabla 9. No se encontraron diferencias en la edad, peso, talla, la duración de la cirugía y la duración de la anestesia al comparar los 4 grupos mediante el análisis de la varianza (ANOVA), y tampoco en el ASA mediante el test de Mann-Whitney.

	Grupo 1 n=31	Grupo 2 n=31	Grupo 3 n=30	Grupo 4 n=30	Valor p*
Edad (años)	48,97 (± 8,9)	47,39 (± 7,4)	52,80 (± 11,3)	45,87 (±7,5)	0.090
Peso (kg)	70,20 (± 16,5)	74,03 (± 15,04)	70,40 (± 16)	67,33 (± 10,54)	0.060
Talla (cm)	161,26 (± 6,2)	159,13 (± 5)	160,90 (±5,4)	160,40 (±4,9)	0.617
ASA I/II/III	16 (51,6%) 15 (48,4%)	21 (67,7%) 10 (32,2%)	13 (43,3%) 15(50%) 2 (6,7%)	22 (73,3%) 8 (26,7%)	0,308
Duración Cirugía (min)	106,61 (±43,88)	100,97 (±33,67)	117,67 (±51,84)	107,67 (±30,50)	0,45
Duración anestesia (min)	128,71 (±44,42)	123,71 (±34,44)	142,67 (±58,83)	130.30 (±30,90)	0,37

Tabla 9. Características demográficas , ASA y duración de la cirugía y anestesia. Los resultados se expresan como media ± desviación típica (edad, peso y talla), y mediante frecuencias y porcentajes (ASA). La p* mediante ANOVA y prueba de Mann-Whitney.

V.3.2. Antecedentes personales:

Al analizar los antecedentes personales (HTA, diabetes, obesidad, tabaquismo...) no se encuentran diferencias significativas entre los 4 grupos, por lo que nuestra muestra es homogénea. Los resultados se han obtenido mediante el test de Chi cuadrado. Tabla 10.

Antecedentes	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Valor p
Ninguno	16 (51,6%)	19 (61,2%)	10 (33,3%)	20 (66,7%)	0,998
HTA	4 (12,9%)	3 (9,7%)	5 (16,9%)	2 (6,7%)	0,650
DM	1 (3,2%)	0	3 (9,9%)	0	0,096
Obesidad	3 (9,7%)	2 (6,5%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)	0,668
Tabaquismo	3 (9,7%)	3 (9,7%)	2 (6,7%)	3 (9,9%)	0,966
Hipotiroidismo	2 (6,5%)	3 (9,7%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	0,935
Dislipemia	2 (6,5%)	1 (3,2%)	3 (9,9%)	0	0,314
Otras (cardiopatía, arritmias...)	0	0	4 (13,3%)	3 (9,9%)	0,552

Tabla 10. Antecedentes personales

Los resultados se expresan mediante frecuencias y porcentajes. La p mediante la prueba de chi cuadrado y exacto de Fisher.*

V.4. LA VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA

V.4.1. EVA:

La variable principal de valoración fue la comparación en la diferencia de dolor entre los grupos 1 y 3, y los grupos 2 y 4, mediante la EVA (de 0 a 10 cm) tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío.

Para su mejor comprensión vamos a expresar el EVA en el postoperatorio inmediato (que corresponde al tiempo que permanece la paciente en Reanimación) y postoperatorio tardío (su estancia en planta).

V.4.1.1. EVA en postoperatorio inmediato (Reanimación):

Para los valores del EVA hemos utilizado la media y la desviación típica. Fig 31 y 32.

En este periodo observamos que en la primera hora tres grupos (1,2, y 4) presentan EVA entre 3,4-3,87, y sólo el grupo 3 presenta EVA de 5,17. En la segunda hora de su estancia en Reanimación suben los EVA de 3 grupos (2,3, y 4) entre 4,87 y 5,70. En la cuarta hora podemos ver como los cuatro grupos de pacientes presentan un media de EVA por debajo de 3.

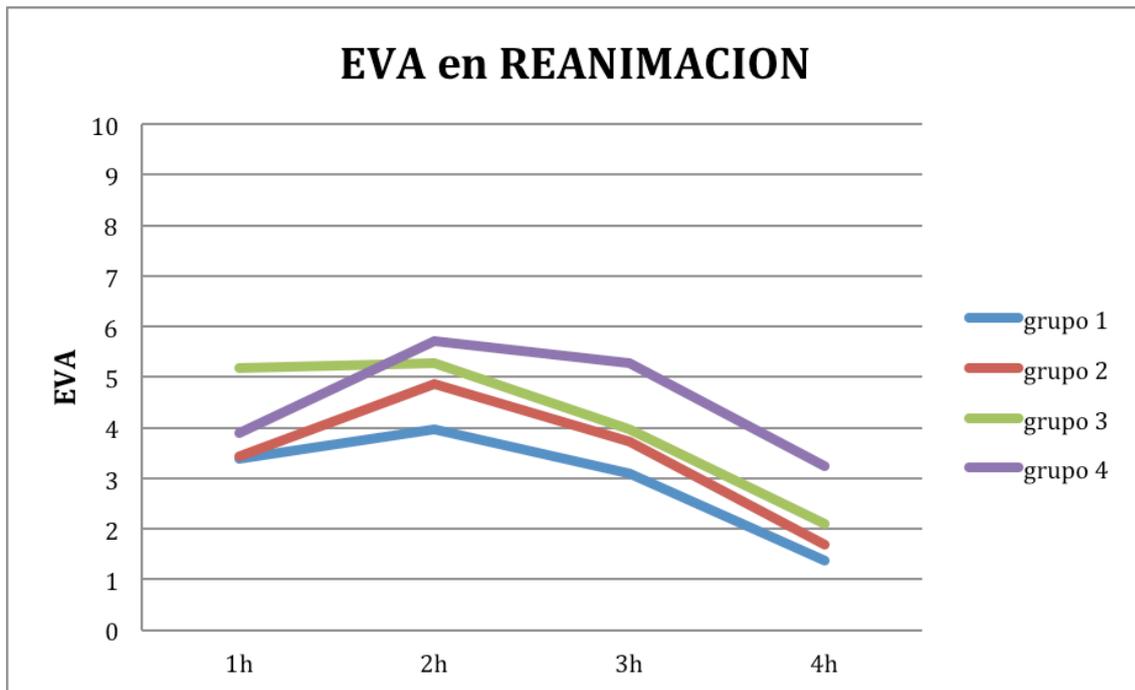


Fig 31. Gráfica del EVA en Reanimación de los 4 grupos de anestesia

Para valorar la eficacia analgésica de la pregabalina asociada a 2 tipos de anestesia se han realizado comparaciones entre grupos 1 y 3 (que corresponden a los dos grupos de anestesia inhalatoria con y sin pregabalina), y entre los grupos 2 y 4 (que corresponden a los grupos de anestesia combinada con y sin el fármaco en estudio).

V.4.1.1.1. EVA EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Analizando los primeros resultados, los valores del EVA de los grupos 1 y 3 especificados por horas (4 horas), si encontramos diferencias en el EVA en la 1h y en el EVA en la 4h ($p=0,03$ y $p=0,02$), presentando valores más bajos en el grupo 1 frente al grupo 3. Tabla 11.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
EVA 1h	3,40 (3,2)	5,17 (3,2)	0,033*
EVA 2h	3,97 (2,93)	5,27 (1,99)	0,096
EVA 3h	3,10 (2,17)	3,97 (2,14)	0,113
EVA 4h	1,37 (1,20)	2,10 (1,32)	0,022*

Tabla 11. EVA en las 4h del postoperatorio en los grupos 1 y 3. *Los resultados se expresan como media y la desviación típica, y el valor de la p* con la prueba de Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.4.1.1.2. EVA EN ANESTESIA COMBINADA

También, encontramos diferencias entre los grupos 2 y 4 en el EVA en la 3 y 4h ($p=0,019$ y $p=0,003$), presentando mejores valores del EVA en el grupo 2. Todos estos resultados han sido medidos con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney/Wilcoxon. Tabla 12.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p*
EVA 1h	3,45 (2,73)	3,87 (3,91)	0,929
EVA 2h	4,87 (2,92)	5,70 (2,73)	0,249
EVA 3h	3,74 (2,23)	5,27 (2,87)	0,019*
EVA4h	1,68 (1,55)	3,23 (2,45)	0,003*

Tabla 12. EVA en las 4h del postoperatorio en los grupos 2 y 4. *Los resultados se expresan como media y la desviación típica, y el valor de la p* con la prueba de*

Mann-Whitney/Wilcoxon.

En la siguiente figura se observan los valores del EVA de los 4 grupos en el postoperatorio inmediato.

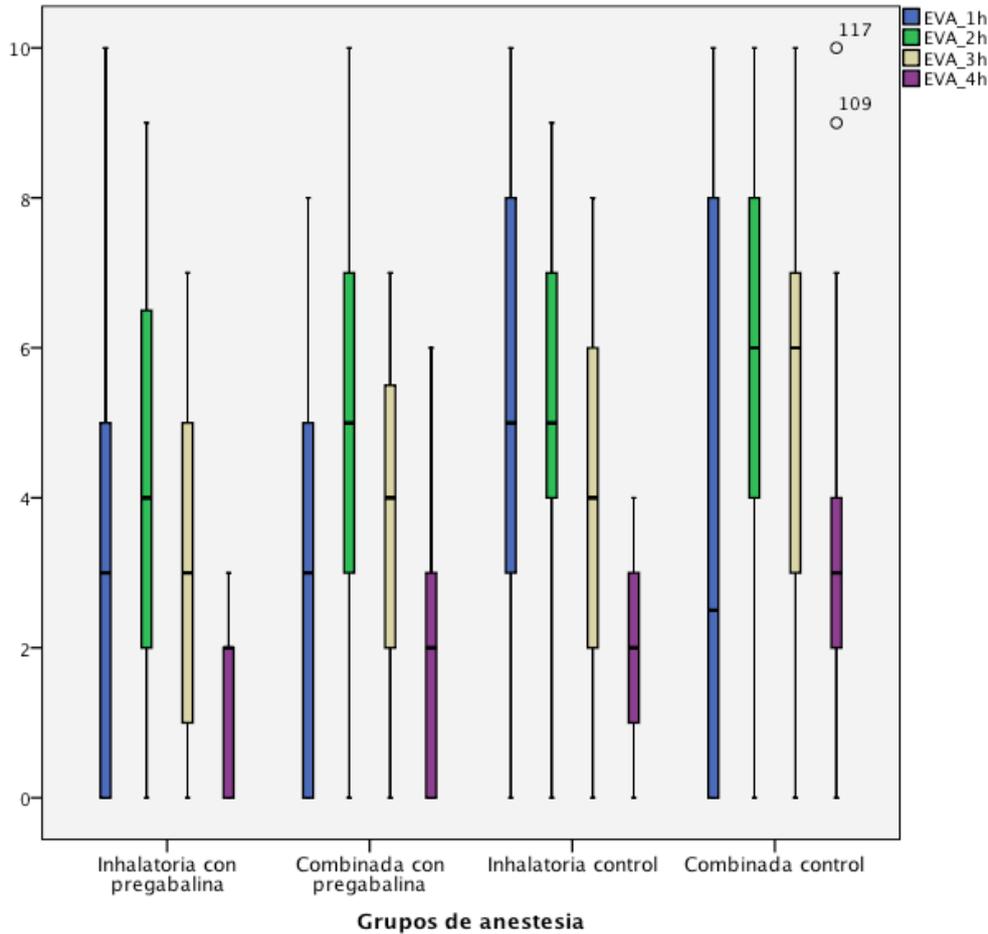


Fig 32. Gráfico de los valores del EVA durante las 4 h de estancia de las pacientes en Reanimación. Las pacientes 109 y 117 del grupo de combinada control, se reflejan por presentar valores extremos en las 4h en la Unidad.

V.4.1.2. EVA en postoperatorio tardío:

Durante este periodo se ha medido el dolor postoperatorio con la escala del EVA en reposo y en movimiento. Se recogieron las variables cada 8h. Los resultados se muestran como media y desviación típica, y el valor de la p se ha obtenido con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney/Wilcoxon.

V.4.1.2.1. EVA en reposo (EVA R)

La media del EVA en reposo osciló entre un mínimo de 1,20 (grupo 1) y un máximo de 5,60 (grupo 4) en el día de la intervención, 0,08 (grupo1) y 4,43 (grupo 4) en las 24h posteriores, y a las 48 h encontramos 0,16 (grupo 2) y 1,60 (grupo 4). Gráfico 33.

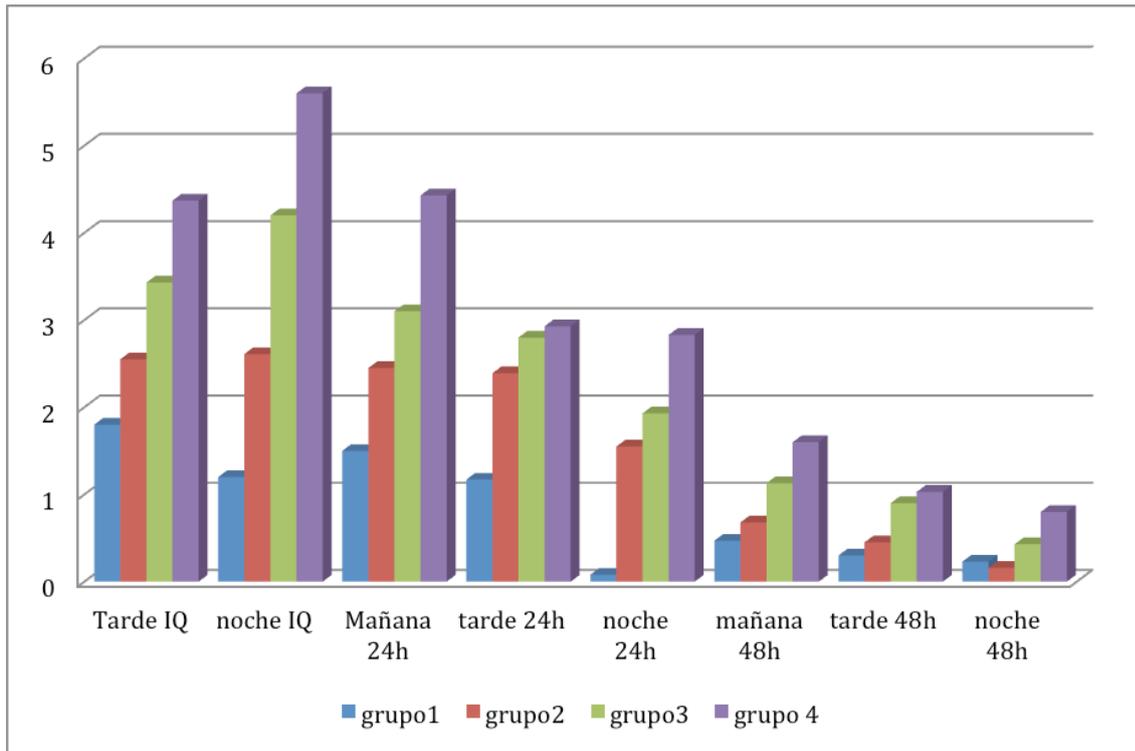


Fig 33. EVA R, valores del EVA en reposo en los momentos del postoperatio tardío registrados en la planta de ginecología. Los distintos colores representan los 4 grupos de estudio.

V.4.1.2.1.1. EVAR R EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Al comparar entre los grupos de anestesia general inhalatoria, encontramos diferencias significativas entre los grupos de estudio 1 y 3 en el día de la intervención ($p=0,006$), a las 24h ($p=0,001$, $0,000$, $0,00$), y en la mañana y la tarde de las 48h ($p=0,002$ y $0,0034$) con mejores EVA para el grupo 1. Resultados en la tabla 13.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor p*
EVA R IQ tarde	1,80 (1,833)	3,43 (2,359)	0,006*
EVA R IQ noche	1,20 (1,919)	4,20 (2,976)	0,000*
EVA R 24h mañana	1,50 (1,757)	3,10 (2,249)	0,001*
EVA R 24h Tarde	1,17 (1,931)	2,80 (2,188)	0,000*
EVA R 24h noche	0,08 (1,919)	1,93 (1,964)	0,002*
EVA R 48h Mañana	0,47 (1,137)	1,13 (1,676)	0,034*
EVA R 48h Tarde	0,30 (0,952)	0,90 (1,561)	0,007*
EVA R 48h Noche	0,23 (0,817)	0,43 (0,898)	0,256

Tabla 13. EVA R (en reposo) el día de la intervención quirúrgica, a las 24h y 48h entre los grupos 1 y 3 de estudio cada 8h (mañana, tarde y noche). *Los resultados se expresan como media y desviación típica. El valor de p* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.4.1.2.1.2. EVA R EN ANESTESIA COMBINADA

Entre los otros 2 grupos de anestesia combinada, con y sin el fármaco de estudio, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los momentos medidos (día IQ ($p=0,011$ y $0,00$), 24h ($p=0,000$, $0,05$, y $0,049$) y 48h ($p=0,017$, $0,031$ y $0,04$)) con valores del EVA más bajos para el grupo 2.

Los resultados se exponen en la tabla 14.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor p*
EVA R IQ tarde	2,55 (2,095)	4,37 (2,526)	0,011*
EVA R IQ noche	2,61 (2,667)	5,60 (2,458)	0,000*
EVA R 24h mañana	2,45 (2,095)	4,43 (1,695)	0,000*
EVA R 24h Tarde	2,39 (1,995)	2,93 (2,692)	0,05*
EVA R 24h noche	1,55 (1,964)	2,83 (2,692)	0,049*
EVA R 48h Mañana	0,68 (1,137)	1,60 (1,754)	0,017*
EVA R 48h Tarde	0,45 (1,091)	1,03 (0,817)	0,031*
EVA R 48h Noche	0,16 (0,583)	0,80 (1,627)	0,040*

Tabla 14. EVA R (en reposo) el día de la intervención quirúrgica, a las 24h y 48h entre los grupos 2 y 4 de estudio cada 8h (mañana, tarde y noche). Los

resultados se expresan como media y desviación típica. El valor de p^* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon

En el gráfico 34 se observa la evolución del EVA en reposo de los grupos de estudio, presentando los valores más altos en el día de la IQ, y la mañana de las 24h. A las 48h se igualan los grupos con el fármaco en estudio.

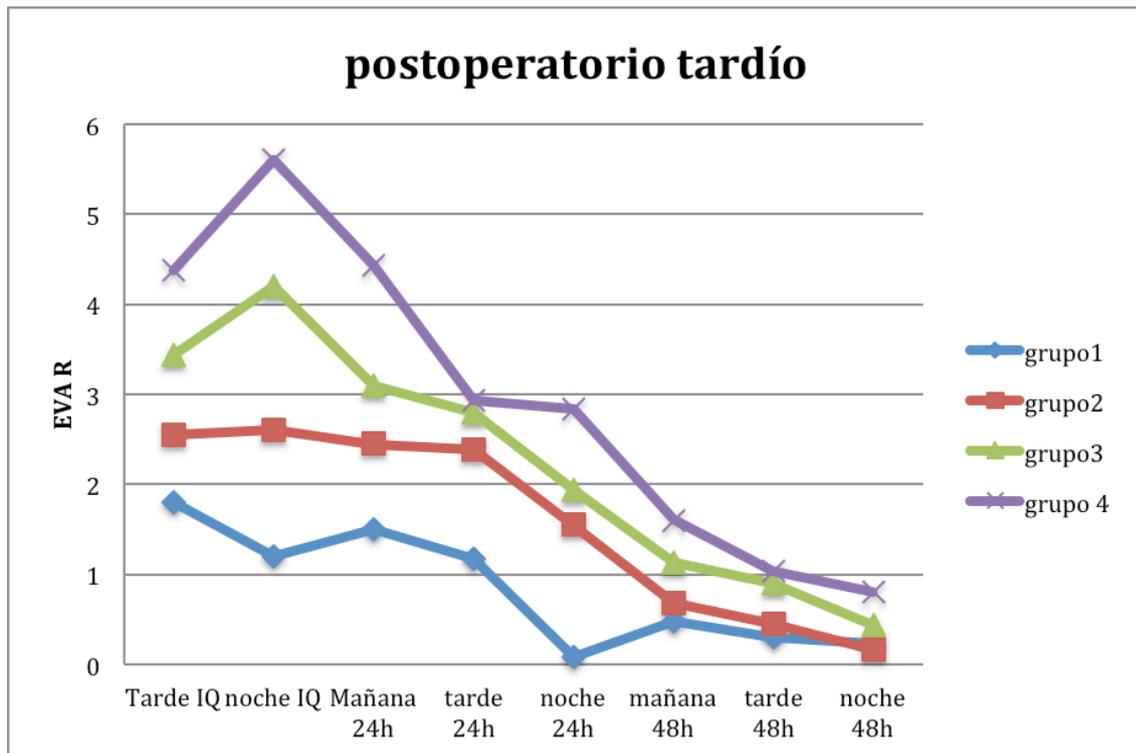


Fig 34. Evolución del EVA R en los 4 grupos de estudio durante el seguimiento de la pacientes en la planta.

V.4.1.2.2. EVA en movimiento (EVA M)

La media del EVA en movimiento, fue superior a la obtenida en reposo, oscilando entre un mínimo de 3,80 en el grupo 1 frente a 6,17 del grupo 3, y en los grupos de anestesia combinada, un EVA de 4,55 en el grupo 2 frente a un EVA de 7,90 en el grupo 4 en el día de la intervención quirúrgica. También podemos observar como van decreciendo los valores del EVA en movimiento, siendo más altos el día de la intervención quirúrgica, y en las primeras 24h y al llegar a las 48h, a excepción del

grupo 4, las pacientes presentaron un EVA en movimiento igual o inferior a 3. Los resultados se pueden ver en la Fig 35 y Fig 36.

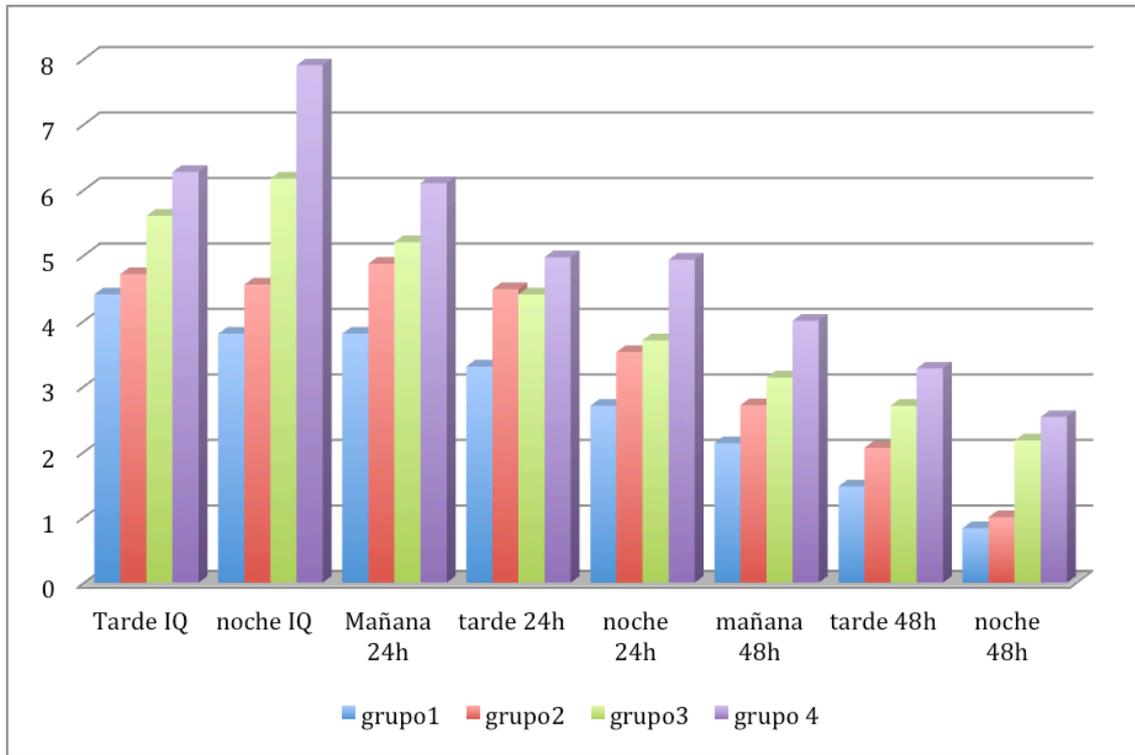


Fig 35. EVM, valores del EVA en movimiento en el día de la intervención quirúrgica, a las 24h, y a las 48h. Los resultados se exponen como medias.

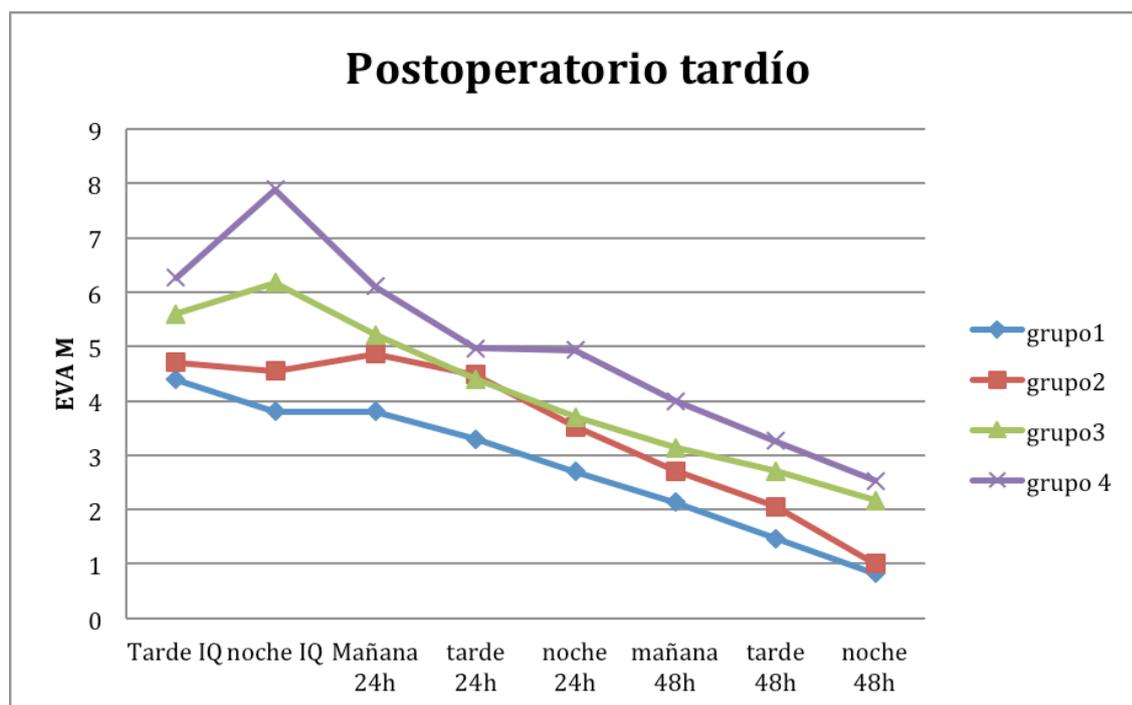


Fig 36. EVA M (en movimiento) en el día de la intervención, a las 24h y a las 48h.

V.4.1.2.2.1. EVA M EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Al comparar entre los grupos 1 y 3, encontramos diferencias significativas en el día de la intervención ($p= 0,015$ y $0,001$), a las 24h ($p=0,006$, $0,016$ y $0,019$) y a las 48h ($p= 0,012$, $0,003$ y $0,000$). Los resultados se observan en la tabla 15.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor p*
EVA M IQ tarde	4,40 (1,156)	5,60 (2,222)	0,015*
EVA M IQ noche	3,80 (1,99)	6,17 (2,936)	0,001*
EVA M 24h mañana	3,80 (1,901)	5,20 (2,340)	0,006*
EVA M 24h tarde	3,30 (1,557)	4,40 (2,283)	0,016*
EVA M 24h noche	2,70 (2,292)	3,70 (1,932)	0,019*
EVA M 48h Mañana	2,13 (2,129)	3,13 (1,889)	0,012*
EVA M 48h tarde	1,47 (1,502)	2,70 (1,725)	0,003*
EVA M 48h noche	0,83 (1,206)	2,17 (1,642)	0,000*

Tabla 15. EVA M (en movimiento) el día de la intervención quirúrgica, a las 24 h y a las 48 h entre los grupos 1 y 3 de anestesia general inhalatoria. *Los resultados se expresan como media y desviación típica. El valor de p* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon*

V.4.1.2.2.2. EVA M EN ANESTESIA COMBINADA

Quando miramos los resultados de los grupos con anestesia combinada también obtuvimos diferencias significativas en el día de la intervención quirúrgica ($p=0,013$ y $p=0,000$), a las 24h en todas sus determinaciones ($p=0,047$, $0,049$ y

0,013), y a las 48h ($p=0,006$, $0,005$ y $0,000$). Los resultados se expresan en la tabla 16.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor p*
EVA M IQ tarde	4,71 (2,383)	6,27 (2,149)	0,013*
EVA M IQ noche	4,55 (2,965)	7,90 (2,458)	0,000*
EVA M 24h mañana	4,87 (2,446)	6,10 (1,971)	0,047*
EVA M 24h tarde	4,48 (2,475)	4,97 (1,671)	0,049*
EVA M 24h noche	3,52 (2,308)	4,93 (2,651)	0,013*
EVA M 48h Mañana	2,71 (1,755)	4,00 (1,781)	0,006*
EVA M 48h tarde	2,06 (1,806)	3,27 (1,484)	0,005*
EVA M 48h noche	1,00 (1,155)	2,53 (1,592)	0,000*

Tabla 16. EVA M (en movimiento) el día de la intervención quirúrgica, a las 24 h y a las 48 h entre los grupos 2 y 4 de anestesia combinada. *Los resultados se expresan como media y desviación típica. El valor de p^* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon*

En estos resultados se puede observar valores más bajos en el EVA M en los grupos 1 y 2, en todos los momentos registrados, es decir, en aquellas pacientes que recibieron pregabalina.

V.5. OBJETIVOS SECUNDARIOS

En este apartado para seguir una lógica en la expresión de resultados, tras los resultados de la variable principal de eficacia de nuestro ensayo que es el EVA, vamos a exponer primero la necesidad de analgesia de rescate tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío. Posteriormente analizaremos los resultados del nivel de ansiedad preoperatoria, nivel de sedación pre y postoperatoria, los efectos adversos, el descanso nocturno y el grado de satisfacción de las pacientes.

V.5.1. NECESIDAD DE FÁRMACOS DE RESCATE.

En este apartado analizaremos la necesidad de analgésicos en el postoperatorio inmediato en Reanimación donde se les administraba bolos de morfina y AINES hasta un EVA ≤ 3 , y en el postoperatorio tardío como la necesidad de fármaco de rescate que era unidades de tramadol que precisa la paciente a pesar de analgesia multimodal.

V.5.1.1. Postoperatorio inmediato:

V.5.1.1.1. Consumo de AINES:

En el consumo de AINES en la Unidad de Reanimación, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la segunda hora entre los grupos. Realizamos comparaciones de dos en dos con el test de Chi cuadrado encontrado diferencias entre los grupos 1-3 ($p=0,027$), 2-4 ($p=0,05$) en la 2h.

V.5.1.1.1.1. AINES EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Si miramos primero los grupos de anestesia general inhalatoria en este periodo, en el grupo 1 el 41,9 % de las pacientes necesitaron AINES frente al 70% en el grupo 3. Tabla 17.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
AINES 1h	19 (61,3%)	26 (86,7%)	0,057
AINES 2h	13 (41,9%)	21 (70%)	0,02*
AINES 3h	4 (12,9%)	9 (30%)	0,059
AINES 4h	2 (6,5%)	2 (3,3%)	0,095

Tabla 17. Consumo de AINES por h entre los grupos 1 y 3 de anestesia general inhalatoria. *Los resultados se exponen mediante frecuencias y porcentajes. El valor de la p mediante el test Chi cuadrado y exacto de Fisher.*

V.5.1.1.1.2. AINES EN ANESTESIA COMBINADA

Y en los grupos de anestesia combinada en la hora 2 de Reanimación, en el grupo 2 el 42,5% de sus pacientes necesitaron AINES frente al 70% de las pacientes del grupo 4. Los resultados se muestran en la tabla 18.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
AINES 1h	19 (61,3%)	17 (56,7%)	0,065
AINES 2h	14 (45,2%)	21 (70%)	0,05*
AINES 3h	9 (29%)	14 (46,7%)	0,057
AINES 4h	3 (9,7%)	8 (26,7%)	0,089

Tabla 18. Consumo de AINES por h entre los grupos 2 y 4 de anestesia combinada. *Los resultados se exponen mediante frecuencias y porcentajes. El valor de la p mediante el test Chi cuadrado y exacto de Fisher.*

V.5.1.1.2. Consumo de opiáceos (MORFINA).

En el consumo de opiáceos, se midió como mg de morfina precisados por las pacientes durante su estancia en Reanimación. De la misma manera que hemos expresado los resultados del EVA seguiremos la misma dinámica para el consumo de morfina. Se ha establecido primero el consumo de morfina por h y por grupo. Además se han registrado los mg de morfina totales consumidos durante su permanencia en la Unidad por grupo. Fig 37. Los resultados expresados como media y desviación típica, el valor de la p se ha obtenido con la t de student.

Al mirar las medias de morfina consumida en los distintos grupos, la hora 2 es en la que más mg de opioide se ha consumido, frente a la hora 4 en la que la media de morfínico consumido no llega a 1 mg.

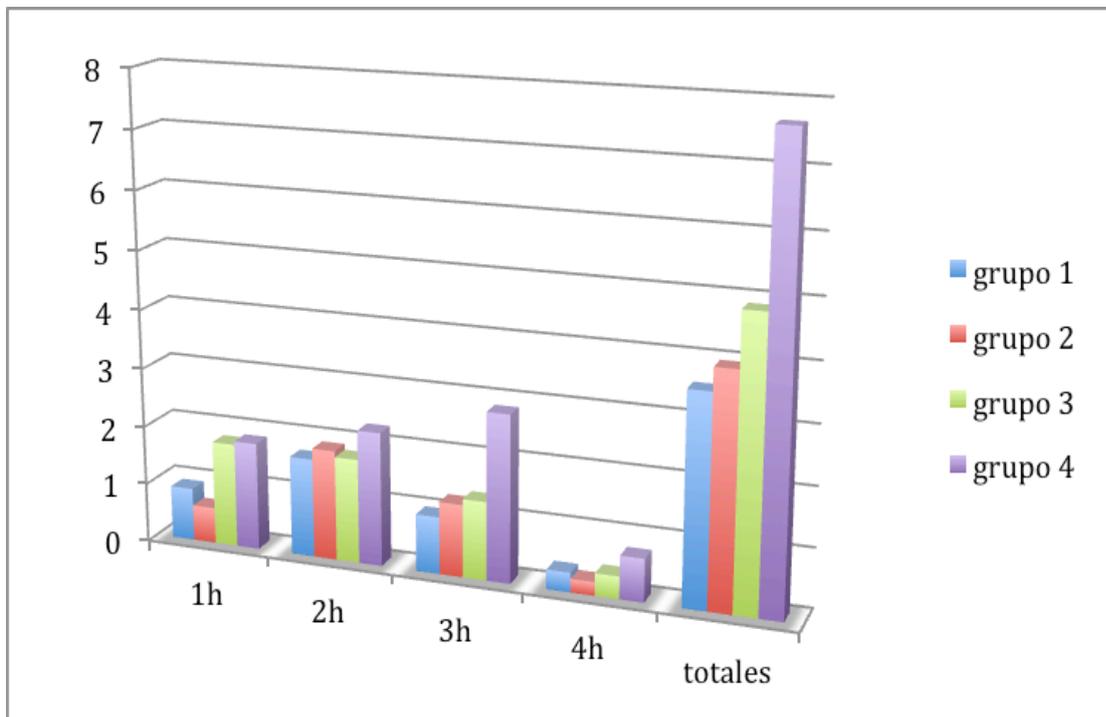


Fig 37. Consumo de opiáceos en Reanimación por h y totales durante las 4h de su estancia. Los colores corresponden a cada uno de los grupos: grupo 1 (general inhalatoria+pregabalina), grupo 2 (combinada+pregabalina), grupo 3 (general inhalatoria control+ placebo) y grupo 4 (combinada control+placebo). Los resultados corresponden a la media de morfina en cada hora.

V.5.1.1.2.1. MORFINA EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Se ha comparado la variable necesidad de fármacos de rescate (opiáceos) al igual que con el EVA primero entre los grupos 1 y 3 (anestesia inhalatoria con y sin pregabalina), en dónde no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las determinaciones medidas en este periodo. Los resultados se recogen en la tabla 19.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Morfina (mg)1h	0,90 (1,72)	1,77(2,19)	0,09
Morfina (mg) 2h	1,68 (2,10)	1,77 (2,19)	0,872
Morfina (mg) 3h	0,97 (1,42)	1,33 (1,86)	0,39
Morfina (mg) 4h	0,33 (0,87)	0,38 (0,94)	0,489
Morfina(mg totales)	3,55 (3,182)	4,87 (3,94)	0,155

Tabla 19. Consumo de morfina en mg desglosado por h, y mg totales de los grupos 1 y 3 de anestesia general inhalatoria. *Los resultados se expresan como media y desviación típica. Para los valores de la p se ha aplicado el test de t de student.*

V.5.1.1.2.2. MORFINA EN ANESTESIA COMBINADA

Después entre los grupos 2 y 4 (anestesia combinada con y sin pregabalina) en las que sí encontramos diferencias en el consumo de morfina en la 3h ($p=0,003^*$) y en el consumo de morfina total ($p=0,004^*$). Se objetiva un menor consumo de mg de morfina totales en el grupo 2 (3,94 mg del grupo 2 frente a 7,67 mg de morfina en el grupo 4) .

Lo resultados se recogen en la Tabla 20.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Morfina (mg)1h	0,61 (1,49)	1,83 (3,34)	0,07
Morfina (mg) 2h	1,87 (2,30)	2,27 (2,18)	0,49
Morfina (mg) 3h	1,23 (1,64)	2,33 (2,36)	0,003*
Morfina (mg) 4h	0,23 (0,95)	0,73 (1,53)	0,12
Morfina(mg totales)	3,94 (4,273)	7,67 (5,473)	0,004*

Tabla 20. Consumo de morfina en mg desglosado por h y mg totales, de los grupos 2 y 4 de anestesia combinada. *Los resultados se expresan como media y desviación típica. Para los valores de la p se ha aplicado el test de t de student.*

V.5.1.2. Postoperatorio tardío:

V.5.1.2.1. Consumo de tramadol:

El consumo del fármaco de rescate se ha medido como tramadol consumido cada 8h en el postoperatorio tardío. Los resultados se expresan como frecuencias y porcentajes, y los valores de la p con el test de Chi cuadrado. En el grupo donde más pacientes precisaron el fármaco de rescate fue en el grupo 4 en la noche de la intervención quirúrgica llegando a un 66,7% de la pacientes. Dentro de las 48h siguientes, ni en la tarde y ni la noche, alguna de las pacientes necesitó tramadol. Fig 38.

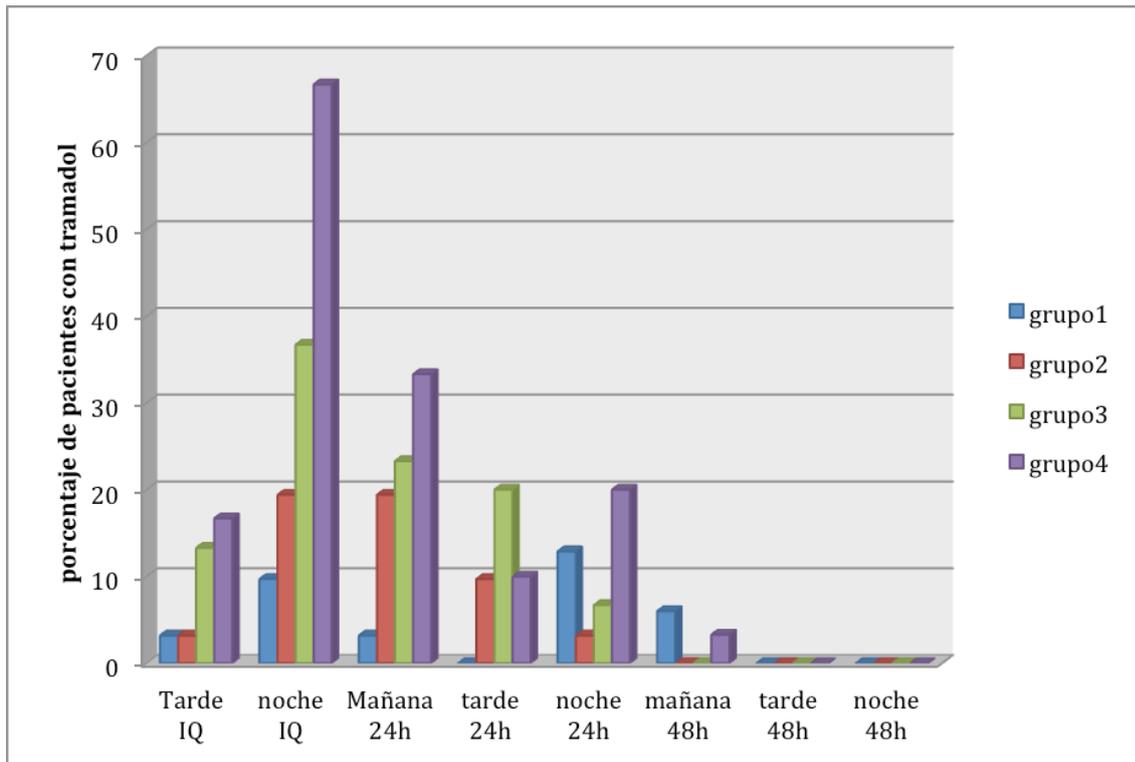


Fig 38. Consumo de tramadol en el periodo del postoperatorio tardío. Se expresa como porcentaje de pacientes que necesitaron tramadol. A cada uno de los grupos se le asigna un color.

Para ver entre que grupos se establecían las diferencias hemos realizado de nuevo test de Chi cuadrado entre los grupos con el fármaco en estudio y sus controles.

V.5.1.2.1.1. TRAMADOL EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Al analizar los resultados hemos encontrado diferencias significativas entre el grupo 1-3 en 3 momentos medidos, en la noche la intervención quirúrgica, y pasadas 24h en la mañana y tarde, ($p= 0,01$, $p=0,03$ y $p=0,01$), encontrando menor consumo de fármaco de rescate que en este periodo es el tramadol en el grupo 1. Tabla 21.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
Tarde IQ	1 (3,2%)	4 (12,9%)	0,15
Noche IQ	3 (9,7%)	11(36,7%)	0,01*
Mañana 24h	1(3,2%)	7 (23,3%)	0,03*
Tarde 24h	0 (0%)	6 (20%)	0,01*
Noche 24h	4 (12,9%)	2 (6%)	0,157
Mañana 48h	2 (6%)	0 (0%)	0,286
Tarde 48h	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Noche 48h	0 (0%)	0 (0%)	1,000

Tabla 21. Consumo de tramadol en el postoperatorio tardío. Comparaciones entre los grupos 1-3 en el postoperatorio tardío. Para obtener el valor de la p se ha realizado el test Chi cuadrado y exacto de Fisher.

V.5.1.2.1.2. TRAMADOL EN ANESTESIA COMBINADA

Al comparar los grupos de las combinadas entre sí (2-4) sólo encontramos diferencias en la noche de la intervención quirúrgica (p=0,001) necesitando más analgesia de rescate el grupo control. Tabla 22.

	Grupo 2	Grupo 3	Valor de p*
Tarde IQ	1 (3,2%)	5 (16,7%)	0,22
Noche IQ	6 (20%)	20 (66,7%)	0,001*
Mañana 24h	6(20%)	10 (33,3%)	0,21
Tarde 24h	3 (9,7%)	3 (9,7%)	1,000
Noche 24h	1 (3,2%)	6 (20%)	0,098
Mañana 48h	0 (0%)	1 (3,3%)	0,35
Tarde 48h	0 (0%)	0 (0%)	1,000
Noche 48h	0 (0%)	0 (0%)	1,000

Tabla 22. Consumo de tramadol en el postoperatorio tardío. Comparaciones entre los grupos 2-4 en el postoperatorio tardío. Para obtener el valor de la p se ha realizado el test Chi cuadrado y exacto de Fisher.

V.5.2. ANSIEDAD PREOPERATORIA

En los resultados obtenidos para el grado de ansiedad con la escala VRS (0-10), la media de ansiedad fue menor para el grupo 1 (3,1) al compararlo con el grupo 3 (5,7).

De la misma manera que también fue inferior en el grupo 2 (3,32) frente al grupo 4 (4,7). Cuando establecemos comparaciones si encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 3 ($p=0,000$), y grupos 2 y 4 ($p=0,05$) con la prueba de U-Mann-Whitney. Los resultados se expresan en las tablas 23 y 24.

V.5.2.1. ANSIEDAD EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p
Ansiedad VRS	3,1(2,2)	5,7 (2,52)	0,00*

Tabla 23. Ansiedad medida la escala VRS mediante la media y desviación típica, y el valor de la p^* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon entre los grupos 1 y 3 de anestesia general inhalatoria.

V.5.2.2. ANSIEDAD EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p
Ansiedad VRS	3,32 (2,62)	4,7 (3)	0,05*

Tabla 24. Ansiedad medida la escala VRS mediante la media y desviación típica, y el valor de la p^* con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon entre los grupos 2 y 4 de anestesia combinada.

V.5.3. NIVEL DE SEDACIÓN PRE Y POSTOPERATORIA.

En cuanto a la sedación vamos a dividir los resultados en la sedación medida con la escala de RAMSAY en el preoperatorio y la sedación medida en el postoperatorio inmediato y tardío.

V.5.3.1. Nivel de sedación preoperatoria:

Los resultados de la sedación durante este periodo se han expresado como frecuencias y porcentajes, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sedación se refiere, presentando la mayor parte de las pacientes un RAMSAY 2. El test estadístico empleado ha sido el test de Mann-Whitney/Wilcoxon. Los resultados se recogen en la tabla 25 y 26.

V.5.3.1.1. SEDACIÓN EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p
Sedación RAMSAY 2	31 (100%)	30(100%)	0,38

Tabla 25. RAMSAY en el preoperatorio entre los grupos 1 y 3. *Los resultados de la sedación se expresan mediante frecuencias y porcentajes, el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.5.3.1.2. SEDACIÓN EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p
Sedación RAMSAY 2	31 (100%)	30(100%)	0,38

Tabla 26. RAMSAY en el preoperatorio entre los grupos 1 y 3. *Los resultados de la sedación se expresan mediante frecuencias y porcentajes, el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.5.3.2. Nivel de sedación en el postoperatorio inmediato.

En este periodo se muestran los resultados del nivel de sedación medido con la escala RAMSAY en las primeras 4h del postoperatorio. Fig 39.

Los valores promedios oscilaron entre 2 y 2,74, y encontramos diferencias significativas entre los grupos al comparar el grado de sedación entre los grupos 1-3 en la 2, 3, y 4 h (0,019,0,002 y 0,002), con valores más altos de sedación para el grupo 1. Los valores se recogen en la tabla 27.

Además encontramos diferencias en todas las horas de estancia entre los grupos 2-4 (0,002, 0,001, 0,002, y 0,008) con mayor sedación para el grupo 2.

Los resultados se muestran en la tabla 28.

Por tanto, se obtienen mayores valores en el RAMSAY en los grupos que recibieron pregabalina. El valor de la p se obtuvo con Mann-Whitney-Wilcoxon.

V.5.3.2.1. SEDACIÓN EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
RAMSAY 1	2,73(±0,45)	2,57 (±0,50)	0,180
RAMSAY 2	2,73(±0,45)	2,43 (±0,50)	0,019*
RAMSAY 3	2,70(±0,50)	2,30 (±0,46)	0,002*
RAMSAY 4	2,57 (±0,5)	2,20 (±0,40)	0,002*

Tabla 27. Sedación en la Reanimación con la escala RAMSAY entre los grupos 1 y 3. Los resultados se exponen mediante la media y la desviación típica. El valor de la p con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon.

V.5.3.2.2. SEDACIÓN EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p*
RAMSAY 1	2,74(±0,44)	2,33 (±0,47)	0,002*
RAMSAY 2	2,58 (±0,5)	2,17 (±0,37)	0,001*
RAMSAY 3	2,52 (±0,50)	2,13 (±0,34)	0,002*
RAMSAY 4	2,39 (±0,47)	2,10 (±0,30)	0,008*

Tabla 28. Sedación en la Reanimación con la escala RAMSAY entre los grupos 2 y 4. Los resultados se exponen mediante la media y la desviación típica. El valor de la p con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon.

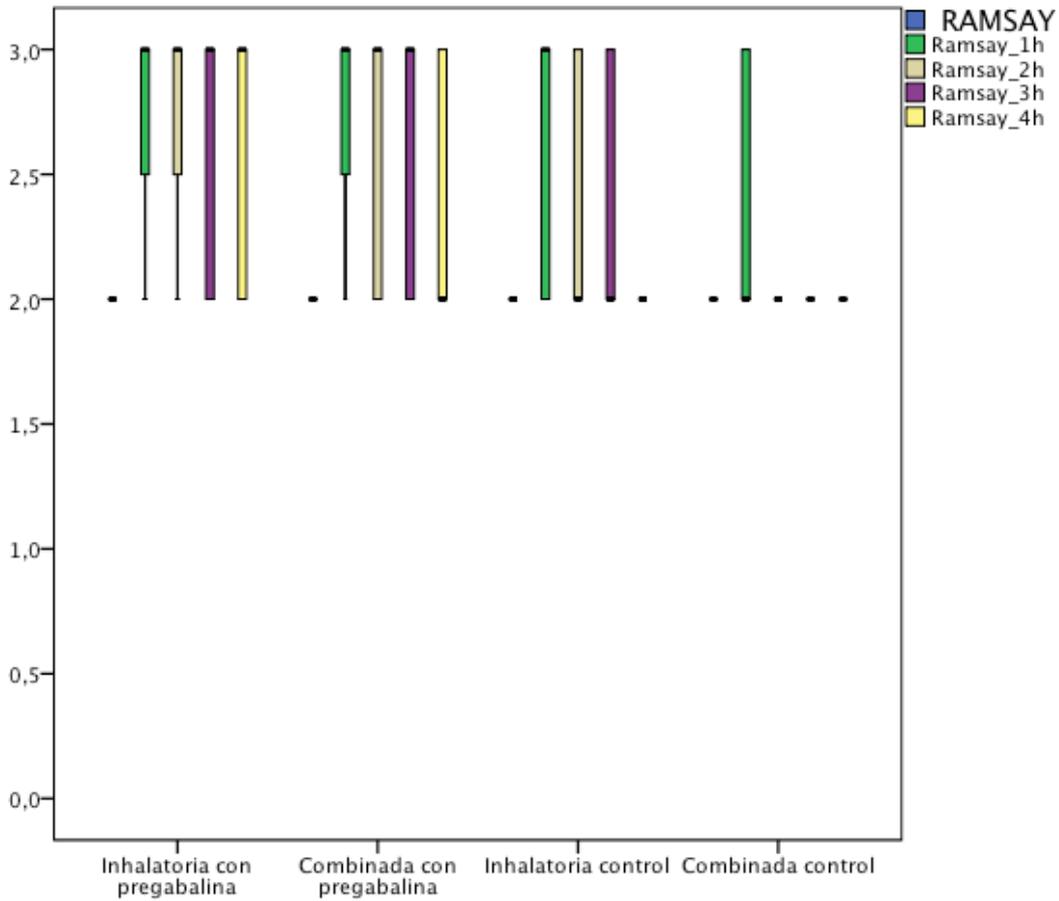


Fig. 39. Resultados de sedación en Reanimación. Los valores del color azul se corresponde con el RAMSAY en el preoperatorio, los otros 3 colores al RAMSAY en la Unidad de Reanimación

V.5.3.3. Nivel de sedación en el postoperatorio tardío.

Con la escala de RAMSAY se ha medido el grado de sedación de las pacientes incluidas en el ensayo. Los resultados se expresan como porcentajes, y para el valor de la p se ha empleado el test de Mann-Whitney–Wilcoxon.

En el periodo de seguimiento de postoperatorio tardío, se observa que en la tarde y la noche de la intervención quirúrgica en los grupos con el fármaco en estudio se encontraban más somnolientas, es decir, RAMSAY 3 (paciente con respuesta a estímulos verbales).

V.5.3.3.1. SEDACIÓN EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Cuando hemos continuado con las comparaciones entre los grupos de anestesia genreal inhalatoria, es decir, entre los grupos 1-3, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en tres de los meomentos registrados, en la tarde, en la noche de la intervención quirúrgica y en la mañana de 24h ($p=0,000$, $p=0,000$ y $p=0,04^*$ respectivamente). Los resultados se muestran en la tabla 29.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
Ramsay IQ Tarde	2 (23,3%) 3 (76,7%)	2 (80%) 3(20%)	0,000*
Ramsay IQ Noche	2 (23,3%) 3 (76,7%)	2 (90%) 3 (10%)	0,000*
Ramsay 24h Mañana	2 (86,7%) 3(13,3%)	2 (93,3%) 3 (6,7%)	0,040*
Ramsay 24h Tarde	2 (96,7%) 3 (3,3%)	2(98,3%) 3 (1,7%)	0,317
Ramsay 24h Noche	2 (100%)	2(100%)	1,000
Ramsay 48h Mañana	2 (100%)	2(100%)	1,000
Ramsay 48h Tarde	2(100%)	2(100%)	1,000
Ramsay 48h Noche	2(100%)	2(100%)	1,000

Tabla 29. RAMSAY en el postoperatorio tardío medido cada 8h. *Los resultados se expresan : números delante del paréntesis corresponden a RAMSAY 1, 2, y 3, y los números entre paréntesis se refieren a porcentajes. El valor de la p, se ha medido entre los grupos: 1-3 con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.5.3.3.2. SEDACIÓN EN ANESTESIA COMBINADA

En los grupos de anestesia combinada, grupos 2-4, también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la tarde y en la noche de la intervención quirúrgica ($p=0,023$ y $p= 0,034$). Los resultados se expresan en la tabla 30.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p*
Ramsay IQ Tarde	2 (56,7%) 3(43,3%)	2 (90%) 3(10%)	0,023*
Ramsay IQ Noche	2(63,4%) 3(36,7%)	2 (93,3%) 3(6,7%)	0,036*
Ramsay 24h Mañana	2 (93,4%) 3 (6,6%)	2 (96,7%) 3 (3,3%)	0,570
Ramsay 24h Tarde	2 (96,7%) 3 (3,3%)	2 (96,7%) 3 (3,3%)	0,317
Ramsay 24h Noche	2 (96,7%) 3 (3,3%)	2 (98,3%) 3 (1,7%)	1,000
Ramsay 48h Mañana	2(100%)	2(100%)	1,000
Ramsay 48h Tarde	2(100%)	2(100%)	1,000
Ramsay 48h Noche	2(100%)	2(100%)	1,000

Tabla 30. RAMSAY en el postoperatorio tardío medido cada 8h. *Los resultados se expresan : números delante del paréntesis corresponden a RAMSAY 1, 2, y 3, y los números entre paréntesis se refieren a porcentajes. El valor de la p, se ha medido entre los grupos: 2-4 con el test de Mann-Whitney/Wilcoxon.*

V.5.4. NAÚSEAS Y VÓMITOS.

Los resultados de al aparición de nauseas y vómitos también los expresaremos dividiendolo en 2 periodos, en el postoperatorio inmediato (reanimación) y en el postoperatorio tardío (en la planta).

V.5.4.1. NVPO en el postoperatorio inmediato.

En la presencia de nauseas y vómitos en la Unidad recogido por horas (4h en total) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 1 y 3, y los grupos 2 y 4, presentando un porcentaje máximo de 20% de aparición en los grupos control, en el grupo 3 en la primera hora y en el grupo 4 en la segunda hora de su estancia. Los resultados se muestran en la tabla 31 y 32.

V.5.4.1.1. NVPO EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
NVPO 1h	2 (6,5%)	6 (20%)	0,149
NVPO 2h	2 (6,5%)	2 (6,7%)	0,211
NVPO 3h	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0,511
NVPO 4h	2 (6,5%)	0(0%)	0,3

Tabla 31. NVPO en el postoperatorio inmediato entre los grupos 1 y 3. E valor de la p se ha obtenido mediante test de X^2 y *exacto de Fisher*.

V.5.4.1.2. NVPO EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p*
NVPO 1h	3(9,7%)	1 (3,3%)	0,098
NVPO 2h	2 (6,5%)	6 (20%)	0,067
NVPO 3h	0 (0%)	2 (6,7%)	0,402
NVPO 4h	0 (0%)	1(3,3%)	0,920

Tabla 32. Presencia de N/V por h y por grupos. *Los resultados se exponen mediante frecuencias y porcentajes. El valor de la p mediante el test X^2 y exacto de Fisher.*

V.5.4.2. NVPO en el postoperatorio tardío.

La aparición de náuseas y vómitos en el postoperatorio tardío se ha utilizado para mostrar los resultados porcentajes y el test de Chi cuadrado. Se observan porcentajes más altos en las 24h siguientes en la mañana y la tarde, en los grupos 3 y 4, que se corresponden con los controles, en mayor cuantía. Tabla 33 y 34.

V.5.4.2.1. NVPO EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Hemos realizado comparaciones entre los grupos 1 y 3 apareciendo diferencias estadísticamente significativas en el día de la intervención quirúrgica (tarde y noche) y a las 24h de la intervención (tarde). Por lo tanto el grupo 1 presentó menos náuseas en esos 3 momentos del seguimiento. Los resultados se muestran en la tabla 33.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
NVPO IQ Tarde	No(100%)	No (66,7%) Si (33,3%)	0,000*
NVPO IQ Noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (53,3%) Si (46,7%)	0,000*
NVPO 24h Mañana	No (74,2%) Si (25,8%)	No (56,7%) Si (43,3%)	0,210
NVPO 24h Tarde	No (77,4%) Si (22,6%)	No (53,3%) Si (46,7%)	0,048*
NVPO 24h Noche	No (90,3%) Si (9,7%)	No (70%) Si (30%)	0,105
NVPO 48h Mañana	No (83,9%) Si (16,1%)	No (83,3%) Si(16,7%)	0,240
NVPO 48h Tarde	No (100%)	No (96,8%) Si (3,2%)	0,544
NVPO 48h Noche	No (100%)	No (90%) Si (10%)	0,398

Tabla 33. NVPO en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Los resultados se expresan en porcentajes y el valor de la p se ha obtenido mediante el *test* X^2 y *exacto de Fisher*.

V.5.4.2.2. NVPO EN ANESTESIA COMBINADA

También hemos encontrado diferencias en el otro grupo de anestesia (combinada) 2-4 en la noche de IQ y la tarde de 24h, teniendo menos NVPO el grupo 2. Los resultados se muestran en la tabla 34.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
NVPO IQ Tarde	No (86,7%) Si (13,3%)	No (86,7%) Si (13,3%)	1,000
NVPO IQ Noche	No (86,7%) Si (13,3%)	No (79,6%) Si (19,4%)	0,05*
NVPO 24h Mañana	No (80,6%) Si (19,4%)	No (73,3%) Si (26,7%)	0,199
NVPO 24h Tarde	No (90,3%) Si (9,7%)	No (80%) Si (20%)	0,049*
NVPO 24h Noche	No (90,3%) Si (9,7%)	No (86,7%) Si (13,3%)	0,098
NVPO 48h Mañana	No (96,8%) Si (3,2%)	No (86,7%) Si (13,3%)	0,341
NVPO 48h Tarde	No (96,8%) Si (3,2%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,870
NVPO 48h Noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (100%)	0,920

Tabla 34. NVPO en el postoperatorio tardío entre los grupos 2 y 4. Los resultados se expresan en porcentajes y el valor de la p se ha obtenido mediante el *test X² y exacto de Fisher*.

V.5.5.CEFALEA

No se observan diferencias significativas entre los 4 grupos. En el grupo dónde mayor porcentaje de aparición de cefaleas presentó fue en el grupo 4 en la mañana de 24h.

Los resultados se muestran en la tabla 35 y 36 como porcentajes y el valor de la p con el test de chi cuadrado.

V.5.5.1. CEFALEA EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de p*
Cefalea IQ tarde	No(100%)	No (90%) Si (10%)	0,789
Cefalea IQ noche	No (100%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,876
Cefalea 24h mañana	No (90,3%) Si (9,7%)	No (80%) Si (20%)	0,706
Cefalea 24h tarde	No (93,5%) Si (6,5%)	No (93,3%) Si (6,7%)	1,000
Cefalea 24h noche	No (93,3%) Si (6,7%)	No (100%)	0,900
Cefalea 48h mañana	No (93,5%) Si (6,5%)	No (100%)	0,799
Cefalea 48h tarde	No (100%)	No (100%)	1,000
Cefalea 48h noche	No (100%)	No (100%)	1,000

Tabla 35. Cefalea en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. *Los resultados se expresan con porcentajes y el valor de la p con el test de Chi cuadrado y exacto de Fisher.*

V.5.5.2. CEFALEA EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de p*
Cefalea IQ tarde	No (96,8%) Si (3,2%)	No (100%)	0,799
Cefalea IQ noche	No (100%)	No (100%)	1,000
Cefalea 24h mañana	No (77,4%) Si(22,6%)	No (73,3%) Si (26,7%)	0,956
Cefalea 24h tarde	No (93,5%) Si (6,5%)	No (86,7%) Si (13,3%)	0,567
Cefalea 24h noche	No (100%)	No (96,7%) Si (3,3%)	0,887
Cefalea 48h mañana	No (100%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,698
Cefalea 48h tarde	No (100%)	No (96,7%) Si (3,3%)	0,907
Cefalea 48h noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (100%)	1,000

Tabla 36. Cefalea en el postoperatorio tardío entre los grupos 2 y 4. *Los resultados se expresan con porcentajes y el valor de la p con el test de Chi cuadrado y exacto de Fisher.*

V.5.6. MAREOS

La aparición de mareos es más frecuente en la mañana y tarde de las 24h siguientes a la intervención, siendo el porcentaje más alto 53,3% en el grupo 3 en esos dos momentos.

Los resultados se expresan como porcentajes y el valor de la p se ha obtenido con el test de X^2 .

V.5.6.1. MAREOS EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Al comparar los grupos 1 y 3, encontramos diferencias significativas entre ellos en los 3 momentos medidos en el postoperatorio tardío la tarde de la IQ ($p=0,012$), en la tarde de 24h ($p=0,001$) y en la noche de 24h ($p=0,026$). Por tanto, hemos observado mayor porcentaje de mareos en el grupo 1. Los resultados se muestran en la tabla 37.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Mareos IQ Tarde	No (73,3%) Si (26,7%)	No (100%)	0,012*
Mareos IQ noche	No (93,5%) Si (6,5%)	No (76,7%) Si (23,3%)	0,410
Mareos 24h mañana	No (61,3%) Si (38,7%)	No (46,7%) Si (53,3%)	0,378
Mareos 24h tarde	No (46,7%) Si (53,3%)	No (87,1%) Si (12,9%)	0,001*
Mareos 24h noche	No (76,7%) Si (23,3%)	No (96,8%) Si (3,2%)	0,026*
Mareos 48h mañana	No (87,1%) Si (12,9%)	No (90%) Si (10%)	0,986
Mareos 48h tarde	No (100%)	No (96,7%) Si (3,3%)	0,975
Mareos 48h noche	No (100%)	No (96,7%) Si (3,3%)	0,975

Tabla 37. Mareos en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Los valores se expresan como porcentajes y el valor de la p con test de X^2 y exacto de Fisher.

V.5.6.2. MAREOS EN ANESTESIA COMBINADA

Al comparar los grupos de anestesia combinada, grupos 2-4, sólo encontramos diferencia en la mañana de 48h ($p=0,008$) con menores mareos en el grupo 4. Los resultados se muestran en la tabla 38.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Mareos IQ Tarde	No (86,7%) Si (13,3%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,671
Mareos IQ noche	No (87%) Si (13%)	No (90,%) Si (10%)	0,868
Mareos 24h mañana	No (61,3%) Si (38,7%)	No (63,3%) Si (36,7%)	0,943
Mareos 24h tarde	No (87,1%) Si (12,9%)	No (70%) Si (30%)	0,127
Mareos 24h noche	No (93,5%) Si (6,5%)	No (80%) Si (20%)	0,147
Mareos 48h mañana	No (60%) Si (40%)	No (89,3%) Si (9,7%)	0,008*
Mareos 48h tarde	No (96,8%) Si (3,2%)	No (83,3%) Si (16,7%)	0,575
Mareos 48h noche	No (100 %)	No (96,7%) Si (3,3%)	0,975

Tabla 38. Mareos en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Los valores se expresan como porcentajes y el valor de la p con test de X^2 y exacto de Fisher.

V.5.7. FATIGA

En cuanto a la fatiga se refiere, encontramos diferencias entre los grupos (1-3 y 2-4) en la noche de la intervención quirúrgica y en la mañana siguiente.

V.5.7.1. FATIGA EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Hemos realizado comparaciones entre los grupos de anestesia general inhalatoria (1-3), y existen diferencias entre los grupos en la noche de IQ ($p=0,011$) y en la mañana de 24h ($p=0,021$), con menos fatiga en el grupo 3.

En el resto no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Los resultados en la tabla 39.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Fatiga IQ Tarde	No(93,5%) Si (6,5%)	No (73,3%) Si (26,7%)	0,564
Fatiga IQ noche	No(66,7%) Si (33,3%)	No (93,5%) Si (6,5%)	0,001*
Fatiga 24h mañana	No (60%) Si (40%)	No (87,5%) Si (12,5%)	0,021*
Fatiga 24h tarde	No (90,3%) Si (9,7%)	No (70%) Si (30%)	0,298
Fatiga 24h noche	No (87,1%) Si (12,9%)	No (76,5%) Si (23,3%)	0,734
Fatiga 48h mañana	No (93,5%) Si (6,5%)	No (100%)	0,887
Fatiga 48h tarde	No (96,8%) Si (3,2%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,915
Fatiga 48h noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,915

Tabla 39. Fatiga en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Los resultados se expresan en porcentajes y el para el valor de la p se ha aplicado el test de X^2 y exacto de Fisher.

V.5.7.2. FATIGA EN ANESTESIA COMBINADA

En los grupos de anestesia combinada, grupos 2 y 4, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de las mediciones registradas en el postoperatorio tardío. Los resultados se muestran en la tabla 40.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Fatiga IQ Tarde	No (86,3%) Si (9,7%)	No (86,7%) Si (13,3%)	0,965
Fatiga IQ noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (90%) Si (10%)	0,825
Fatiga 24h mañana	No (90,3%) Si (9,7%)	No (70%) Si (30%)	0,078
Fatiga 24h tarde	No (90,3%) Si (9,7%)	No (83,3%) Si (16,7%)	0,698
Fatiga 24h noche	No (93,5%) Si (6,5%)	No (86,7%) Si (13,3%)	0,542
Fatiga 48h mañana	No (100%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,887
Fatiga 48h tarde	No (96,8%) Si (3,2%)	No (93,3%) Si (6,7%)	0,878
Fatiga 48h noche	No (96,8%) Si (3,2%)	No (90%) Si (10%)	0,855

Tabla 40. Fatiga en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Los resultados se expresan en porcentajes y el para el valor de la p se ha aplicado el test de X^2 y exacto de Fisher

V.5.8. ESTREÑIMIENTO

En este apartado no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos de estudio. La tendencia es a presentar estreñimiento casi todo el periodo de seguimiento en todos los grupos, independientemente de que hubieran recibido o no el fármaco en estudio.

Los resultados se exponen en la tabla siguiente, mediante porcentajes y el valor de la p con el test de Chi cuadrado. Tablas 41 y 42.

V.5.8.1. ESTREÑIMIENTO EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Estreñimiento IQ Tarde	No(6,5%) Si (93,5%)	No (10%) Si (90%)	0,765
Estreñimiento IQ noche	Si (100%)	No (10%) Si (90%)	0,625
Estreñimiento 24h mañana	Si (100%)	No (6,7%) Si (93,3%)	0,078
Estreñimiento 24h tarde	Si (100%)	No (10%) Si (90%)	0,698
Estreñimiento 24h noche	No (6,5%) Si (93,5%)	No (13,3%) Si (86,7%)	0,442
Estreñimiento 48h mañana	No (19,4%) Si (81,6%)	No (13,3%) Si (86,7%)	0,857
Estreñimiento 48h tarde	No (23,3%) Si (76,7%)	No (16,7%) Si (83,3%)	0,278
Estreñimiento 48h noche	No (33,3%) Si (66,7%)	No (20%) Si (80%)	0,345

Tabla 41. Estreñimiento en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Resultados expresados en porcentajes y valor de la p con el test de X^2 y exacto de Fisher.

V.5.8.2. ESTREÑIMIENTO EN ANESTESIA COMBINADA

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Estreñimiento IQ Tarde	No (9,7%) Si (86,3%)	No (10%) Si (90%)	0,535
Estreñimiento IQ noche	Si (100%)	Si (100%)	1,000
Estreñimiento 24h mañana	Si (100%)	Si (100%)	1,000
Estreñimiento 24h tarde	No (3,3%) Si (96,7%)	Si (100%)	0,912
Estreñimiento 24h noche	No (3,2%) Si (96,8%)	No (3,3%) Si (96,7%)	0,995
Estreñimiento 48h mañana	No (20%) Si (80%)	No (3,3%) Si (96,7%)	0,557
Estreñimiento 48h tarde	No (26,7%) Si (76,7%)	No (13,3%) Si (86,7%)	0,478
Estreñimiento 48h noche	No (43,3%) Si (56,7%)	No (26,7%) Si (73,3%)	0,145

Tabla 42. Estreñimiento en el postoperatorio tardío entre los grupos 1 y 3. Resultados expresados en porcentajes y valor de la p con el test de X^2 y *exacto de Fisher*.

V.5.9. OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

En este apartado sólo 6 pacientes presentaron efectos adversos distintos a lo referido anteriormente:

- Grupo 1:

- La paciente 71: presentó alucinaciones con la segunda dosis de pregabalina. A las 2h de la administración del fármaco desapareció dicho efecto. En la ficha técnica de la PGB (ANEXO VII), en el apartado 4.8 que corresponde con las reacciones adversas, viene recogidas las alucinaciones como trastorno psiquiátrico poco frecuente (aquella reacción que ocurre en $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ pacientes).

- La paciente 122: presentó visión borrosa con la segunda dosis de pregabalina. Igual que ocurrió con la paciente 71, pasada 1h 30 min desapareció dicha reacción. En el apartado 4.4 de advertencias y precauciones de empleo, refieren efectos sobre la visión; ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con PGB, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con PGB que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ANEXO VII).

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con PGB puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

- Grupo 2:

- La paciente 4: presentó rubefacción facial y cuello a las 2h de la administración de pregabalina. Dicho efecto desapareció sin necesidad de medicación a las 4h de la administración de la PGB. En el apartado 4.8 de la ficha técnica (ANEXO VII), aparece la rubefacción facial como trastorno vascular poco frecuente (aquella reacción que ocurre en $\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$ pacientes).
- La paciente 121: estuvo con una somnolencia marcada tanto en el postoperatorio inmediato como el día de la IQ y hasta la tarde de las 48h que desapareció. El programa clínico de PGB incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a PGB, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Estas dos reacciones son las que dieron lugar a la interrupción del tratamiento por parte de los pacientes (ANEXO VII).

- Grupo 3:

- La paciente 88: tuvo un hematoma de pared abdominal (secundario a un sangrado quirúrgico) que se diagnosticó y drenó en quirófano a las 72h de la intervención.

- Grupo 4:

- La paciente 24: presentó retención urinaria en las 48h siguientes a la intervención. Se mantuvo la sonda urinaria durante ese periodo. La retención urinaria, también es un efecto adverso recogido en la ficha técnica, con frecuencia no conocida. En el documento se expresa como aquellas reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como “Frecuencia no conocida”. Además, el grupos 4 corresponde al grupo de pacientes a las que se les practicó una anestesia combinada, la anestesia raquídea se asocia también con este efecto adverso (195).

V.5.10. DESCANSO NOCTURNO

Para medir esta variable lo hacíamos apuntando el número de veces que la paciente se despertaba en el periodo de seguimiento. Así le dimos la etiqueta de:

1 vez = bien.

2 veces = regular.

3 veces = mal.

4 veces =insomnio.

Encontramos que la noche de la intervención quirúrgica el grupo 1 y 2 tuvieron una media <1,5, calificando como buen descanso frente a los controles que presentaron grupo 3; 2,83 que podríamos calificarlo como mal descanso y 3,60 para grupo 4 entre malo e insomnio.

V.5.10.1. DESCANSO NOCTURNO EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Para obtener los resultados hemos comparado entre los grupos en estudio y sus controles, 1-3 y 2-4, aplicando el test de Mann-Whitney-Wilcoxon.

Al comparar los grupos de anestesia general inhalatoria, encontramos diferencias significativas en la noche de la intervención, a las 24h y 48h ($p=0,000$, $0,022$ y $0,000$ para 1-3). Presentando mejor descanso nocturno el grupo 1, es decir, el grupo de pacientes que recibió el fármaco de estudio. Los resultados se muestran en la tabla 43.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Descanso IQ	1,30 (0,75)	2,83 (1,28)	0,000*
Descanso 24h	1,70 (1,08)	2,30 (1,05)	0,022*
Descanso 48h	1,03 (0,18)	1,47 (0,89)	0,000*

Tabla 43. Descanso nocturno en el postoperatorio tardío. *Los resultados se expresan como medias y desviación típica, y el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon. Entre los grupos 1-3, de anestesia general inhalatoria.*

V.5.10.2. DESCANSO NOCTURNO EN ANESTESIA COMBINADA

Y en los grupos de anestesia combinada, también hemos encontrado diferencias en la noche de la intervención quirúrgica, a las 24 y 48 h ($p= 0,000$, $0,000$ y $0,001$ para grupos 2-4 respectivamente). Presentando mejor descanso nocturno el grupo 2, es decir, las pacientes con el fármaco en estudio.

Los resultados se expresan en la tabla 44.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Descanso IQ	1,55 (0,96)	3,60 (0,89)	0,000*
Descanso 24h	1,39 (0,71)	2,15 (1,19)	0,000*
Descanso 48h	1,06 (0,57)	1,63 (0,85)	0,001*

Tabla 44. Descanso nocturno en el postoperatorio tardío. *Los resultados se expresan como medias y desviación típica, y el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon. Entre los grupos 2-4 de anestesia combinada.*

V.5.11. SATISFACCIÓN

En esta variable (0-10) hemos encontrado medias altas, ya que la media mínima ha sido 5,87 para el grupo 4 la noche de la intervención quirúrgica. A tenor de los resultados vemos claramente como con los días van presentado mejores puntuaciones en los 4 grupos.

V.5.11.1. SATISFACCIÓN EN ANESTESIA GENERAL INHALATORIA

Al continuar con la sistemática seguida, en los grupos de anestesia general inhalatoria, encontramos diferencias en todos los momentos (noche intervención ($p=0,000$), noche de las siguientes 24h ($p=0,011$) y noche de las 48h ($p=0,016$) entre los grupos 1-3. Los resultados se expresan en la tabla 45.

	Grupo 1	Grupo 3	Valor de la p*
Satisfacción IQ	8,63 (1,24)	6,53 (1,85)	0,000*
Satisfacción 24h	8,27 (1,25)	6,97 (1,5)	0,011*
Satisfacción 48h	8,93 (0,86)	8,17 (1,28)	0,016*

Tabla 45. Satisfacción en el postoperatorio tardío. *Los resultados se expresan como medias y desviación típica, y el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon. Entre los grupos 1-3 de anestesia general inhalatoria*

V.5.11.2. SATISFACCIÓN EN ANESTESIA COMBINADA

En los grupos de anestesia combinada de la misma manera que en los grupos de general inhalatoria, hemos registrado diferencias significativas en todos los momentos medidos, en la noche de la intervención ($p=0,000$) en la de 24h ($p=0,000$) y en las 48h ($p=0,000$) Lo que nos demuestra que las pacientes que recibieron pregabalina obtuvieron puntuaciones más altas que los controles.

Los resultado se muestran en la tabla 46.

	Grupo 2	Grupo 4	Valor de la p*
Satisfacción IQ	8,29 (1,44)	5,87 (1,19)	0,000*
Satisfacción 24h	8,29 (1,37)	6,70 (1,26)	0,000*
Satisfacción 48h	9,29 (0,856)	7,93 (1,05)	0,000*

Tabla 46. Satisfacción en el postoperatorio tardío. Los resultados se expresan como medias y desviación típica, y el valor de la p con test Mann-Whitney/Wilcoxon. Entre los grupos 2-4 de anestesia combinada.

VI. DISCUSIÓN

V.I. DISCUSIÓN

El control adecuado del dolor postoperatorio es uno de los objetivos principales dentro del ámbito perioperatorio. La evidencia ha demostrado que un inadecuado alivio del DPO tiene consecuencias fisiológicas y psicológicas nocivas en los pacientes, aumenta la morbimortalidad, prolonga la estancia hospitalaria (244-246). El dolor causa un incremento de la actividad simpática con múltiples efectos en varios órganos y sistemas. En pacientes susceptibles puede inducir fenómenos de isquemia miocárdica, al aumentar la frecuencia cardíaca y el trabajo cardíaco (63). Además, esta hiperactividad simpática incrementa la incidencia de íleo, retención urinaria, náusea y vómito postoperatorio (63,70,244-246). También puede propiciar, debido a la inmovilización, la trombosis venosa periférica y tromboembolismo pulmonar (59). El dolor es uno de los principales responsables del deterioro de la función respiratoria en el periodo postoperatorio, además, contribuye al provocar una inhibición voluntaria de la tos y la respiración profunda (63). Si a todo esto se le suma la baja actividad mucociliar de los bronquios, dificultada por la ventilación mecánica así como por el empleo de agentes anestésicos inhalatorios, y los efectos depresores de los opiáceos sistémicos, el resultado será una tendencia al colapso alveolar favoreciendo la retención de secreciones y por tanto la aparición de infecciones (neumonitis y abscesos)(63,66). La consecuencia de todas estas circunstancias, modificaciones fisiopatológicas y/o complicaciones respiratorias, es una alteración de la relación ventilación/perfusión con la producción de una derivación intrapulmonar y determinando la aparición de hipoxemia en el periodo postoperatorio (63,64). Parece claro la suma importancia de un manejo adecuado del DPO, la instauración de un tratamiento analgésico precoz y la evaluación de dicho tratamiento y efectos indeseables.

La analgesia multimodal persigue mediante la combinación de diferentes fármacos obtener una analgesia efectiva reduciendo la incidencia y gravedad de los efectos secundarios asociados a estos fármacos, ya que se emplearían en una dosis menor. En la literatura hay numerosos estudios que miden la eficacia analgésica y los efectos secundarios de la interacción de esos fármacos. Sin embargo, nuestro estudio plantea otro objetivo, y es si la administración de un fármaco (pregabalina) en 2 dosis, una preoperatoria y otra a las 12h, y asociarlo a 2 tipos distintos de anestesia nos facilitaría el control del dolor postoperatorio, y si encontramos diferencias comparado con sus controles, dentro del contexto de aplicar también una analgesia multimodal en pacientes intervenidas de una histerectomía abdominal.

En nuestro ensayo utilizamos la PGB que es un análogo del GABA, que como hemos explicado anteriormente, tiene propiedades antinociceptivas y antihiperalgésicas (127-129, 152, 157).

La PGB, como su predecesor GBP, se une a la subunidad α -2- γ de los canales de calcio voltaje dependientes reduciendo la liberación de neurotransmisores y bloqueando el desarrollo de hiperalgesia y sensibilización central (127). El daño tisular producido por la cirugía provoca una respuesta exagerada de la médula espinal y una sensibilización central (49,50), basándose en esta hipótesis y en el mecanismo de acción de la gabapentoides, existen multitud de ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los mismos en el dolor agudo postoperatorio. Aunque ambos fármacos tienen un perfil farmacológico similar, la PGB presenta ventajas en cuanto a la farmacocinética se refiere. El perfil farmacocinético de la PGB es lineal, por lo que no se altera su absorción con el incremento de dosis, con un tiempo en alcanzar el pico de concentración plasmática entre 1-2h y con menos interacciones con otros fármacos debido a que no tiene metabolismo hepático (156,161). Sin embargo, la GBP tiene una relación dosis dependiente, su biodisponibilidad varía inversamente con la dosis. Una dosis de 300 mg tiene una biodisponibilidad aproximada del 60% mientras que 600 mg del 45% y un pico plasmático a las 2-3h (129). Se ha demostrado que la PGB posee propiedades analgésicas superiores a la GBP en dolor neuropático en modelos con roedores (247). Además es igual de efectiva que la GBP y con dosis mucho menores. Esto es debido a su mayor biodisponibilidad (90% vs 33-66%) y a una baja variabilidad entre sujetos (115, 161). La PGB está asociada a menores efectos adversos que la GBP en el tratamiento del dolor neuropático ya que se emplean dosis inferiores (161, 248, 249). Por todos estas propiedades y ventajas decidimos administrar PGB en nuestro ensayo clínico.

En la literatura existen numerosos estudios que documentan la eficacia de la administración de la GBP en la reducción del dolor así como reducción del consumo de opioides, en el contexto postoperatorio, en intervenciones quirúrgicas diferentes (130-133, 137, 138, 144, 250-252). La GBP se ha utilizado en este contexto en dosis variables de 300 a 1200mg (131, 144, 250-252).

Como hemos mencionado antes, el efecto antihiperalgésico de la PGB se consigue con una dosis de 2 a 4 veces menores que con la GBP en el tratamiento del dolor neuropático (161, 249).

El uso de la PGB en el dolor agudo postoperatorio ha sido evaluado en los últimos años. Sin embargo, hay resultados dispares porque se han utilizado distintas dosis, tiempos de administración y en distintos tipos de cirugías.

En cuanto a la dosis empleada en analgesia perioperatoria, existe una gran heterogeneidad. El primer ensayo clínico publicado con PGB fue el realizado por Hill et al (167) en el que administraban 50mg de PGB, 300 mg de PGB, 400mg de ibuprofeno, o placebo en un total de 198 pacientes. Los pacientes eran intervenidos de manera programada de extracción de 1 o 2 molares (3^{er} molar) bajo anestesia

local. Los autores concluyeron que con una dosis única de 300 mg de PGB se obtenían resultados superiores en todos los parámetros medidos (alivio del dolor, la diferencia en la intensidad del dolor, duración media de la analgesia...) comparados con 50 mg de PGB y placebo. Con la dosis de 300mg también encontraron una duración de la analgesia superior a los pacientes que recibieron 400 mg de ibuprofeno. Sin embargo, los pacientes que recibieron 300 mg de PGB presentaron una mayor incidencia de efectos adversos.

Jokela et al (172), en su estudio, comparan la administración de una dosis de 75 mg o de 150 mg de PGB oral 1 h antes de la intervención quirúrgica comparado con placebo (diazepam 5mg) en cirugía laparoscópica ginecológica. A todas las pacientes se les administraba también ibuprofeno 800mg vía oral. En sus resultados se observó que con la administración del 150 mg de PGB oral la analgesia fue mejor que con 75 mg de PGB y placebo (diazepam 5mg) durante el postoperatorio temprano. Sin embargo, ninguna de las dos dosis de PGB, 75 o 150 mg, redujeron el consumo de analgésicos postoperatorios ni los efectos adversos.

En otro estudio realizado por Paech et al (168), administraron 100 mg vía oral de PGB comparado con placebo en 90 pacientes que iban a ser sometidas a cirugía menor ginecológica. Midieron el dolor en las primeras 24h, al igual que Jokela (172), no encontraron una reducción del dolor postoperatorio y si un incremento de efectos adversos. Otros autores, como White et al (179), tampoco encontraron una reducción ni de la ansiedad preoperatoria ni del dolor postoperatorio cuando administraban una dosis de PGB de 75 mg, de 150 mg o de 300 mg en cirugías ambulatorias (laparoscopia, cirugía urológica, procedimientos de otorrino...). Al igual que Mathiesen et al (174) que no encontraron disminución del dolor postoperatorio ni en el consumo de morfina al administrar la combinación de 300 mg de pregabalina+paracetamol, pregabalina+dexametasona frente a la administración de paracetamol.

Sin embargo, en la literatura otros estudios como el de Agarwal et al (169), encontraron que con la administración de 150 mg de PGB 1h antes de la intervención reducía el dolor postoperatorio y el consumo de fentanilo en pacientes intervenidos de colecistectomía laparoscópica. Y Ghai et al (248) que comparaban la administración de una dosis de PGB 300 mg, GBP 900 mg o placebo administradas entre 1-2h antes de una histerectomía abdominal, obtuvieron una analgesia superior con 300 mg de PGB que con 900 mg de GBP. Además, demostraron que ambos gabapentíoides eran superiores al placebo.

A tenor de los resultados, parece ser, que la administración de una sola dosis de PGB en algunos estudios, no ofrecía buenos resultados en la reducción del dolor

postoperatorio. De la misma manera, en otros ensayos, la administración de dosis inferiores a 300 mg de PGB no parecían tener resultados significativos.

Otros estudios administran 2 dosis de PGB separadas 12h y analizan el efecto analgésico de la PGB. Reuben et al (181), administraban una dosis de 150 mg de PGB, 1h antes de la intervención quirúrgica y 12h después de la primera administración, en artrodesis lumbares. Sus resultados mostraron que la administración de PGB era tan efectiva como 400 o 200 mg de celecoxib (COX2) en la reducción del dolor postoperatorio y consumo de morfina. Los mismos resultados obtuvieron Kim et al (253) en la que demostraron que 150 mg de PGB, administrados 1h antes y 12h después de una artrodesis lumbar, reducían significativamente el consumo de opiáceos y analgésicos comparado con 75 mg de PGB y placebo en las primeras 48h. No encontraron efectos secundarios en estos pacientes. Algunos autores, como Jokela et al (171), en su estudio demostraron que la administración del 600 mg de PGB administradas en 2 dosis (1h antes y 12h después de la intervención) reducían el consumo de oxicodona comparada con diazepam 10mg y PGB 300 mg en la histerectomía laparoscópica. Sin embargo, 600 mg estaba asociado con una alta incidencia de efectos adversos. Un ensayo clínico realizado en histerectomías abdominales y miomectomías (254) utilizaban 150 mg de PGB cada 8h comenzando la tarde previa a la intervención y hasta el 5º día postoperatorio. Demostraron que la PGB disminuía los requerimientos de morfina las primeras 48h y a partir de estas horas no alteraba los requerimientos de analgésicos.

Nosotros, revisando esta bibliografía acerca de la dosis de PGB, hemos utilizado 300 mg, ya que atendiendo a los resultados obtenidos, resulta interesante, tal y como mencionan los autores de un metaanálisis (255), que se han encontrado buenos resultados tanto con dosis de 225-300mg como con 750-600mg de PGB. En un intento de minimizar los efectos secundarios derivados de la PGB sin perder eficacia, en nuestro ensayo hemos utilizado 300 mg. La dosis la hemos distribuido 150 mg cada 12h siguiendo los resultados significativos de otros autores que también la administraron en dos dosis. En cuanto al seguimiento, hemos incluido el día de la intervención quirúrgica, 24h y 48h de la misma, y no sólo las primeras 24h como recogen algunos autores.

En nuestros resultados, al igual que en algunos de los estudios, la administración de 150 mg de PGB, 1h antes y 12h después de la intervención, obtenía una disminución de los valores del EVA tanto en el postoperatorio temprano como tardío, en reposo y en movimiento. También un menor consumo de morfina en el grupo de anestesia combinada en la Unidad de Reanimación, y un menor consumo de tramadol en planta, el día de la intervención quirúrgica y en la mañana de 24h, en

los dos grupos con el fármaco en estudio. En el resto de días de seguimiento los requerimientos analgésicos fueron los mismos.

La histerectomía abdominal es un procedimiento que se realiza con frecuencia y que produce un dolor de moderado a severo, lo que hace que se utilicen distintas estrategias para su control. Por eso, a lo largo de los últimos años existe un marcado interés en comprobar la eficacia de las técnicas anestésicas en el dolor postoperatorio. La ausencia de resultados claros sobre el beneficio en la recuperación con las técnicas anestésicas distintas ha llevado a elegir la anestesia general como técnica anestésica ya que la anestesia raquídea tiene un tiempo limitado, y puede fracasar incluso en manos experimentadas (256, 257).

Algunos autores como Catro-Alves et al (256) en su estudio, en el que comparan anestesia general versus espinal con morfina intratecal en histerectomías abdominales, concluyen que con la anestesia espinal ofrecía una mayor calidad en la recuperación de las pacientes. También, un menor consumo de opioides, y por tanto, mejor recuperación. Esta técnica podría ser la mejor alternativa. Sin embargo, otros autores aunque han encontrado una reducción del dolor y de la administración de opioides no han demostrado que las pacientes tengan una mejor recuperación (257), y Sprung et al (258) sólo demostraron que la anestesia espinal reducía las náuseas y vómitos en Reanimación postoperatoria, pero no presentaba diferencias en otros parámetros comparado con la anestesia general.

Uno de los principales problemas de la administración de morfina intratecal es que sus efectos sistémicos pueden durar 48h, lo que por un lado beneficiaría el control del dolor postoperatorio, pero, por otro, también pueden aparecer efectos indeseables como depresión respiratoria y prurito (259).

En nuestro ensayo se decidió utilizar una anestesia combinada en lugar de una anestesia espinal con morfina intradural en la mitad de las pacientes. La anestesia combinada implica la utilización de una anestesia general asociada a una regional (bloqueos nerviosos, raquídeo, epidural, o a técnicas de analgesia multimodal) (260). Entre las ventajas que encontramos con esta técnica, es la utilización de dosis inferiores de anestésicos generales y de opioides, lo que condicionaría una menor incidencia de efectos secundarios y un despertar de la anestesia general más rápido (261). Además con esta técnica, evitaríamos los efectos secundarios de la administración de morfina intratecal que podrían ser deletéreos en planta, como un depresión respiratoria. A pesar de estas ventajas, Sabaté et al (262) en su publicación encontraron que es una técnica anestésica poco utilizada en nuestro entorno, sólo el 3,5% de las anestесias según la encuesta ANESCAT 2003. La anestesia combinada podría considerarse una técnica coste efectiva ya que permite una rápida recuperación postoperatoria y evita efectos secundarios y complicaciones.

La otra técnica anestésica empleada en la mitad restante de pacientes del estudio es la anestesia general inhalatoria. Los anestésicos generales pueden alterar procesos nociceptivos por varias vías. Los anestésicos inhalatorios actúan en diferentes lugares del SNC, en receptores específicos post-sinápticos (GABA y glicina) afectando a la transmisión sináptica pero no a la conducción axonal. Los anestésicos inhalados se administran por vía respiratoria, tienen un efecto de acción rápido y el ajuste de dosis es sencillo e independiente del peso. La amnesia y la inconsciencia está producida por su efecto cerebral, y la inmovilidad, el bloqueo de la respuesta neuro-endocrina y el efecto relajante del músculo esquelético, se deben a su acción espinal (263). Además se ha encontrado un efecto analgésico específico del sevoflurano en los receptores NMDA medulares aunque lógicamente tras el despertar del paciente dicho efecto desaparece (263-264). Los anestésicos inhalatorios se han utilizado en analgesia obstétrica, recientemente el sevoflurano se ha utilizado en el trabajo de parto, y fue más beneficioso que el entonox como analgesia para las contracciones uterinas en el parto (265, 266).

En la literatura no se recoge el posible impacto de la anestesia general en el dolor postoperatorio, excepto en un estudio realizado por Cheng et al (267), que demostró que la anestesia con propofol estaba asociada con menor dolor postoperatorio y un menor consumo de morfina que en la anestesia con isoflurano. Sin embargo, Fassoulaki et al (268) en su estudio, comparan el mantenimiento de una anestesia general con sevoflurano, desflurano y propofol en pacientes sometidas a una histerectomía o miomectomía abdominal. No encontraron diferencias ni en los requerimientos analgésicos ni en los valores del EVA, tanto en reposo como en movimiento, en el postoperatorio inmediato ni en las 24h siguientes, entre los tres grupos. A diferencia de estos autores, Cheng et al (267) administran dosis de isoflurano con niveles de BIS mayores de 45 frente a niveles de 35-45 de Fassoulaki. Estudios experimentales sugieren que la administración de concentraciones subóptimas de anestésicos inhalados, como el isoflurano, produce una hiperalgesia con un efecto máximo a 0.1 MAC (269). Los agentes inhalatorios empleados por Fassoulaki (268) fueron sevoflurano y desflurano cuya eliminación es más predecible y dura menos tiempo en el organismo. Este autor justifica, que si se aplicara este modelo en humanos, el isoflurano tendría un mayor periodo de hiperalgesia, por lo que influiría, claramente, en la diferencia de resultados que obtiene el estudio de Cheng (267) frente al suyo.

El objetivo de nuestro estudio pretende valorar si la asociación de 150 mg de PGB a estos dos tipos de anestesia facilitan o reducen el dolor comparado con sus controles.

Empezando por la asociación de PGB con la anestesia general, hay una gran cantidad de estudios recogidos en la literatura en los que utilizan distintos

anestésicos generales para el mantenimiento de la anestesia. Agarwal et al (169) que administró 150 mg de PGB o placebo en 60 pacientes que fueron intervenidos de colecistectomía laparoscópica. El anestésico empleado para mantenimiento fue el propofol. En sus resultados se observó un menor consumo de fentanilo en todas las determinaciones realizadas en 24h (0, 4, 8,12 y 24h). Kim et al (253), administraron dos dosis distintas de PGB (75 y 150 mg) y placebo, 1h antes y 12h después de la intervención, asociadas a una anestesia general inhalatoria. Entre sus resultados no encontraron diferencias significativas en los valores del EVA en ninguno de los momentos de su medición, presentando una media del EVA de 3 en los tres grupos. Sin embargo, sí encontraron diferencias en el consumo de fentanilo en el grupo que recibió 150 mg (x2) de PGB. El total del fentanilo infundido mediante una bomba de PCA fue significativamente inferior en este grupo a las 24 y 48h. Además el grupo que recibió 150 mg/2 dosis no necesitó rescate analgésico hasta pasadas las primeras 24h, que precisó 1 rescate frente a 7 del grupo placebo, y 4 del grupo de PGB 75 mg (x2).

Hay multitud de estudios realizados en pacientes sometidas a una intervención ginecológica que asocian PGB con anestesia general inhalatoria. Paech et al (168) hemos visto anteriormente que administraba 100 mg de PGB, 1h antes de la inducción o placebo, en pacientes sometidas a cirugía ginecológica menor. No encontraron diferencias significativas en cuanto al dolor se refiere. Las pacientes presentaron unos niveles de dolor en la Reanimación postoperatoria de una media 16 (0-36), medido con intercuartiles, del grupo de PGB frente a 10 (6.5-36) del grupo placebo. En el dolor medido en una escala como no dolor, medio, moderado y severo, llama la atención que ninguna paciente de las 90 que participaron en el estudio, presentó un dolor severo, y moderado, un 10% en el grupo de PGB y un 11% en el grupo placebo. Los autores afirman que los niveles de dolor encontrados en este tipo de pacientes eran sustancialmente inferiores a los valores esperados, con valores altos iniciales que después se reducen en poco tiempo. También podemos observar por lo revisado anteriormente, que los autores han utilizado una dosis de PGB subterapéutica, ya que la mayoría de estudios que han encontrado diferencias han administrado 300 mg de PGB.

Jokela et al (171), utiliza dos dosis de PGB, 300 o 600 mg, frente a diazepam 10 mg en pacientes que iban a ser sometidas a una histerectomía laparoscópica. En este estudio al igual que en el nuestro, administran estas dosis 1h antes y 12h después de la intervención quirúrgica. A diferencia de nuestro estudio, al margen del abordaje quirúrgico que es laparoscópico, utilizan para el mantenimiento de la anestesia general una perfusión de propofol.

Al igual que Paech (168), Jokela (171) en sus resultados, no encuentran diferencias en el tiempo en el que necesitan el primer rescate de analgesia (24 min en el grupo

de diazepam, 26 min en grupo de PGB 300 mg y 27 min en el grupo de PGB 600 mg). La dosis de oxicodona que precisaron en las primeras 12h también fue similar, tan solo en el periodo de 12-24h, el consumo de dicho fármaco fue ligeramente inferior en el grupo de PGB 600 mg. Cuando midieron el total de oxicodona consumida en 24h, en el grupo de PGB 600 mg, fue inferior ($p=0,046$). En este estudio no hay una concordancia entre el consumo de oxicodona, $0,45 \text{ mg/kg}^{-1}$ en el grupo de diazepam y $0,34 \text{ mg/kg}^{-1}$ en el grupo de PGB, y los bajos niveles del EVA registrados. Dichos niveles fueron de un máximo de 6 en la primera hora y después a partir de la segunda hora, presentaron un EVA de 2 en los tres grupos. El mismo autor en otro estudio (172), observa la administración de PGB 75 mg o 150 mg con ibuprofeno 1h antes de cirugía ginecológica laparoscópica ambulatoria. Los autores encontraron diferencias en el VAS en el postoperatorio temprano (1-8h), tanto en reposo como en movimiento, sin embargo, en este estudio esta disminución en el grado de dolor no se traduce en una reducción del consumo de analgésicos.

Algunos autores (168) justifican la falta de efectividad de la PGB, en que su estudio se centra en pacientes que presentan un dolor visceral causado por la dilatación cervical y contracción uterina. Afirman que la PGB ha demostrado eficacia sólo contra el dolor agudo somático (167,181). Sin embargo, un ensayo clínico actual (270) en el que estudian los mecanismos de modulación de la PGB a nivel espinal y en el tronco cerebral en los procesos viscerales nociceptivos, encuentran que la PGB sistémica reduce el dolor visceral evocado en ratas. Además, la PGB reduce de manera marcada las respuestas viscerales en el área rostral ventro-medial de la médula. Por lo tanto, esto demuestra que la PGB es eficaz en otros estados de dolor diferentes del dolor neuropático, como serían el dolor agudo postoperatorio, y otros tipos de dolor en los que no hay un daño periférico, como el síndrome de colón irritable y fibromialgia (271, 272).

En nuestro estudio al comparar las pacientes que se les había administrado PGB 150 mg, 1h antes y 12h después de la intervención, en el grupo de anestesia general inhalatoria frente a sus controles en la Unidad de Reanimación, encontramos diferencias en el EVA en la primera hora (EVA=3,40 frente a EVA= 5,17) y en la cuarta hora (EVA=1,37 versus EVA= 2,10). El grupo 3, debido a que presentaban más dolor, consumieron más AINES de manera significativa. En cuanto al consumo de opiáceos, que era el segundo fármaco de rescate, no se presentaron diferencias ni en cada hora registrada ni en el consumo total de morfina (morfina media total en Reanimación fue de 3,55 en el grupo de pregabalina versus 4,87 en el grupo control). Quizás, con la administración de los AINES, el grupo control mantuvo un dolor moderado y no precisaron más morfina que el grupo con el fármaco en estudio.

Otros autores como Yücel et al (273), estudian dos dosis diferentes de PGB 300 mg, 600 mg y placebo, en pacientes intervenidas de histerectomía total abdominal en las que también se les aplicó una anestesia general inhalatoria. Estos autores, encontraron diferencias al comparar ambas dosis con el placebo en el consumo de morfina en la Unidad de Reanimación. El grupo de PGB 600 mg requirió menos morfina de manera significativa frente al grupo de PGB 300 mg y placebo. En otro estudio llevado a cabo también en pacientes sometidas a una histerectomía abdominal total (232), en la que comparan PGB 300 mg, GBP 900 mg y placebo administradas 1-2h antes del procedimiento quirúrgico, encuentran que en el grupo de la PGB 300 mg consumían menos diclofenaco que el grupo placebo, pero, igual que el grupo de que recibió GBP. Por otro lado, el consumo de tramadol fue inferior en el grupo de PGB 300 mg que en el grupo control y en el grupo de la GBP. En este estudio también hay reducción del dolor postoperatorio en la primera hora entre los 3 grupos, después no encuentran nuevas diferencias entre los grupos.

Sin embargo, George et al (274) que estudian dos dosis distintas de PGB frente a placebo en histerectomía abdominal con anestesia general inhalatoria, encuentra unos resultados similares a los nuestros. Así, no encuentran diferencias en el consumo de morfina las primeras 4h (que es el tiempo que se monitorizó a nuestra pacientes en la Unidad de Reanimación) entre los tres grupos y, sin embargo, obtuvieron niveles del VAS significativamente mayores en el grupo de placebo comparado con los grupos de PGB, de manera que esta diferencia obtenida no parece que tenga consistencia clínica.

Los valores del VAS que registran estos autores como Yücel et al (273), son más altos que los obtenidos en nuestro estudio, VAS: 7 para PGB 300 mg, VAS: 5,50 en el grupo de PGB 600 mg, y VAS: 7,20 en el grupo placebo. En el ensayo de Ghai et al (248), los valores del VAS fueron, VAS: 3,5 grupo de PGB, VAS=6 en el grupo de GBP, y VAS= 7,5 en el grupo de placebo, frente a nuestros resultados un EVA=3,40 en el grupo de PGB 150 mg/2dosis, y un EVA= 5,17 en el grupo control. Quizás, en nuestro estudio, al presentar valores del EVA sustancialmente más bajos, al igual que George et al (274), que otros autores pudiera justificar, porque existiendo diferencias en el EVA entre estos dos grupos de estudio, con una mayor administración de AINES en el grupo control justifica el porqué no se produce un elevado consumo de opioides ni una diferencia significativa en el consumo de mórfico entre estos 2 grupos.

Mathiesen et al (174), en su estudio miden la acción de la PGB+paracetamol, PGB+paracetamol+dexametasona y paracetamol+placebo en pacientes intervenidas de histerectomía abdominal con anestesia general, obtienen resultados parecidos a los nuestros; en lo referente, a que no encuentran diferencias en el consumo de morfina entre los 3 grupos de estudio. Su consumo está por debajo de

10 mg en las 2 horas primeras en los 3 grupos. Aunque presentan niveles del EVA similares a los que encontramos nosotros en nuestro ensayo (EVA=4 grupo paracetamol+placebo, EVA=3,8 en el grupo de paracetamol+PGB+placebo y EVA=3 en el grupo de paracetamol+PGB+dexametasona) no observan diferencias en el nivel de dolor entre los 3 grupos, y en nuestro caso sí.

En los resultados obtenidos en nuestro ensayo, en el postoperatorio tardío, hemos encontrado diferencias en el EVA, tanto en reposo como en movimiento, en todas las determinaciones medidas, en el día de la intervención, a las 24h de la intervención y a las 48h (sólo por la mañana en reposo y en todas en movimiento). En este periodo hemos registrado diferencias, también, en el consumo del fármaco de rescate, tramadol, en la noche de la intervención, en la mañana y en la tarde de 24h. En la siguientes determinaciones, aunque hemos encontrado diferencias en la intensidad del dolor medido con la escala del EVA tanto en reposo como en movimiento, esto no se ha traducido clínicamente con un mayor consumo de tramadol. Quizás este resultado se podría justificar, por la reducción la intensidad el dolor (EVA) a partir de las primeras 24h.

En la literatura también se objetivan estudios con una reducción en el EVA y/o consumo de morfina o fármaco de rescate:

Fassoulaki et al (254), que miran la acción de la PGB 150 mg/8h, comenzando la tarde de antes de la intervención quirúrgica hasta el quinto día postoperatorio. Entre sus hallazgos, hay una menor consumo de morfina tanto a las 4, 8, 24 y 48h. Difiere de nuestro estudio, en que aún consumiendo de manera significativa menos morfina, no hay diferencias en cuanto a la intensidad del dolor se refiere tanto en reposo como en movimiento. Además la administración de la dosis es cada 8h. Tampoco obtienen diferencias en el consumo de codeína+paracetamol en los días 3, 4, y 5, lo que nos demuestra que la intensidad del dolor decrece a partir de las 48h. En nuestros resultados también coincidimos con este autor en una disminución del dolor en las 48h.

Otros autores, como Ittichaikulthol (175), también encuentran una reducción en el consumo total de morfina en 24h (11 mg en grupo de PGB versus 21,18 mg en placebo). Además, unos valores del EVA, significativamente, inferiores al compararlo con los del placebo a las 24h. Aunque estos autores administran los mismos mg de PGB que en nuestro estudio, lo hacen en una sola dosis 1h antes de la cirugía.

Yücel et al (273) encuentra diferencias en el VAS tanto reposo como en movimiento a las 2, 4, 6h en el grupo de pacientes que recibió PGB 300 mg/12h frente a PGB 150 mg/12h y placebo/12h, sin embargo, no encuentran diferencias en la intensidad del dolor a las 24h entre los 3 grupos. En nuestro estudio coincidimos con este autor

en unos valores del EVA más bajos en Rea en el grupo de PGB, por el contrario, nosotros si encontramos diferencias a las 24 y 48h en el EVA. En cuanto al consumo de morfina, obtienen un consumo menor en el grupo de PGB 300 mg y 600 mg comparado con placebo en todas las horas de seguimiento, así como un menor consumo en el grupo de PGB 600 mg al compararlo con el grupo de PGB 300 mg (consumo de mg de morfina en 24h: P300 mg: 40.8, P600 mg: 33.79, y Control: 46.97). En nuestro ensayo, sin embargo, sólo se produjo menor consumo de fármaco de rescate la noche de la intervención y las primeras 12h del día siguiente de la intervención quirúrgica. Además, Yücel et al (273) aunque encuentra una reducción de la morfina en PGB 300 mg (150m/12h), obtiene mejores resultados en el grupo de PGB 600 (300/12h). De nuevo observamos un estudio en el que no hay una concordancia a 24h entre el VAS y el consumo de morfina.

El estudio de Przesmycki et al (275), compara varias dosis de PGB (75, 150 y 300mg) y midazolam 7.5 mg, 1h antes de una histerectomía abdominal en pacientes con una anestesia general inhalatoria. Obtienen una reducción significativa del consumo de mg de morfina en las primeras 24h (PGB 300: 27,6 frente a PGB 75:33,4, PGB 150: 33,6 y midazolam: 32,1). Esto se traduce en unos valores numéricos del VAS en reposo significativamente inferiores a 2, 4, y 24h en el grupo de PGB 300 mg. Sin embargo, no encuentran diferencias en el VAS en movimiento entre los 4 grupos, al igual que Yücel (273). Coinciden con nuestro estudio, en que consumieron menos fármaco de rescate. En la diferencias que encontramos con nuestro ensayo; nosotros administramos 300 mg de PGB pero separado en dos dosis y no varias dosis del fármaco, nuestro seguimiento es mayor, de hasta 48h posteriores a la intervención, y además, estos autores no encuentran diferencias en los valores del VAS en movimiento entre los grupos y nosotros sí (en todas las determinaciones registradas hasta las 48h después de la intervención).

Hay otros estudios realizados en histerectomías abdominales y anestesia general que encuentran resultados distintos a los obtenidos en este estudio:

George et al (274), en su ensayo clínico en el que comparan PGB 75 mg, PGB 150 mg y placebo también en histerectomía abdominal con anestesia general, obtienen medias en el VAS numéricamente superiores en el grupo placebo frente a los 2 grupos de pregabalina tanto en reposo como en movimiento. Sin embargo, estos autores encuentran diferencia significativa sólo en la segunda hora postoperatoria. Nuestro estudio encuentra diferencias en el EVA, en el grupo que recibió PGB frente a los controles, en todas las determinaciones del postoperatorio tardío. Estos autores, tampoco encuentran diferencias en el consumo de morfina media en 24h, aunque si se puede observar en el grupo de PGB150 mg una tendencia a un menor consumo de morfina. En nuestros resultados si hay un menor consumo del fármaco

de rescate en las 24h , a partir de ese momento aunque hay diferencias en el EVA no hay diferencias en el consumo de tramadol.

Mathiesen et al (174), en su ensayo no obtienen diferencias en el VAS, en reposo y en movimiento, ni en el consumo de morfina en su seguimiento durante 24h, frente a nuestros resultados. Aunque estos autores también estudian la acción de la PGB y emplean una analgesia multimodal, existen diferencias con nuestro ensayo. Estudian la asociación de PGB más dexametasona, o PGB más placebo y placebo solo, asociado a paracetamol los tres grupos. Nuestras pacientes reciben todas dexametasona y paracetamol, lo que las diferencia es que reciben pregabalina o no, y anestesia general inhalatoria o combinada. Además administran una sola dosis de PGB de 300 mg, y no repartidas en 12h como nuestras pacientes.

Ghai et al (248), sólo encuentran diferencia en el EVA en la primera hora postoperatoria entre pacientes con PGB300 mg, GBP 900 mg y placebo. Aunque si encontró diferencias en el consumo de tramadol entre los grupos en 24h. Lo autores justifican que no existan diferencias en el nivel de dolor en las siguientes horas del seguimiento, basándose en la farmacocinética de los fármacos, con una vida media de eliminación corta entre 6-8h de una sola dosis de administración. En nuestro ensayo para evitar este efecto decidimos administrar 2 dosis separadas 12h. Además no hemos utilizado otro gabapentoide como grupo de estudio.

Al recapitular los resultados los anteriores estudios y comparándolos con los nuestros; nosotros encontramos en las primeras horas en la Unidad de Reanimación los valores del EVA más bajos en el grupo de PGB y menor consumo de AINES durante ese periodo. Y cuando analizamos los resultados en el seguimiento en planta, encontramos diferencias en la intensidad del dolor en reposo y movimiento, y en el consumo de fármacos de rescate en aquellas pacientes que recibieron PGB. El consumo de tramadol sólo fue significativo dentro del día de la intervención y las primeras 24h. Por eso al revisar estos resultados son consistente con más datos recogidos en la literatura dónde la administración de PGB mejora el manejo del dolor postoperatorio dentro de las primeras horas, con dosis de 300 mg (175, 248, 275) , con una dosis similar a la nuestra 150 mg tanto en histerectomía abdominal (273) como en histerectomía realizada por laparoscopia (161), e incluso en algún estudio (274) se objetiva una reducción de los valores del EVA en el postoperatorio temprano con una dosis de 75 mg.

A diferencia de algunos de estos autores, nuestros resultados sólo coinciden con los obtenidos por Yücel et al (273), como hemos expuesto, más ampliamente, con anterioridad, ya que en el estudio de George et al (274) aunque el grupo de PGB 150 mg tenía un consumo de morfina reducido en las 24h postoperatorias, no mostró diferencias significativas cuando se comparó con placebo.

Llama la atención la disparidad en los resultados recogidos en la literatura en estudios realizados con PGB y anestesia general, donde algunos autores como el de Paech et al (168), Jokela (171,172), y White (179) no encuentran diferencias en los requerimientos analgésicos ni en el dolor postoperatorio. Lo que tienen en común todos estos estudios es que estos procedimientos quirúrgicos son cirugía menor ginecológica, cirugía ambulatoria o histerectomías por laparoscopia, y presentan un grado de dolor bajo, lo que podría limitar el detectar la acción de la PGB en las necesidades analgésicas y en el control de dolor. En nuestro estudio, el procedimiento quirúrgico es distinto ya que la histerectomía abdominal presenta un dolor que comprende tanto un componente somático como un componente de dolor visceral, y el dolor evocado por el movimiento es más pronunciado en este tipo de intervención que en las descritas por los otros autores. Además en nuestras pacientes el incremento de la presión abdominal al toser, moverse o respirar hondo claramente se ha traducido en unos mayores niveles medios del EVA medidos en movimiento frente al reposo. Los niveles del EVA en reposo fueron muy bajos (1,20 en el grupo 1 frente a 4,20 en el grupo 3) comparados con los niveles en movimiento (4,40 en el grupo 1 frente a 6,70 en el grupo 3). Esto coincide con los datos recogidos en la literatura donde se ha visto que la GBP y la PGB reduce el dolor evocado (124, 252). Una posible explicación de la acción de los gabapentoides en el dolor en movimiento, sería por una prevención o reducción en el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal central secundaria al daño quirúrgico, de ahí, que algunos autores especulen que la medición del dolor en movimiento podría aportar mucha más información que registrar sólo los niveles del EVA en reposo (252).

No existen datos en la literatura en los que se administre PGB en anestesia combinada (regional más general). En estos grupos de pacientes hemos encontrado diferencias significativas en el nivel del dolor, medido con el EVA, en la hora 3 y 4 de su estancia en Reanimación. Las pacientes del grupo de PGB consumieron menos AINES que el grupo control. Además, el consumo de morfina fue significativamente inferior en el grupo que recibió PGB en esas horas frente a sus controles. Estos resultados si muestran una correlación entre menor dolor y menor consumo de morfina en las mismas horas en las pacientes con el fármaco en estudio. El hecho de que las dos primeras horas del postoperatorio no se registren diferencias entre estos 2 grupos podría obedecer a la duración media de la anestesia espinal, que oscila entre 2-4 h, si no se ha administrado morfina intratecal, que alargaría la analgesia hasta 48 h postoperatoria (259).

A partir de esta hora en nuestros resultados parece que la administración oral de PGB ha prolongado la analgesia de la anestesia espinal presentando menos dolor y consumiendo menos morfina.

Hay autores que encuentran este mismo resultado. Kohli et al (276), estudian la administración de dos dosis de PGB (150 mg o 300 mg) o placebo 1h antes de una

histerectomía abdominal en pacientes a las que se les había realizado una anestesia espinal con bupivacaina hiperbárica. En sus resultados, vemos como la administración de PGB oral alarga la analgesia de la anestesia raquídea. Así, el grupo placebo presentó una media de tiempo significativamente inferior al que necesitaron las pacientes con PGB en precisar el primer rescate analgésico. El grupo placebo pidió su primer analgésico en una media de 131 min frente a 176 min en el grupo de PGB 150 mg y 202 min en el grupo de PGB 300 mg. Igual que nosotros en la hora 3 (180 min) y en la hora 4 (240 min). Los autores afirman que esta prolongación de la analgesia podría estar relacionada con la semivida de la PGB que ronda entre 4,8h a 6,8h (148). Además, en sus resultados aunque los dos grupos de PGB (150 mg y 300 mg) mostraron una tensión arterial media y una frecuencia cardiaca significativamente inferior que el grupo del placebo, no provocó inestabilidad hemodinámica. Encontramos diferencias con nuestro estudio, ya que nosotros con 150 mg de PGB vemos menor consumo de morfina en Reanimación a los 180 min. Teniendo en cuenta el grupo que recibió 300 mg de PGB en el estudio de Kohli (276) precisó 202 min de media en pedir el primer rescate analgésico, sólo supondría una diferencia de 20 min de media si lo comparamos con nuestro resultado, y la dosis administrada sería el doble que la nuestra. Además estos autores que hacen un seguimiento de las pacientes a 24h no encuentran más diferencias en cuanto al consumo de analgésicos ni en el EVA, y nosotros sí.

Bafna et al (277) en su estudio de 90 pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo anestesia espinal en el que administran PBG 150 mg, placebo o GBP 600mg 1 h antes de la intervención quirúrgica también encuentran una duración de la analgesia espinal significativamente superior en el grupo que recibió PGB 150mg frente a los que recibieron placebo y GBP. La duración media de la analgesia fue en torno a 535 min en el grupo de PGB, frente a 151 min en el grupo placebo y 302 min en el grupo de GBP. Estos autores encuentran una prolongación en la duración de la analgesia tras la anestesia raquídea superior a nuestros resultados y a los encontrados en el estudio de Kholi (276). Aunque Bafna et al (277) administran la misma dosis inicial de PGB (150 mg) que nosotros, se diferencia con nuestro estudio en la dosis intratecal de anestésico local administrado, 17,5 mg de bupivacaina hiperbárica frente a 10-12 mg administrados en nuestro ensayo. Este incremento de dosis podría justificar la mayor duración de la analgesia en el estudio de Bafna (277).

Otros autores (278) han encontrado una diferencia superior a Kohli (276) cuando administraron los mismos mg de PGB (300 mg) en pacientes bajo anestesia espinal. En este estudio comparan GBP 1200 mg y PGB 300 mg en 60 pacientes bajo anestesia raquídea en cirugía infraumbilical. El tiempo en necesitar el primer rescate analgésico fue de 8,98h en el grupo de GBP frente a 14,17h en el grupo de PGB. Observamos una gran diferencia en la duración de la analgesia de 202 min que

registra Kohli (276) a 840 min de Saraswat (278). Aunque al revisar la dosis de anestésico local administrado en el espacio intradural, en el estudio de Kolhi (276) fue superior, 0,3mg/kg y teniendo en cuenta que el peso medio de todos los grupos era alrededor de 58kg, el total de dosis administrado fue aproximadamente de 17 mg frente a los 15 mg de bupivacaina de Saraswat (278). Por esto, cabría esperar que la duración en el estudio de Kolhi fuera superior a de Sarawast y no a la inversa. Por el contrario, Bafna et al (277) administrando una dosis similar de bupivacaina hiperbárica intratecal y la mitad de dosis de PGB oral obtiene mejores resultados, 535 min de analgesia. En nuestro estudio administramos menos dosis de bupivacaina entre 10-12 mg obteniendo casi la misma prolongación de la anestesia espinal con casi 5-7 mg menos de anestésico local y la mitad de dosis de PGB que Kolhi (276).

Otro estudio llevado a cabo por Akhavanakbari et al (279) en el que se administra PGB 150 mg, 2h antes en pacientes que se les realiza una anestesia espinal para cirugía ortopédica, también encuentran diferencias en el EVA y en el consumo de petidina a partir de la segunda hora en Reanimación postquirúrgica. Podemos ver que estos autores encuentran valores medios del VAS superiores a los obtenidos en nuestro ensayo, 8 en el grupo de PGB frente a 9,93 en el placebo en la hora 2, y un EVA medio de 6 versus 9,13 en la hora 6. Nuestros valores fueron un EVA de 4,87 en el grupo de PGB y 5,7 en los controles en la 2 segunda hora, y en la cuarta 1,68 frente 3,23. Coincidimos en un menor consumo de mórnicos en el postoperatorio temprano, con un consumo total de morfina media en Reanimación de 3,94 mg en el grupo de PGB frente a 7,67 mg del grupo control. En el estudio de Akhavanakbari et al (279), también en las primeras 6h existen diferencias en la petidina consumida; alrededor de 24 mg en el grupo de PGB versus 95 mg en el grupo del placebo.

Hay otro estudio llevado a cabo por Mathiesen et al (173), en 120 pacientes sometidos a una artroplastia de cadera bajo anestesia raquídea, en el que administran placebo, PGB 300 mg o PGB 300 mg + dexametasona 8mg. Los resultados obtenidos difieren de estos 3 estudio anteriores (276-279) y de nuestro ensayo clínico, ya que no se observan diferencias entre los 3 grupos, a las 2 y 4h de la intervención, en el EVA ni en el consumo de morfina. Los autores concluyen que no pueden confirmar que la PGB y dexametasona prolonguen o tengan efectos analgésicos aditivos.

En el postoperatorio tardío, hemos encontrado diferencias en el nivel del dolor, medido con la escala del EVA, tanto en reposo como en movimiento, en todas las determinaciones en el día de la intervención quirúrgica, a las 24h y a las 48h al comparar el grupo de PGB en anestesia combinada con sus controles. En el consumo de tramadol sólo se encontró diferencia en la noche de la intervención quirúrgica, necesitando menos fármaco de rescate e grupo con PGB.

En el ensayo clínico en el que administran PGB en histerectomía abdominal con anestesia espinal (276), hacen un seguimiento a 24h, pero sólo reflejan diferencias en el EVA postoperatorio temprano alargando la analgesia de la anestesia espinal. Existen claras diferencias con nuestro estudio ya que el tipo de anestesia es sólo raquídea frente a la combinada empleada en nuestro ensayo, además sólo administran una dosis de PGB, y nosotros repetimos a las 12h de la primera administración. Tampoco reflejan el EVA ni el consumo de analgésicos en planta.

De la misma manera, otros autores como Saraswat et al (278) no han encontrado diferencias en el EVA entre los grupos en todas sus mediciones, y aunque la dosis total de analgésicos consumidos en 24h por el grupo de PGB frente al grupo de GBP fue inferior no fue estadísticamente significativo.

Ya Deau et al (280) estudian la adición de PGB 100 mg o placebo en pacientes sometidos a cirugía de tobillo y pie, y una dosis de 50 mg cada 12h durante 3 días. En este estudio además de realizar una anestesia espinal también hacen un bloqueo poplíteo ecoguiado + infiltración subcutánea del nervio safeno. Como analgesia postoperatoria utilizan PCA de mórficos y otros analgésicos orales con oxicodona/paracetamol, o morfina oral. En sus resultados sólo encuentran un dolor de moderado a severo en 4h dentro de las primeras 24h del postoperatorio, con unos valores del EVA de 4,1 para el grupo de la PGB y 4,5 para el grupo placebo. En el resto de mediciones en las primeras 48h no hay diferencias ni en el EVA ni el consumo de opiáceos. Los autores justifican estos resultados en que, teniendo en cuenta que la PGB reduce el dolor postoperatorio previniendo la sensibilización central, la realización en estos pacientes de una anestesia neuroaxial + bloqueos periféricos ya bloquearían la sensibilización central y el uso de PGB resultaría redundante. Por este motivo, estos autores piensan que es probable que la PGB tenga mayor beneficio en pacientes bajo anestesia general y analgesia con opioides. Además administran bajas dosis de PGB durante 3 días, ya que el dolor derivado de ese tipo de cirugía es de mayor duración que la vida media de la PGB, esperando obtener buenos resultados. Este ensayo ofrece diferencias con el nuestro, en el tipo de anestesia ya que combinan 2 técnicas regionales, una técnica neuroaxial y un bloqueo periférico, eso hace que sea difícil ver si la PGB prolonga la acción analgésica de la técnica espinal como ocurre en nuestro ensayo y en dos estudios mencionados anteriormente (276-278). La duración de la analgesia obtenida de un bloqueo del nervio ciático en el hueco poplíteo ronda 14 a 18h (281). Además la dosis administrada es de 100mg de PGB 1h antes de la cirugía, y posteriormente 50 mg /12h. Como hemos visto anteriormente, otros autores (168, 172, 179) con dosis por debajo de 300mg/24h tampoco obtuvieron diferencias en el control del dolor. Quizás al tratarse de distinto tipo de intervención quirúrgica tenga influencia en la acción de la PGB, sin embargo, en otros estudio realizado en cirugía

de miembros inferiores (279) y en prótesis de rodilla (282) si obtienen beneficio de la administración de PGB. Además, el dolor provocado por la cirugía ortopédica puede ser considerado de naturaleza somática, según algunos autores (174), los gabapentinoides son más efectivos en el control del dolor somático comparado con el visceral.

Otros estudios, sin embargo, si encuentran diferencias significativas en el EVA y en el consumo de opioides. Bafna et al (277), encuentran menores requerimientos analgésicos en los grupos que recibieron gabapentoides frente al grupo que recibió placebo. El grupo de PGB precisó 3,9 (número promedio de dosis de rescate) frente a 4,1 del grupo de GBP y 4,7 del grupo placebo en las primeras 24h. También encontraron diferencias en el VAS entre los 3 grupos. Igual que nosotros, estos autores registraron diferencias en el consumo de analgésicos de rescate en el grupo que recibió PGB y GBP en las primeras 24h, teniendo en cuenta que en dicho estudio sólo administran una dosis oral de PGB y nosotros una segunda dosis a las 12h de la intervención quirúrgica. Akhavanakbari et al (279), además de encontrar beneficios con la PGB en el postoperatorio temprano, encuentra una reducción de los valores del EVA a las 12 y 24h (EVA: 4,23 en grupo de PGB150 mg versus 7.72 en el grupo placebo a las 12h, y EVA : 2.56 versus 5,73 a las 24h). Estos autores también encuentran un consumo de petidina significativamente inferior en el grupo de PGB (5.15 mg de media en al grupo de PGB 150 mg frente a 38.81mg en el grupo placebo a las 12h y 3,12 mg de PGB150 mg versus 12,11 mg en el placebo a las 24h). Si comparamos estos resultados con los nuestros, se puede observar que los valores medios del EVA son superiores a los que hemos obtenidos en reposo (EVA en grupo de PGB 12h :2,61 frente 5,60 de los controles a las 12h y EVA: 2,41 en PGB150mg frente 4,43 a las 24h) y muy similares a los EVA en movimiento (EVA en grupo de PGB: 4.55 versus 7,90 a las 12h, y EVA : 4,87 frente 6,10 a las 24h), aunque se traten de distintas intervenciones quirúrgicas ambas están consideradas que provocan un dolor intenso en las primeras 48h del postoperatorio (59). Sin embargo, llama la atención que, a pesar de presentar estos valores medios del EVA sólo hemos encontrado diferencias significativas en el consumo de tramadol a las 12h, y en el otro estudio (279) también a las 24h.

Mathiesen et al (173), observan que la administración de PGB 300mg produce una reducción del 50% de consumo de morfina en la primeras 24h postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía de cadera bajo anestesia espinal. Sin embargo, no se registran diferencias en el VAS ni en reposo ni en movimiento a las 24h entre los tres grupos. Al comparar con nuestros resultados encontramos lo contrario, en el estudio de Mathiesen (173) una reducción en el consumo de morfina a 24h sin que se traduzca en una diferencia en el EVA, frente a los obtenidos en nuestro ensayo donde encontramos una diferencia en el EVA, en todas las mediciones en reposo y movimiento, y sólo un consumo menor de tramadol la noche de la intervención

(aproximadamente a las 12h). Además si miramos los EVAS recogidos por Mathiesen (173) son muy bajos, de aproximadamente 1,5 en reposo e inferiores a 3,5 en movimiento, a las 24h en los tres grupos, como para encontrar diferencias en el consumo de morfina a 24h entre el placebo y los 2 grupos de PGB (con y sin dexametasona).

Buvanendran et al (282) en su estudio realizado en 60 pacientes sometidos a una artroplastia total de rodilla bajo anestesia regional (epidural + intradural) también registran diferencias en el consumo de analgesia epidural entre el grupo de PGB y el placebo en las primeras 32h. En el VAS no hay diferencias en reposo oscilando sus cifras entre VAS de 2 y 4, pero si mejoran de manera significativa el rango de movimiento activo y pasivo en el grupo de PGB. Este estudio presenta diferencias con el nuestro, primero porque utilizan una anestesia regional combinada dejando un catéter epidural como medio de analgesia, nosotros combinamos anestesia regional + general pero el control analgésico es a través de fármacos endovenosos. Segundo, nosotros encontramos diferencias en el EVA en reposo y movimiento. Tercero, la dosis de PGB administrada 2h preoperatorias es del doble, es decir, de 300 mg y además reciben a las 24h otra dosis de PGB de 150mg.

Podemos concluir que la administración de PGB asociada a una anestesia combinada tiene efecto en el postoperatorio temprano tanto en la reducción de los valores del EVA como en el consumo de morfina postoperatoria. Además podemos destacar la acción de la PGB en la anestesia neuroaxial, que al igual que otros autores (276-278) , se observa que alarga la acción analgésica de la anestesia espinal.

En el postoperatorio tardío, de la misma manera que en el grupo de la anestesia general inhalatoria, disminuye el dolor tanto en reposo como en movimiento, sin embargo, se produjo una reducción del consumo de fármaco de rescate en la primera noche en el grupo de PGB, y en el resto del seguimiento no hubo diferencias.

Como hemos podido ver en la discusión no existen tantos estudios que evalúen la eficacia de la PGB y la anestesia regional, quizás porque consideren que no tiene tanto efecto la acción de la PGB sobre la sensibilización central al provocarse esta también con una anestesia neuroaxial. Por el contrario, parece muy interesante que la administración de PGB oral pueda prolongar la acción analgésica de la anestesia regional, tardando más tiempo los pacientes en necesitar su primer rescate y consumiendo menos morfina que las pacientes que no la han recibido.

La ansiedad preoperatoria es otro de los problemas que aparecen en el contexto perioperatorio. El tratamiento de la ansiedad preoperatoria mejora el control del dolor postoperatorio (283). Las BZD son fármacos que habitualmente se utilizan

para la ansiolisis en el preoperatorio, sin embargo, se pueden producir reacciones paradójicas que limitan su uso (284). Una de las indicaciones del uso de la PGB aprobadas en la FDA en el año 2006 es en el trastorno de ansiedad generalizado (154,285). La PGB modula la liberación de neurotransmisores excitatorios, reduciendo los niveles de ansiedad y de dolor (161). Existen numerosos estudios que comparan varias dosis de PGB con placebo o BZD en trastornos de ansiedad (154,286,287). Los pacientes que participan en estos estudios son mayores de 18 años y con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizado con un HAMA (Hamilton Anxiety scale) ≥ 20 (288) que es un escala que mide 14 ítems, definidos por una serie de síntomas de ansiedad puntuados como 0= no presente hasta 4= severo.

En el ensayo clínico de Rickels et al (286), evalúan a 474 pacientes con trastorno de ansiedad generalizado divididos en 5 grupos: PGB 300 mg/d, PGB 450 mg/d, PGB 600 mg/d, alprazolam o placebo en un periodo de 4 semanas. Los grupos de PGB y alprazolam presentaron puntuaciones más bajas en el HAMA que el grupo placebo.

Otros autores como Pande et al (287), también estudian la administración de varias dosis de PGB 150 mg/d, 600 mg/d, lorazepam 6mg/d o placebo en 276 pacientes con trastornos de ansiedad en un periodo de 4 semanas. Encontraron una disminución significativa en los valores del HAMA en aquellos pacientes con PGB y lorazepam frente a placebo. Sin embargo, no encontraron diferencias entre las dos dosis de PGB (150 vs 600 mg) ni entre el grupo de PGB 600mg y lorazepam 6mg.

Basándose en algunos estudios, Tassone (154) afirma que la administración de 300 a 600 mg de PGB dividida en 2 o 3 dosis, es comparable al tratamiento estándar con BDZ u otras drogas, y más efectiva que el placebo. La dosis de 150 mg de PGB puede o no ser más efectiva que el placebo.

En la literatura se recogen estudios (169,171,179,254) que de la misma manera que nosotros, han utilizado esta acción de la PGB sobre la ansiedad en el ámbito preoperatorio.

En nuestro ensayo hemos utilizado como método de medición de ansiedad una escala verbal analógica del 0 al 10 (0= no ansiedad y 10= ansiedad máxima) que es un escala validada para estado de ansiedad agudo (en inglés VRS score) y utilizada por otros autores en este contexto (179). Hemos elegido esta escala porque es rápida y fácil de realizar dado el tiempo limitado del que disponemos antes de la intervención. Además el estudio de Boker et al (289) ha demostrado que existe una correlación entre la escala visual analógica y otros dos test utilizados en este ámbito como son el APAIS (Amsterdam Pre-operative Anxiety and Information Scale) y la STAI (State-Trait Anxiety Inventory).

En nuestro estudio se ha medido la ansiedad preoperatoria antes de la inducción anestésica en los 4 grupos. Los valores medios de ansiedad preoperatoria (VRS) en el grupo de anestesia general inhalatoria fueron en el grupo 1: 3,1 frente al grupo 3: 5,7, siendo significativa la diferencia entre ambos. Por lo tanto el grupo de pacientes que recibieron PGB tuvieron menos ansiedad que sus controles.

Otros autores como White et al (179) han encontrado otros resultados, la administración de distintas dosis de PGB (75, 150, o 300 mg) frente a los controles (placebo) en cirugía ambulatoria no supusieron un cambio en los valores del VRS con respecto a los valores basales. Los autores concluyen que fue inefectiva para reducir la ansiedad aguda preoperatoria. Vemos claras diferencias, White et al (179) han realizado varias mediciones del VRS (basal, 30 min, 60 min y preinducción), en 2 de sus mediciones hay un intervalo de tiempo corto desde que se administra la PGB y se mide la ansiedad como para que el fármaco sea efectivo. Con respecto a los valores obtenidos en la preinducción, todos los grupos presentaron VRS: 3, el mismo resultado que hemos encontrado nosotros en el grupo 1, sin embargo, en el grupo control (grupo 3) el VRS fue superior de 5,7. Otra diferencia importante es el tipo de cirugía, en el estudio de White (179) incluyen diversas cirugías ambulatorias con niveles de dolor más bajos y probablemente menor ansiedad que nuestra intervención que precisa una laparotomía abierta.

Meningaux (290) en su estudio, demuestra que los niveles de ansiedad son menores en cirugía ambulatoria que en la de ingreso, y que el nivel de ansiedad esperado es mayor en las cirugías más invasivas.

Jokela et al (172), al igual que White, en su estudio en cirugía laparoscópica ambulatoria, encuentran los mismos niveles de ansiedad medidos con una escala VAS antes de la inducción anestésica entre sus 3 grupos de estudios (diazepam 5mg, PGB 75 mg y PGB 150 mg). Los valores medios de ansiedad en los grupos de PGB son mayores que los que hemos encontrado nosotros y White, VAS PGB 75: 4,5, y VAS PGB150 mg: 5.

El mismo autor realizó un estudio de la acción de la PGB pero esta vez en cirugía con mayor nivel de dolor como es una histerectomía laparoscópica (171). Comparan diazepam 10 mg con PGB 150 mg y PGB 300mg, y miden el grado de ansiedad a la llegada de la paciente al quirófano. Concluyen que los niveles de ansiedad después de la premedicación son similares entre los 3 grupos.

En estudios realizados en histerectomía y miomectomía abdominal, similar al nuestro, Fassoulaki et al (254), que administra 150 mg de PGB empezando la tarde previa a la intervención y continuando hasta el quinto día postoperatorio administrado cada 8h, tampoco encuentra diferencias entre el grupo control y con el fármaco en estudio. Estos autores incluyen dos tipos de intervenciones,

histerectomía y miomectomía ambas abiertas. Esperaban encontrar más ansiedad en las pacientes que se les extirpaba el útero que en las que sólo se les extirpaban los miomas. Sin embargo, el número de histerectomías y miomectomías fue similar igual que los niveles de ansiedad, por lo que el tipo de cirugía no parece probable que influya en estos resultados.

Gonano et al (291), por el contrario, en su ensayo que mide los efectos ansiolíticos de la PGB en cirugía menor ortopédica ambulatoria, si encuentra diferencias en los niveles de ansiedad en los pacientes que recibieron 300 mg de PGB frente a sus controles. De esta manera, objetivaron una reducción de la puntuación en el VAS de aproximadamente un 40% comparada con los valores del VAS basales (VAS basal: 43 frente al VAS preinducción: 23). A diferencia de los anteriores autores que miden la ansiedad en pacientes de cirugía ambulatoria, Gonano et al (291) si encuentra un efecto ansiolítico de la PGB oral preoperatoria. Una de las diferencias que tiene este estudio comparado con los de Jokela (171,172), Fassoulaki (254) y nuestro ensayo, es que mide la ansiedad basal y preinducción, y los otros 2 estudios, no por lo que nuestra información es un poco más restrictiva.

El estudio realizado por Spreng et al (292) en el que administran 150 mg de PGB o placebo en discectomía lumbar bajo anestesia general, observan que la ansiedad preoperatoria fue significativamente inferior en el grupo de PGB (2,33 versus 4,17). Además encontraron una correlación significativa entre ansiedad preoperatoria y dolor postoperatorio a los 120 min en el grupo de PGB. Estos resultados no los hemos analizado en nuestro estudio ni en los anteriores, si bien es cierto, que Spreng et al (292) afirman que estos hallazgos son post hoc y no el objetivo primario de su estudio y debería ser investigado con un diseño más sensible y específico.

En cuanto a la ansiedad detectada en los grupos de anestesia combinada, se registraron un VRS medio: 3,32 en el grupo 2 y un VRS: 4,7 en el grupo 4, encontrando diferencias estadísticamente significativas. De esta manera, aquellas pacientes que recibieron el fármaco presentaron menos ansiedad preoperatoria.

Hay autores que también han encontrado resultados favorables como Kohli et al (276), en el que entre otras cosas, midieron la ansiedad en pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo anestesia regional. En sus resultados se objetivaron una reducción significativa del VAS para la ansiedad en las pacientes que habían recibido PGB 150 mg y 300 mg al compararlo con el placebo. Sin embargo, no se registraron diferencias entre los 2 grupos de PGB. Este estudio difiere del nuestro, primero en que nosotros utilizamos una anestesia combinada lo que supone además de realizar una anestesia regional, dormir a las pacientes. Kohli et al (276) sólo realizan una anestesia regional, y como bien exponen en sus conclusiones, el tener a las pacientes conscientes le ha permitido una mejor valoración de los niveles de ansiedad. Otra diferencia es que estos autores también mide la ansiedad basal y

la postoperatoria. Además los valores del VAS preinducción o a los 60 min son superiores que los nuestros (Placebo: 72,62, PGB 150 mg:60, 33 y PGB 300 mg: 56 en una escala del 0-100).

En cuanto a la ansiedad se refiere, tanto en los grupos de anestesia general inhalatoria como en el grupo de anestesia combinada hemos encontrado una reducción de la ansiedad preoperatoria.

La sedación es uno de los efectos secundarios que produce la PGB recogido en numerosos artículos en la literatura (173,174, 175, 179, 254, 273, 274, 276, 278, 281,292). En nuestro ensayo lo hemos medido con la escala de RAMSAY (ver anexo) en el preoperatorio, postoperatorio inmediato y tardío.

En el periodo preoperatorio, al comparar los grupos de anestesia general inhalatoria, no hemos encontrado diferencias presentado un RAMSAY 2 en todos los grupos. Sin embargo, si hemos visto diferencias en la postoperatorio tanto inmediato como en las primeras 24h del tardío. A partir de este periodo, era previsible no encontrar diferencias puesto que sólo administramos dos dosis. En el postoperatorio inmediato las pacientes del grupo 1 presentaron RAMSAY que oscilaron entre 2,54- 3 frente a las del grupo 3 que fue 2,20 a 2,40. En la tarde y la noche de la intervención, es cuando se observan más diferencias presentando el 76,7% de las pacientes un RAMSAY 3, es decir, paciente dormida y con respuesta a estímulos verbales, frente a un 10% y 20% en el grupo control.

En un estudio llevado a cabo en histerectomía abdominal bajo anestesia general, Yücel et al (273) encuentran diferencias en el nivel de sedación, encontrando niveles más bajo en el grupo que recibió PGB 300mg frente a PGB 600 mg, y al comparar PGB 300 mg frente a los controles encontró niveles superiores de sedación. La puntuación en todos los momentos recogidos en el grupo de PGB 600 mg fue significativamente mayor. Yücel et al (273) miden la sedación a la llegada a REA postoperatoria, a las 2, 4, 6 y 24h. Nosotros medimos la sedación preoperatoria y en todo el seguimiento de las pacientes. Estos autores no encuentran diferencias a las 24h, y en nuestro estudio si, en la mañana de 24h teniendo en cuenta que estos autores también administran una segunda dosis de PGB a las 12h igual que nosotros.

Revisando en la bibliografía, encontramos varios trabajos que no encuentran diferencias con respecto a la sedación al comparar PGB con placebo:

Mathiesen et al (174), en su estudio en histerectomías abdominales bajo anestesia general, no objetivan diferencias en la sedación medida a las 2, 4, y 24h en el postoperatorio. Este autor utiliza una escala distinta al RAMSAY, y la divide en no sedación, sedación leve, sedación moderada y sedación severa. Observan que el máximo de pacientes que presentaron un sedación severa fueron 12 del grupo de

PGB+paracetamol, 7 en el grupo de paracetamol+placebo x 2, y 6 pacientes en el grupo de PGB+paracetamol+dexametasona a las 2h. Nosotros por el contrario, en ese mismo periodo la media de RAMSAY estuvo más cerca de un RAMSAY 3, sobre todo en la 2h, en el grupo que recibió PGB. En el estudio de Mathiesen (174) administran una dosis de 300 mg, por lo que cabría esperar más pacientes con sedación severa al compararlo con nuestro trabajo. A las 24h, sólo 1 paciente de cada grupo presentó sedación severa. Teniendo en cuenta que estos autores administran dosis única del fármaco y su perfil farmacocinético, podría justificar que no encuentren diferencias entre los grupos en ese periodo.

Otros autores como Fassoulaki et al (254), administran PGB cada 8h comenzando la tarde anterior a la cirugía hasta el quinto día postoperatorio en pacientes sometidas a histerectomías y miomectomías abdominales bajo anestesia general. En este ensayo no encuentran diferencias en la sedación entre los grupos, y frente a otros trabajos y al nuestro, esperaríamos encontrarla. Las pacientes reciben un comprimido cada 8h haciendo un total de 450 mg/día, y se sabe que la vida de eliminación media de la PGB es inferior a 8h (161).

Otro estudio realizado en histerectomía abdominal bajo anestesia general, George et al (274) estudia dos dosis distintas de PGB 75 mg y 150 mg y obtuvieron niveles de sedación comparables entre los 3 grupos a las 2, 4 y 24h del postoperatorio. Además, midieron el estado funcional con una escala con puntuación 0-15 en 3 momentos: reposo en cama, sentado en el borde de la cama y caminando por la habitación. Los autores encuentran muy interesante que no existan diferencias en la sedación para que las pacientes recuperen su estado funcional lo antes posible. Este estudio administra la PGB cada 12h y uno de los grupos la misma dosis que nosotros, y sin embargo, la sedación fue RAMSAY 2 en todos los momentos medidos.

Con los resultados que hemos obtenido en nuestro trabajo con un nivel de sedación importante las pacientes no podrían ser de cirugía ambulatoria. En el postoperatorio inmediato y en las primeras 24h en nuestro centro no se levantan a las pacientes, por lo que no supondría un efecto adverso indeseable en este tipo de intervención ni un retraso en la recuperación.

White et al (179) en su estudio de diferentes dosis de PGB de 75 a 300 mg en cirugía ambulatoria confirma nuestros hallazgos ya que en el grupos que recibió 300 mg de PGB el VRS de sedación fue significativamente superior, antes y después de la cirugía ambulatoria, por lo que sugieren que la administración preoperatoria de PGB no parece útil como premedicación en cirugía ambulatoria.

En cuanto a la sedación en los 2 grupos de anestesia combinada, al igual que con los 2 grupos anteriores, no existen diferencias en el RAMSAY preoperatorio,

presentando el 100% de las pacientes un RAMSAY 2. Sin embargo, en el postoperatorio temprano hay diferencias en todas las horas registradas y en el tardío sólo el día de la intervención (la tarde y la noche). Además, a diferencia de los otros grupos (1 y 3), el porcentaje de pacientes con RAMSAY 3 fue inferior, 43,3% y 36,7% en el grupo 2 en la tarde y noche, respectivamente, frente a un 10 y 6,7% en el grupo 4. A las 24h no se encontraron diferencias.

Autores como Kohli et al (276), que miden la sedación en histerectomías abdominales bajo anestesia raquídea, encuentran igual que nosotros diferencias en la sedación medida con la escala de RAMSAY. Registraron un RAMSAY superior en los grupos de PGB 150 mg y PGB 300 mg frente a placebo, y al comparar los 2 grupos del fármaco, el grupo de recibió 300 mg de PGB mostró más sedación.

Igual que Mathiesen et al (173), que estudian la PGB en anestesia regional y artroplastia de cadera. Obtienen diferencias, el grupo que recibió PGB tuvo mayor puntuación que el placebo y que el grupo que recibió PGB + dexametasona. Los autores afirman que estos resultados tienen una relevancia discutible, ya que la mayoría de los pacientes estaban ligeramente sedados y eran capaces de seguir su rutina postoperatoria de movilización. Observan que cuando añaden dexametasona a la PGB disminuye la sedación y no encuentran diferencias con el placebo, consecuentemente la dexametasona pudiera tener un papel más allá en los regímenes de analgesia multimodal. Nosotros de la misma manera que estos autores encontramos diferencias de sedación en el postoperatorio inmediato y en la tarde y noche de la intervención. También el porcentaje de pacientes con RAMSAY 3 no superó el 44%. En nuestro diseño todas las pacientes recibieron dexametasona en la inducción con lo que no podemos observar la influencia de este fármaco.

Llama la atención que sólo hay un estudio en el que administran PGB 150 mg 2h antes de cirugía ortopédica de miembro inferior bajo anestesia regional (278), en el que encuentran menor nivel de sedación en el grupo de PGB que en el control a las 2 y 6h postoperatoria. En las siguientes mediciones a las 12 y 24h no se encuentran diferencias entre los grupos.

Por tanto, observamos como la administración de PGB en anestesia combinada provoca más sedación que el placebo, pero el porcentaje de pacientes con RAMSAY 3 es menor que en la anestesia general, ya que al complementar este tipo de anestesia con una neuroaxial los requerimientos de anestésicos generales son inferiores. Al igual que 2 de los autores que estudian la PGB en anestesia regional estos resultados se registran en el postoperatorio temprano.

La aparición de NVPO es otro de los efectos secundarios de la administración de PGB. En el primer ensayo clínico realizado con PGB en el contexto perioperatorio,

Hill et al (167) reportó la aparición de vómitos como uno de los efectos adversos más frecuentes.

En el meta-análisis realizado por Zhang et al (163), analiza 6 estudios (169-174) en un total de 516 pacientes encontraron que la incidencia de vómitos fue significativamente inferior con el uso de PGB. Este hecho estaría relacionado con la disminución del consumo de opioides en el postoperatorio.

En otro meta-análisis llevado a cabo por Engelman et al (255), no encuentran diferencias en el riesgo de presentar NVPO en los pacientes tratados con PGB y el subgrupo de estudios en los que se había realizado profilaxis de NVPO. Sin embargo, este riesgo se vio incrementado en aquellos estudios donde las pacientes no recibieron profilaxis. Estos autores concluyen que la PGB no debe ser considerada como un fármaco sustituto para profilaxis de NVPO ya que los fármacos aniteméticos comunes presentan menos efectos adversos que la PGB.

En el presente estudio esperábamos encontrar una alta incidencia de NVPO. En cuanto a los factores relacionados con la aparición de NVPO (73) cumplen los siguientes; de los factores relacionados con el paciente, el sexo femenino es el factor predictivo más importante, de los factores relacionados con la anestesia, se emplean agentes volátiles y opioides intra y postoperatorios, y de los factores relacionados con la cirugía, cumple los 2: ya que es una cirugía superior a 30 min y ginecológica (histerectomía abdominal). Y en la estratificación de la escala de Apfel et al (72) de la estimación de riesgo NVPO, nuestras pacientes tendrían 1 punto por sexo femenino, 1 punto por no fumadoras (sólo entre el 6 y 9% de las pacientes por grupo fumaban), y 1 punto por opioides postoperatorios, un total de 3 punto tiene un 61% de porcentaje de NVPO. Por eso, en nuestro estudio como presenta una probabilidad alta de presentar NVPO se administran en el protocolo 2 fármacos antieméticos a todas las pacientes: dexametasona y metoclopramida.

En nuestros resultados hemos encontrado en el postoperatorio inmediato al comparar los grupos de anestesia general inhalatoria: que no existen diferencias en las 4 primeras horas de su estancia en Reanimación. Sin embargo, en el postoperatorio tardío hemos encontrado menos NVPO en el grupo 1 con respecto al 3 en el día de la intervención (tarde y noche) y en la tarde de 24h. Así las pacientes que recibieron la PGB presentaron menos NVPO en el postoperatorio tardío. Esto resultados se podrían justificar ya que en 2 de las mediciones (tarde la IQ y tarde de 24h) las pacientes que recibieron PGB consumieron menos tramadol que los controles. Aunque siguiendo esta misma línea, cabría esperar, haber encontrado diferencias en la mañana de 24h donde las pacientes del grupo control también necesitaron más tramadol.

Autores como Mathiesen et al (174), también encuentran menos vómitos postoperatorios en el grupo B (PGB+paracetamol+placebo) comparado con el grupo A (placebo). Y en el grupo C que recibió PGB+paracetamol+dexametasona experimentó menos NVPO y menor uso de ondansetrón que el grupo A en las 24h de la intervención. Sin embargo el grupo B tuvo las mismas náuseas y consumo de ondansetrón que el grupo A. En este estudio queda claro la influencia de la dexametasona como antiemético. La población del estudio de Mathiesen (174) es la misma que la nuestra histerectomía abdominal bajo anestesia general que está asociada a un alto riesgo de NVPO y sólo el grupo C tenía profilaxis de NVPO.

En el estudio de Yücel et al (273), también en histerectomías, no encuentran diferencias en la aparición de NVPO. Sin embargo, estos autores encuentran una prevalencia mayor que Jokela et al (171). En este estudio se diferencian del de Jokela (171) y el nuestro en que no administran profilaxis antiemética. Jokela et al (171) en el estudio de histerectomía laparoscópica administran 3 fármacos antieméticos: dexametasona+droperidol+ondansetrón, y aunque no encuentran diferencias entre los grupos, las pacientes que recibieron 600 mg de PGB encontraron una incidencia mayor comparado con las que recibieron diazepam. Los autores ven este resultado ilógico, dado que este grupo consumió menos oxicodona que los otros, y esperaríamos encontrar el efecto beneficioso de un menor consumo de opioides.

Otros autores, como George et al (274), en su estudio en histerectomía abdominal bajo anestesia general encuentran una menor proporción de náuseas en el grupo PGB 75 mg y PGB 150 mg frente al placebo en las primeras 2 y 4h postoperatorias, después no encuentran diferencias. Frente a nuestro estudio, George (274), encuentra menos náuseas en el postoperatorio temprano y nosotros en el tardío. Estos autores al igual que nosotros utilizan doble profilaxis antiemética.

Ghai et al (248), encuentran 29 pacientes en el grupo control frente 11 en el grupo de PGB y 21 en el grupo de GBP. Los autores justifican el incremento de vómitos en el grupo control por un mayor consumo de tramadol. Al compararlo con nuestro trabajo, vemos un porcentaje de pacientes con náuseas mayor, casi 96% en el grupo control frente al 46% que es la mayor cifra en la noche de la intervención. Existe una diferencia clara, Ghai (248) no administra profilaxis antiemética, por eso en este estudio se ve más clara la influencia de la PGB.

En cuanto a los resultados de los grupos de anestesia combinada, tampoco vemos diferencias entre los grupos en el postoperatorio inmediato y sí en el tardío en la noche de la intervención y en la tarde de 24h. En estos hallazgos, nosotros esperábamos haber encontrado diferencias en las 2 últimas horas de estancia en Rea ya que las pacientes que recibieron PGB consumieron menos morfina que los controles. Sólo encontramos una relación en una de las 2 mediciones significativas,

entre un menor consumo de tramadol y NVPO que fue en la primera noche. En el resto no hay diferencias.

Otros trabajos como el de Kohli et al (276) y Bafna et al (277), no encuentran diferencias significativas entre los grupos en NVPO. Está demostrado que la anestesia regional produce menos NVPO que la anestesia general (258), en este estudio no han utilizado profilaxis antiemética, y si bien es cierto que no hay diferencias de consumo de analgésicos, si una prolongación de la anestesia neuroaxial que podría hacernos pensar en menor NVPO en ese periodo.

Mathiesen et al (173), encuentra nauseas moderadas en la mayoría de los pacientes, la incidencia de vómitos fue baja, sólo registró diferencias entre los grupos B (PGB) y grupo C (PGB+dexametasona), siendo inferior en el grupo que recibió dexametasona. Sin embargo, no obtuvo diferencias al compararlo con el grupo A (placebo). Hay muchas diferencias en este estudio, primero la población es masculina y femenina sin encontrar diferencias. Segundo, el tipo de intervención quirúrgica no es de alto riesgo de presentar NVPO. Tercero, el tipo de anestesia es regional y no usan anestésicos volátiles. De ahí, que tengan baja incidencia de vómitos y nauseas moderadas. De la misma manera, YaDeau et al (280) en cirugía de tobillo tampoco encuentran diferencias en NVPO.

En lo referente a NVPO, sintetizando lo anterior, vemos una reducción en el postoperatorio tardío en las primeras determinaciones. Aunque esperábamos encontrar menos NVPO en el grupo de anestesia combinada porque las pacientes han recibido menos opioides intraoperatorios y han consumido menos morfina, no vemos diferencias en Reanimación. En algunas de la determinaciones en las que existían menos NVPO coincidía con menor consumo de tramadol.

En lo referente a otros efectos adversos, la PBG es un fármaco bien tolerado y asociado con efectos de leves a moderados, transitorios y dosis dependientes (162). La aparición de mareos y somnolencia son los efectos más frecuentemente reportados entre 22-29% (145). Otros menos comunes son boca seca, edemas periféricos, visión borrosa, pérdida de peso e incapacidad para concentrarse (152).

En el meta-análisis de Zhang (163), encuentra de manera significativa, mayor incidencia de trastornos visuales en el grupo de PGB. También encontró más pacientes con cefalea, mareos y sedación en el grupo de PGB pero sin observar diferencias estadísticamente significativas. Aunque los autores afirman de que el uso de opioides puede tener influencia en la aparición de dichos efectos adversos.

En el meta-análisis llevado a cabo por Engelman et al (255), esperan que al utilizar menos dosis de analgésicos se encuentre una reducción de la frecuencia de los efectos adversos relacionados con estos fármacos. Sin embargo, observan un

incremento en la frecuencia de efectos secundarios, esencialmente mareos y trastornos visuales, situación similar a los efectos descritos en dolor crónico neuropático (124).

Nuestros resultados muestran que no existen diferencias entre los grupos 1 y 3 en la aparición de cefaleas, y estreñimiento. Se encontraron diferencias significativas en un mayor porcentaje de pacientes con mareos y fatiga en el grupo 1 comparado con el 3. Sólo dos pacientes del grupo 1 presentaron, alucinaciones y visión borrosa que se resolvieron a las horas de su administración.

Estos resultados concuerdan con los observados en los anteriores meta-análisis. Al revisar en la literatura en pacientes sometidas a un histerectomía, Jokela et al (171) observaron que la incidencia de mareos, cefaleas y visión borrosa fue mayor en el grupo que recibió más PGB (600 mg), por el contrario la aparición de prurito fue inferior en ese mismo grupos. Los autores concluyen que la alta incidencia de efectos secundarios podría reflejar el sexo de la población de estudio, así las mujeres son más susceptibles a varios de los efectos adversos de esta medicación que los varones. Fassoulaki et al (254), también encontraron una menor incidencia de mareos, visión borrosa o diplopía en el grupo control comparado con el grupo de PGB.

Otros autores (174,175, 248) no encuentran diferencias significativas en la aparición de efectos adversos. Igual que Yücel et al (273), que tampoco observan menor incidencia de mareos. Este autor, afirma que a pesar de tener como limitación el administrar la dosis de PGB de 600 mg y no realizarlo de manera gradual para que las pacientes se acostumbre y evite la producción de efectos secundarios, no encuentran diferencias entre los grupos. De la misma manera, George et al (274), observan que en todos los grupos aparecen de manera similar prurito, retención urinaria y vómitos, además con un porcentaje bajo. Los autores sugieren que estos hallazgos podrían ayudar a resolver la disparidad de resultados con respecto a la influencia de la PGB (164, 171, 254).

En cuanto a los resultados obtenidos en los grupos de combinadas, no hemos registrado diferencias en la aparición de cefaleas, fatiga o estreñimiento. Aunque el mayor porcentaje de cefaleas se presentó en el grupo 4, no encontramos diferencias entre los grupos. Cabría esperar que después de realizar una técnica neuroaxial apareciera uno de sus efectos adversos más frecuentes como es la aparición de cefalea postpunción dural (206), y sin embargo, no se registró ningún caso. Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativa en la aparición de mareos, siendo superior en el grupos que recibió PGB. En 2 de las pacientes de estos grupos se produjo, rubefacción facial tras la administración de PGB y retención urinaria en el grupo 4, dos efectos adversos registrados en al ficha técnica como

poco frecuentes y que se resolvieron cómo se explicó más ampliamente en el apartado de resultados.

Estos resultados coinciden con los encontrados por Kohli et al (276), donde en los 2 grupos que recibieron PGB para histerectomía abdominal bajo anestesia neuroaxial, presentaron unos porcentajes de mareo, de 44,4% en PGB 300 mg y 36,1% en PGB 150 mg frente a un 19,4% del grupo control. Otros estudios con PGB en anestesia regional (277,278,280, 281) no encuentran diferencias en la aparición de efectos adversos.

Por tanto, en cuanto a los efectos adversos producidos en nuestro estudio, el que se ha dado en las comparaciones entre los grupos es la aparición de mareos. Este resultado es similar al recogido en numerosos artículos de la bibliografía (152, 164, 171, 254, 255, 276).

Uno de los síntomas que aparecen con frecuencia en el periodo postoperatorio tras la realización de una histerectomía abdominal es el trastorno en el sueño (293-294). Se ha demostrado que la cirugía origina trastornos en el ritmo circadiano, en diferentes niveles, provocando disrupción de los patrones del sueño (294,295). Se ha descrito un descenso en la fase REM en la primera noche del postoperatorio y un fenómeno de rebote entre la segunda y cuarta noche postoperatoria (294-296). El uso de opioides tanto en el dolor agudo (como sería en el contexto postoperatorio) como en el dolor crónico, se ha asociado con una arquitectura anormal del sueño (294,297).

La cirugía es uno de los factores que contribuyen a la disrupción de los patrones del sueño, aunque la duración del acto quirúrgico se ha relacionado con alteraciones en el descanso nocturno, especialmente en cirugía cardíaca (298), el trauma quirúrgico parece ser el factor que más alteraciones provoca en el sueño (299,300).

La anestesia también provoca alteraciones en los patrones del sueño similares a la cirugía, según algunos estudios independientemente de la técnica empleada (300-302). Sin embargo, hay otros estudios, como es el caso de en un estudio multicéntrico, randomizado (294), que mide el impacto del tipo de anestesia en la calidad del sueño y como afecta a la recuperación en el postoperatorio de histerectomía abdominal, obtienen otros resultados. Al comparar 80 pacientes bajo anestesia general frente a 82 bajo anestesia espinal encuentran una mejor calidad del sueño en el grupo de la espinal, y una estancia hospitalaria más corta. Sin embargo, el efecto es casi exclusivamente atribuido a un consumo de opiáceos significativamente inferior en el grupo que recibió la anestesia espinal.

La PGB ha mejorado la calidad del sueño en distintas condiciones clínicas, a excepción de los trastornos del sueño en la epilepsia (303). El dolor neuropático se asocia con alteraciones en el sueño, y se ha demostrado que la administración de

PGB mejora la calidad del sueño y que es evidente tras 1 semana y, ésta, se mantiene durante todo el periodo de tratamiento (303, 304). De la misma manera, en los pacientes con fibromialgia la administración de PGB ha demostrado una clara mejoría en los patrones del sueño, tras una semana de su administración (303, 305). Esta mejora en la calidad del sueño se ha obtenido con dosis iguales o superiores a 300 mg/día (305). La mayoría de los estudios utilizan una dosis diaria de PGB repartida en dos (cada 12h), es decir, mañana y noche, aún así los pacientes experimentan beneficios durante las horas de sueño (303, 304). Además, la PGB parece que tiene más acción en el mantenimiento del sueño que en la conciliación. Por tanto, la PGB tiene tanto efectos directos en el sueño, como indirectos mediados por la mejora en otras condiciones (dolor, acción ansiolítica y anticonvulsivante) (303).

En nuestro estudio hemos medido la calidad del sueño como descanso nocturno. Con una escala que calificamos de bien si se despierta sólo 1 vez, regular >2 veces, mal >3 veces e insomnio >4 veces. Hemos visto como los grupos que recibieron PGB presentaron mejores puntuaciones en la escala frente a sus respectivos controles. Así en los grupos 1 y 2 la media fue inferior a 1,5 frente a los grupos 3 y 4 que fueron 2,83 y 3,60 respectivamente. Lo que se traduce en un descanso nocturno malo casi llegando al insomnio. Cuando lo analizamos por grupos de anestesia, hemos encontrado un mejor descanso nocturno en los grupos 1 y 2 en todas las mediciones con lo que concluimos que las pacientes que recibieron PGB descansaron mejor durante el periodo de seguimiento.

No hay muchos datos en la literatura que recoja la acción de la PGB sobre el descanso nocturno o las alteraciones del sueño en el contexto postoperatorio. Buvanendran et al (282), en su estudio de 240 pacientes que fueron sometidos a una artroplastia total de rodilla bajo anestesia regional, administró una dosis de PGB de 300 mg 1h antes y 150-50 mg/ 2 veces día 14 días del postoperatorio. En sus resultados objetivó que los pacientes con PGB presentaban menos interferencias en el sueño comparado con el placebo y ese resultado incrementaba con los días. Aunque hay diferencias con nuestro estudio, empezando por la escala que utilizan para medir los trastornos del sueño con una escala del 0-11 (0= no disturbio y 10= máximo disturbio), presentan una media la primera noche de 2,9 frente a 4,6 de los controles, es decir, mejores scores en el grupo del PGB. Otra diferencia importante es el tipo de anestesia que es puramente regional y en nuestro estudio es general o combinada, así como la dosis, pero en ambos estudios en la primera noche los pacientes recibieron como mínimo 300 mg. En definitiva en el estudio de Buvanendran y en el nuestro se observan una mejoría en la calidad del sueño en las pacientes que recibieron PGB.

Para finalizar, en nuestro ensayo se midió la variable satisfacción para ver si contribuía o no la administración de PGB en la puntuación medida en nuestras pacientes. En nuestros resultados objetivamos medias altas, en una escala de puntuación del 0-10, dónde la peor media que fue en el grupo 4 supero el 5 (5,87). También observamos como mejoran con el paso de los días.

Al comparar en los grupos de anestesia general, existe mejores puntuaciones en todos los momentos recogidos en el grupo de pacientes que recibieron el fármaco en estudio.

Otros autores encontraron resultados similares a los nuestros, como Yücel et al (273) en el que en todo su seguimiento a las 2, 4, y 24h el grupo de pacientes que recibió PGB 300 mg obtuvo mejores puntuaciones en la escala de satisfacción (0-11) que las que recibieron PGB 600mg. Y estas últimas a su vez mejores resultados que el grupo placebo. Igual que Ittichaikulthol et al (175) que encontró puntuaciones más altas en el grupo de PGB 300 mg que en el grupo que recibió lorazepam.

Sin embargo, en la literatura se recogen datos de otros autores que no encuentran diferencias. George et al (274), objetiva medias comparables en una escala 0-11 en 48h de seguimiento entre los grupos. Se observan medias más altas que nosotros con un 8,8 en el grupo placebo y hasta un 9 en los dos grupos de PGB (75 y 150 mg). Tampoco Jokela et al (171) encuentra diferencias significativas entre los grupos. Este autor utiliza una escala diferente a la nuestra ya que mide la satisfacción con la medicación en excelente/buena y la satisfacción con la anestesia excelente/buena. No encuentra en ninguna de las dos diferencias entre el grupo que tomó diazepam siendo excelente/bueno para el 85-89% (medicación y anestesia) frente a los dos grupos de PGB de 300 y 600 mg, en las que el 89% calificó de excelente/bueno la medicación y el 92% la anestesia.

Con respecto a los dos grupos de anestesia combinada también se han observado mejores puntuaciones en el grupo que recibió la PGB en todos los momentos medidos. En la bibliografía sólo he encontrado un autor que haya medido la satisfacción en pacientes sometidas a histerectomía abdominal bajo anestesia espinal, y han encontrado resultados similares a los nuestros. El grupo que recibió 300mg de PGB presentó significativamente puntuaciones superiores a los grupos placebo y PGB 150mg. La escala de medición también fue numérica pero a diferencia de nuestro diseño su escala era 0=no satisfecho y 100= altamente satisfecho. Comparándolo con nuestras medias el grupo al que no se le administró PGB presentó una media más baja a la que encontramos nosotros, 37,7 frente 5,87, teniendo en cuenta la diferencia de la escala.

Por tanto en este último apartado podemos concluir que la satisfacción media de las pacientes en general fue alta, y que además, fue mejorando con el transcurso del

postoperatorio. En los grupos que recibieron la PGB, tanto con anestesia general inhalatoria como combinada, la satisfacción fue significativamente mayor en todo el seguimiento.

VII.CONCLUSIONES

V.II. CONCLUSIONES

V.II. 1. La asociación de la pregabalina vía oral a una anestesia general inhalatoria redujo los niveles del EVA en dos determinaciones del postoperatorio inmediato comparado con sus controles. En el postoperatorio tardío, se encontraron diferencias significativas en el dolor tanto en reposo como en movimiento en todas las determinaciones medidas frente a sus controles.

V.II.2. En los grupos de anestesia general inhalatoria: el consumo de AINES fue significativamente inferior en el grupo de pregabalina en el postoperatorio inmediato. El consumo de opiáceos fue similar entre estos dos grupos de estudio en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, en el postoperatorio tardío, el consumo del fármaco de rescate fue inferior en el grupo de pregabalina la noche de la intervención y a las 12h.

V.II.3. La asociación de la pregabalina a una anestesia combinada supuso una disminución de los valores del EVA en el postoperatorio inmediato y, además, una reducción del EVA en reposo y movimiento en el postoperatorio tardío en todas las determinaciones comparado con los controles.

V.II.4. La pregabalina asociada a la anestesia neuroaxial alarga la acción analgésica de la anestesia intradural.

V.II.5. En los grupos de anestesia combinada: el consumo de AINES fue significativamente inferior en el grupo que recibió pregabalina frente al grupo control en el postoperatorio inmediato. El consumo de opiáceos fue significativamente inferior en una de las determinaciones así como el consumo total en mg de morfina frente a sus controles en el postoperatorio inmediato. En el postoperatorio tardío, el consumo de fármacos de rescate solo fue inferior la noche de la intervención quirúrgica comparada con los controles.

V.II.6. Los grupos que recibieron pregabalina, tanto el grupo de anestesia general inhalatoria como el de combinada, presentaron menores niveles de ansiedad frente a los controles.

V.II.7. En lo referente a la sedación, las pacientes con pregabalina y anestesia general inhalatoria, estuvieron más sedadas en el postoperatorio temprano y las primeras 24h. En el grupo de anestesia combinada, también tuvieron mayor nivel de sedación en el postoperatorio temprano comparado con los controles.

V.II.8. En la aparición de NVPO, no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio y sus controles en el postoperatorio temprano. Sin embargo, en el postoperatorio tardío, sí se registró una disminución de NVPO en las pacientes que recibieron pregabalina en los dos grupos de anestesia.

V.II.9. Los efectos adversos que aparecieron con más frecuencia en el grupo de pregabalina y anestesia general inhalatoria fueron mareos y fatiga. Y en el grupo de pregabalina y anestesia combinada, la aparición de mareos.

V.II.10. El descanso nocturno fue significativamente mejor en los grupos de las pacientes que recibieron pregabalina comparado con sus controles en ambos tipos de anestesia.

V.II.11. La satisfacción media de todas las pacientes que participaron en el ensayo clínico fue alta. Al comparar entre los grupos de estudio de los distintos tipos de anestesia, en aquellas pacientes que recibieron pregabalina la satisfacción fue significativamente superior.

VIII. BIBLIOGRAFIA

V.III. BIBLIOGRAFÍA

1. Saul Krivoy, Magalys Tabasca, Wallens Adelaide, Marlon Díaz. El dolor en la historia. En: Aoün Soulie C, Briceño-Iragorry L, editores. Colección Razetti. Volumen X. Caracas: Editorial Ateproca; 2010.p.163-224.
2. Castillo OA. El dolor a través de la historia y el arte. Anales de las Academia Real de Medicina. 1996;113:151-159.
3. Fernández-Torres B, Márquez C, de las Mulas M. Dolor y enfermedad: evolución histórica I. de la prehistoria a la ilustración. Rev Soc Esp Dolor. 1999;6:281-291.
4. Bonica JJ. History of pain concepts and therapies. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990: 2-17.
5. Cilenti V, Milasi C, Jori A. Evoluzione storica del concetto di dolor. Medicina nei secoli. 1982;19:225-230.
6. RAE, Diccionario de la Lengua Española (22^a ed.).
7. Classification of chronic pain. Merskey H, Bogduk N (eds). IASP Press, Seattle, 1994: 210.
8. Gutiérrez G, Cadena L. Breve reseña histórica sobre el estudio del dolor. Med UNAB. 2001;4(10):26-30.
9. Cerveró F, Laird JMA. Fisiología del dolor . En Aliaga L. Baños JE, Barutell C, et al (eds). Tratamiento del dolor: teoría y práctica. Barcelona, MCR 1995: 9-25.
10. Muñoz JM. Abordaje global del síndrome doloroso. En Muñoz JM (eds). Manual de dolor agudo postoperatorio. Madrid 2010. Ed Ergon.
11. Giniès P. Atlas de la Douleur. Paris: Houdé, 1999.
12. Cerveró F, Laird J. Visceral Pain. Lancet 1999; 353: 2145-8.
13. Dickenson AH. Pharmacology of pain transmission and control. En: Gebhart GF, Hammond DL, Jensen T (eds). Proceeding of the 8th World Congress on Pain, Progress in Pain Research and Management, IASP Press, Seattle, 1996: 113-21.
14. Muriel Villoria C y García Román A. Tema 2. Bases de la fisiología y fisiopatología del dolor (neuroanatomía, neurofisiología). En Muriel Villoria y García Román. Máster Universitario en el tratamiento del dolor. Universidad de Salamanca.

15. Burges PR, Perl ER. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. En: Iggo A (ed). Handbook of sensory Physiology. Vol II. Somatosensory Sistem. Berlin: Springer- Verlag 1973: 29-78.
16. Lynn B. The detection of injury and tissue damage. En: Patrick D Wall, Ronald Melzack. Text book of pain. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1984: 19-33.
17. Mense S. Slowly conducting afferent fibers from deep tissues: neurobiological properties and central nervous actions. Prog Sens Physiol 1986; 6: 139-219.
18. Schaible HG, Grubb BD. Afferent and spinal mechanism of joint pain. Pain 1993; 44: 5-54.
19. Cerveró F, Laird J. Fisiología del dolor. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna A (dir.) Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permayer, 2002: 9-25.
20. Bonica JJ. Anatomic and physiologic basis of nociception and pain in the management of pain. Filadelfia: LeaFaber, 1990: vol: 28-94.
21. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. Journal of Comparative Neurology 1954; 96: 415-466.
22. Cerveró F. Modulación medular y supramedular de la información nociceptiva: base neurofisiológica del alivio del dolor por los opiáceos intratecales. Dolor 1986: 165-70.
23. Pilar Otermin. Mecanismos y vías de transmisión del dolor. En: E.Catalá, L.Aliaga. Manual de tratamiento del dolor. Barcelona: Publicaciones Permanyer 2003; 1:1-15.
24. Villanueva L, Nathan PW. Multiple pain pathways. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). Progress in Pain Research and Management Vol 16, 2000; IASP Press, Seattle, 371-386.
25. Benneett L, Nishikawa. Spinal neurons with branched axons traveling in both the dorsal and dorsolateral funiculi. Exp. Neurol. 1985; 87:571.
26. Willis, Kenslao, Leonard. The cells of origin of the primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation: physiological and anatomical features. J Neurophysiol. 1988; 59:833.
27. Barraquer Bordas, L. Conocimiento actual de los mecanismos neuronales del dolor (1ª parte). Dolor, 1986; 1: 19-35.
28. Netter FH. Tálamo. En: Netter FH. Atlas de Anatomía humana (4ª ed). Barcelona: Publicaciones Masson 2007.

29. Melzac R, Wall. Pain mechanism a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
30. Perena M.J, Perena M.F, Rodrigo-Royo M.D y Romera E. Neuroanatomía del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2000 (7); 5-10.
31. Phillips GD, Cousins M. Neurological mechanisms of pain and the relationship of pain, anxiety, and sleep. En MJ Cousins, GD Phillips. *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone.1986: 21-48.
32. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:329-337.
33. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R (eds). *Textbook of pain*, 1994; Churchill Livingstone, New York, 57-78.
34. Dray A, Urban L, Dickenson AH. Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15:190-197.
35. Wood JN, Akopian AN, Cesare P, Ding Y, Garcia R, Heath M, Liapi A, Malik-Hall M, Nassar M, Okuse K, Ravenall S, Rufian O, Souslova V, Sukumaran M. The primary nociceptor: special functions, special receptors. En: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z (eds). *Progress in Pain Research and Management Vol 16*, 2000; IASP Press, Seattle, 47-62.
36. Szabo C. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull* 1996; 41:131-141.
37. Janicki PK, Jeske-Janicka M. Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Current Review of Pain* 1998; 2 (4):211-216.
38. Calixto JB, Cabrini DA, Ferreira J, Campos MM. Kinins in pain and inflammation. *Pain* 2000, 87:1-5.
39. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg* 1993; 76:182-91. 22.- Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:59- 67.
40. Basbaum AI. Spinal mechanisms of acute and persistent pain. *Reg Anesth Pain Med* 1999; 24:59- 67.
41. Miranda A. *Dolor postoperatorio*. 1a ed., Barcelona: Jims, 1992.
42. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC (eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues*. Progress in pain research and management, Vol 1. Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.

43. Yaskh TL, Hua XY, Kalcheva I, Nozaki-Taguchi N, Marsala M. The spinal biology in humans and animals of pain states generated by persistent small afferent input. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:7680-7686.
44. Salt TE, Hill RG. Neurotransmitter candidates of somatosensory primary afferents fibers. *Neurosciencie* 1983; 10:1083-1103. 64.
45. Regoli D, Boudon A, Fauchère JL. Receptors and antagonists for substance P and related peptides. *Pharmacol Rev* 1994; 46: 551-599.
46. McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3: 602-610.
47. Stein C. Nocioceptors and neuroimmune interactions. . En :Belmonte C, Cerveró F(eds). *Neurobiology of nocioceptors*. Oxford Univ Press,1996;439-452.
48. Alvares D, Fitzgerald M. Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. *Pain* 1999, S6: S71-S85.
- 49.Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
50. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 306: 686-8.
51. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765-1768.
52. Reichling DB, Levine JD. The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain* 1999; Suplemento 6:103-9.
53. Morisset V, Nagy F. Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19(17):7309-16.
54. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A. Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41(9):1124-32.
55. Lu WY, Xiong ZG, Lei S, Orser BA, Dudek E, Browning MD, MacDonald JF. G-protein-coupled receptors act via protein kinase C and Src to regulate NMDA receptors. *Nat Neurosci* 1999; 2(4):331- 8.
56. deGroot JF, Coggeshall RE, Carlton SM. The reorganization of mu opioid receptors in the rat dorsal horn following peripheral axotomy. *Neurosci Lett* 1997; 233(2-3):113-6.

57. Kohama I, Ishikawa K, Kocsis JD. Synaptic reorganization in the substantia gelatinosa after peripheral nerve neuroma formation: aberrant innervation of lamina II neurons by Abeta afferents. *J Neurosci* 2000; 20(4):1538-49.
58. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96(14):7723-30.
59. De la Torre Liébana. Dolor agudo postoperatorio: importancia y repercusiones. En: Muñoz y Ramón J.M (eds). *Guía del dolor agudo postoperatorio*. Sociedad Española del dolor (vol 7). Madrid 2011. Ed de la SED.
60. Cerveró F. *Neuroanatomía: bases bioquímicas y fisiológicas del dolor*. Pain: handbook clinical neurology. Series Vol. 81. Mayo 2006.
61. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anesth* 1997; 78(50): 606-17.
62. Girish PJ, Faressi, Babatmock O. Consecuencias del tratamiento inadecuado del dolor. *Anesthesiology Clin. N. Am* 2005; 23: 21-36.
63. Muñoz-Blanco F, Salmerón J, Santiago J, Marcote C. Complicaciones del dolor postoperatorio. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2001; 8; 194-211.
64. Rezaiguia S, Jayr C. Prevention of respiratory complications after abdominal surgery. *Ann Fr Anesth Reanim* 1996; 15: 623-46.
65. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, et al. Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1986; 30: 154-8.
66. Desai PM. Pain management and pulmonary dysfunction. *Crit Care Clin* 1999; 15: 151-66 V I I .
67. Benhamou D, Samii K, Noviant Y. Effect of analgesia on respiratory muscle function after upper abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983 ; 27 : 22 -5 .
68. Rovina N, Bouros D, Tzanakis N, et al. Effects of laparoscopic cholecystectomy on global respiratory muscle strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:458-61
69. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1822-33.
70. Jayr C. Repercussion of postoperative pain, benefits attending to treatment. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17: 540-54.

71. Scott DB. Postoperative pain relief . Reg Anesth 1982; 7: 110 - 3 .
72. Apfel C, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting. Anesthesiology 1999;91(3):693-700.
73. Gómez-Arnau J. I, Aguila J.L, Bovaira P, et al. Recomendaciones de prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios y/o asociados a opioides. Rev Esp Anestesiol Reanim 2010; 57: 508-524.
74. Jones JG. The future of anesthesia. En: Keneally JP, Jones MR (ed). 150 years on: a selection of papers presented at the 11th World Congress of Anesthesiologist. Londres: World Federation of societies of Anesthesiologist. 1996.
75. Bruelle P, Viel E, Eledjam JJ. Beneficies-risques et modalités de surveillance des différentes techniques et méthodes d'analgésie postopératoire. Ann Fr Anesth Réanim 1998; 17: 502-526.
76. Lynch EP, Lazor MA, Gellis JE, et al. The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium. Anesth Analg 1998; 86: 781-5.
77. Nelson F V , Zimmerman L , Barnason S , et al. The relationship and influence of anxiety on postoperative pain in the coronary artery bypass graft patient. J Pain Symptom Manage 1998; 15: 102-9.
78. Kehlet H, Jensen T.S, Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. Lancet 2006; 367: 1618-25.
79. Huskisson EC. Visual analogical scales. En: Melzack R. Pain measurement and assessment. Nueva York: Raven Press; 1983. Págs. 33-37.
80. Wong D.L., Hockenberry-Eaton M., Wilson D., Winkelstein M.L., Schwartz P.: Wong's Essentials of Pediatric Nursing, ed. 6, St. Louis, 2001, p. 1301. Copyrighted by Mosby, Inc. Reprinted by permission.
81. Fernández-Castillo A, Vilchez-Lara M^a J, Caballero J. Valoración complementaria del dolor agudo postoperatorio en un contraste de potencia analgésica. Rev Soc Esp Dolor 2006; 3: 151-158.
82. McQuay, HJ. Assessment of pain and effectiveness of treatment. En Hopkins, AH. Costain, D.A. Measuring the outcomes of medical care. Londres: Royal College of Physicians; 1990.
83. MELZACK, R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975; 1, 277-259.
84. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. What is and what are its advantages in postoperative pain. Drugs 1999;58(5):793-7.

85. Insel PA. Analgesic-Antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in treatment of gout. En Hardman JG, Limbird LE, eds. The pharmacological basis of therapeutics. Mc-Graw-Hill, New York 1998, 617-57.
86. Roca-Vinardel A, Ortega Álvaro A, Gibert-Rahola J, Micó JA. The role of 5-HT_{1A/B} auto receptors antinociceptive effect of systemic administration of acetaminophen. *Antesthesiology* 2003; 98: 741-7.
87. Fera M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos. En Flórez J., Armijo J.A y Mediavilla A. *Farmacología humana* 3 ed. Barcelona: Masson 1997.
88. González de mejía. Analgesia Multimodal Postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005; 12: 112-118.
89. Beirith A, Santos A, Rodrigues A, Creczynski-Pasa T, Calixto J. Spinal and supraspinal antinociceptive action of dypirone in formalin, capsaicin, and glutamate tests. Study of the mechanism of action. *Eur J Pharmacol* 1998; 345: 233-45.
90. Edwards J, Meseguer F, Faura C et al. Single dose dypirone for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Sep :8: 9 CD003227.
91. Dahan A, Kest B. Recent advances in opioid pharmacology *Curr Opin Anaesthesiol* 2001;14:405-410.
92. Rodríguez A, Pérez-Toril JL, Figuerola P, et al. Analgésicos opiodes y sus antagonistas. En : Castillo J, Carrero E, Gomar C, Villalonga A. *Farmacología en anestesiología* 2aed. F.E.E.A. Madrid: Ergon, 2003; 9:143-162.
93. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En Flórez J., Armijo J.A y Mediavilla A. *Farmacología humana* 3 ed. Barcelona: Masson 1997.
94. Barutell C, Ribera MaV, Martínez P, et al. Fentanilo. *Dolor* 2004; 19(2): 98-104.
95. Puig MM, Barrera E, Pol O. Mecanismos de acción de los opiodes. En: Aliaga L, Catalá E. *Opiodes. Utilización clínica*. Madrid: You & Us, 2001; 1: 1-10.
96. Herrera Osorio G, Herrera Osorio R, Herrera Cisneros R. Comparación entre dos dosis diferentes de fentanyl en su efecto sobre el índice bispectral y en los cambios hemodinámicos durante la laringoscopia e intubación orotraqueal. *Rev Ven Anesthesiol* 2001; 6(1):22-27.
97. Lasagna L, Beecher H.K. The optimal dose of morphine. *JAMA* 1954; 153:230-234.

98. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60 (1): 139-176.
99. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992; 47: 291-6.
100. Barona Díaz E, Corral Hernández A. Tramadol por vía epidural para el manejo del dolor post operatorio en comparación con morfina. Quito. *Rev Anest* 2000; 5 (1): 101–105.
101. González Suarez L.M, Salgado Borges M, Valle Alonso Y, Díaz Arteaga Y. Uso del tramadol como analgésico en el postoperatorio inmediato. *Rev Ciencias Médicas* 2005;9 (vol 3).
102. Vargas-Schaffer G. Fármacos empleados en los bloqueos anestésicos y analgésicos. En: Vargas-Schaffer G, González M, eds. *Manual de bloqueos anestésicos y analgésicos en pediatría*. Caracas, Venezuela: Ediciones Expansión Científica G&S, 2002. p. 41-72.
103. Acute Pain Management: Scientific Evidence. En: Macintyre P, Scott D, Schug SA, Visser EJ, Walker SM. *Australian and New Zealand College of Anaesthetist and Faculty of Pain Medicine (NHMRC) 3 Edition* 2010.
104. Micó Segura JA, Moreno Brea MR, Casas Rodríguez J, Róala JG. Fármacos coadyuvantes analgésicos. En: Torres LM, ed. *Medicina del Dolor*. Barcelona, Madrid, Paris: Masson, 1997. p. 111-30.
105. Garber J, Hassenbusch. Spinal administration of non opiate analgesics for pain management. In: Walman S, ed. *Interventional pain management*. 2nd ed. 2001. p. 621-6.
106. Alfonso J, Reis F. Dexmedetomidine: current role in anesthesia and intensive care. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62: 118-33.
107. Kong V.K.F, Irwin M.G. Gabapentin: a multimodal perioperative drug?. *Br J Anaesth* 2007; 99: 775-86.
108. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1831–6.
109. Donovan-Rodriguez T, Dickenson AH, Urch CE. Gabapentin normalizes spinal neuronal responses that correlate with behavior in a rat model of cancer-induced bone pain. *Anesthesiology* 2005; 102: 132–40.
110. Hahn K, Arendt G, Braun JS, et al. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. *J Neurol* 2004; 251: 1260 – 6.

111. Mellick LB, Mellick GA. Successful treatment of reflex sympathetic dystrophy with gabapentin. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 96.
112. Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; 101: 359 –71.
113. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837–42.
114. Werner MU, Perkins FM, Holte K, Pedersen JL, Kehlet H. Effects of gabapentin in acute inflammatory pain in humans. *Reg Anesth Pain Med* 2001; 26: 322 – 8.
115. Vollmer KO, Anhut H, Thomann P, Wagner F, Jahnchen D. Pharmacokinetic model and absolute bioavailability of the new 130 anticonvulsant gabapentin. *Adv Epileptology* 1989; 17: 209 –11.
116. Vollmer KO, von Hodenberg A, Ko'lle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog, and man. *Arzneimittel 129 Forschung* 1986; 36: 830– 9.
117. Vollmer KO, Tu'rick D, Wagner F, et al. Multiple-dose pharmacokinetics of the new anticonvulsant gabapentin [abstract]. *Eur J Pharmacol* 1989; 36: A310.
118. Schmidt B. Potential antiepileptic drugs: gabapentin. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, et al., eds. *Antiepileptic Drugs*, 3rd Edn. New York: Raven Press, 1989; 925–35.
119. Richens A. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. In: Chadwick D, ed. *New Trends in Epilepsy Management: The Role of Gabapentin*. London: Royal Society of Medicine, 1993; 41 – 6.
120. Busch JA, Radulovic LL, Bockbrader HN. Effect of Maalox TC on single-dose pharmacokinetics of gabapentin capsules in healthy subjects. *Pharm Res* 1992; 9: S315.
121. McLean MJ, Morrell MJ, Willmore LJ, et al. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Epilepsia* 1999; 40: 965 – 72.
122. Restrepo-Garcés C.E, Marrique-Valencia H, Botero-Posada L.F. Gabapentina y Pregabalina: Cuál es su papel en el perioperatorio?. *Rev Soc Esp Dolor* 2007;6: 432-436.
123. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *The J of Pain*. 2006; 7: 15: S 38-47.
124. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of

- neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage.* 2006; 11: 16A-29A.
125. Mixcoatl-Zecuatl T, Medina-Santillana R, Reyes-Garcia G, Vidal-Cantu GC, Granados-Soto V. Effect of K_p channel modulators on the antiallodynic effect of gabapentin. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 201– 8.
126. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive effects of Gabapentin. *J Pharmacol Sci.* 2006; 100: 471-476.
127. Sills GJ. Mechanisms of action of Gabapentin and Pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-113.
128. Suzuki R, Rahman W, Rygh LJ, Webber M, Hunt SP, Dickenson AH. Spinal-supraspinal serotonergic circuits regulating neuropathic pain and its treatment with gabapentin. *Pain* 2005; 117: 292 – 303.
129. Tanabe M, Takasu K, Kasuya N, Shimizu S, Honda M, Ono H. Role of descending noradrenergic system and spinal alpha2-adrenergic receptors in the effects of gabapentin on thermal and mechanical nociception after partial nerve injury in the mouse. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 703 –14.
130. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, et al. Analgesic effects of gabapentin after spinal surgery. *Anesthesiology* 2004; 100: 935-8.
131. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 237–47.
132. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 322–7.
133. 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: 560–4 .
134. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985 – 91.
135. Gilron I, Orr E, Tu D, O'Neill JP, Zamora JE, Bell AC. A placebo- controlled randomized clinical trial of perioperative administration of gabapentin, rofecoxib and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after abdominal hysterectomy. *Pain* 2005; 113: 191 – 200.
136. Ménigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005; 100: 1394–9.

137. Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirement in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; 51: 358 – 63.
138. Pandey CK, Sahay S, Gupta D, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anesth* 2004; 51: 986 – 9.
139. Pandey CK, Navkar DV, Giri PJ, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65–8.
140. Rorarius MGF, Mennander S, Suominen P, et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain after vaginal hysterectomy. *Pain* 2004; 110: 175 – 81.
141. Turan A, Karamanlıođlu B, Memis , D, Usar P, Pamukcu Z, Ture M. The analgesic effects of gabapentin after total abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98: 1370 – 3.
142. Turan A, Memis , D, Karamanlıođlu B, Yag ız R, Pamukcu Z, Yavuz E. The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 375 – 8.
143. Khan Z.H, Rahimi M, Makarem J, et al. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabpentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 306-12.
144. Lin Yu, Bo Ran, Min Li, Zhicai Shi. Gabapentin and pregabalin in the management of postoperative pain after lumbar spinal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Spine* 2013; Aug.
145. Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, Fomsgaard JS, Møiniche S, Rømsing J, Dahl JB. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004 Mar;48(3):322-7.
146. Ajori L, Nazari L, Mazloomfard MM, Amiri Z. Effects of gabapentin on postoperative pain, nausea and vomiting after abdominal hysterectomy: a double blind randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Mar; 285(3):677-82.
147. Frouzanfard F, Fazel MR, Abolhasani A, Fakharian E, Mousavi G, Moravveji A. Effects of gabapentin on pain and opioid consumption after abdominal hysterectomy. *Pain Res Manag*. 2013 Mar-Apr;18(2):94-6.
148. Pandey CK, Shyngal V, Kumar M, Lakra A, Ranjan R et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered preemptively or post-incision. *Can J Anesth*. 2005; 52: 8: 827-831.

149. 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.
150. Durmus M, Kadir But A, Saricicek V, Ilksen Toprak H, Ozcan Ersoy M. The postoperative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients under abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51(3):299-304.
151. Partridge B, Chaplan S, Sakamoto E, Yassh T. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl-g-aminobutyric acid on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998;88:196-205.
152. Baidya DK, Agarwal A, Khanna P, Aroa MK. Pregabalin in acute and chronic pain. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011;27:307-314.
153. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a 4 week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1022-30.
154. Tassone, DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel γ -aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clinical Therapeutics* 2007; 29:26-48.
155. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the fourth Eliat conference (ELIAT IV). *Epilepsy Res* 1999;34:1-41.
156. Acein MP, Bono M.C, Rodrigo M.D, Martínez R, Faci A, Escartín R. Analgesia preventiva con pregabalina en intervenciones de hernia con malla. Revisión al año. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(4): 215-221.
157. Arikath J, Campbell KP. Auxiliary subunits: Essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:298-307.
158. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *J Pain*. 2006;7:S38-47.
159. Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage*. 2006;11:16A-29A.
160. Field MJ, Holloman EF, McCleary S, Hughes J, Singh L. Evaluation of gabapentin and S-(+)-3-isobutylgaba in a rat model of postoperative pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;282: 1242-6.
161. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 6:13-8.

162. Hindmarch I, Trick L, Ridout F. A double-blind, placebo- and positive internal controlled (alprazolam) investigation of the cognitive and psychomotor profile of pregabalin in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2005;183:133-43.
163. Zhang J, Ho K-Y, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anesth* 2011;106(4): 454-62.
164. Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': An option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1130-6.
165. Gilron I, Biederman J, Jhamandas K, Hong M. Gabapentin blocks and reverses antinociceptive morphine tolerance in the rat paw-pressure and tail-flick tests. *Anesthesiology* 2003;98:1288-92.
166. Hansen C, Gilron I, Hong M. The effects of intrathecal gabapentin on spinal morphine tolerance in the rat tail-flick and paw pressure tests. *Anesth Analg* 2004;99:1180-4.
167. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 2001; 5: 119-24.
168. Paech MJ, Goy R, Chua S, Scott K, Christmas T, Doherty DA. A randomized, placebo-controlled trial of preoperative oral pregabalin for postoperative pain relief after minor gynecological surgery. *Anesth Analg* 2007; 105: 1449-53.
169. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh PK, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 2008; 101: 700-4.
170. Chang SH, Lee HW, Kim HK, Kim SH, Kim DK. An evaluation of perioperative pregabalin for prevention and attenuation of postoperative shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 109: 1284-6.
171. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain* 2008; 134: 106-12.
172. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpaa M, Korttila K. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *Br J Anaesth* 2008; 100: 834 - 40.
173. Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2008; 101: 535-41.
174. Mathiesen O, Rasmussen ML, Dierking G, et al. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain

- control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 227–35.
175. Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. 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: 1318–23.
176. Cabrera Schulmeyer MC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg* 2010; 20: 1678 – 81.
177. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam KH, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surg Endosc* 2010; 24: 2776–81.
178. Peng PWH, Li C, Farcas E, Haley A, Wong W, Bender J, Chung F. Use of low dose pregabalin in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anesth* 2010; 105: 15561.
179. White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedations levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 2009; 108:1140-5.
180. Buvanendran A, Kroin JS, Valle CJD, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin use reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2010; 110:199-207.
181. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. *Anesth Analg* 2006;103:1271-7.
182. Jacobson GF, Shaber RE, Armstrong MA, Hung YY. Hysterectomy rates for benign indications. *Obstet Gynecol* 2006;107: 1278 – 83.
183. Imagen de histerectomía abdominal de Nucleos Medical media, INC 2011> www.beliefnet.com/healthandhealing/getcontent.aspx.
184. Rock, J. Jones III, H. Te Linde Ginecología quirúrgica. 10a edición. Madrid. Panamericana 2011.
185. Kain ZN, Sevarino FB, Alexander GM, Pincus S, Mayes LC. Preoperative anxiety and postoperative pain in women undergoing hysterectomy. A repeated-measures design. *J Psychosom Res* 2000; 49(6): 417-22.
186. Santana Catro-Alves L.J, Fernandes de Acebedo L, De Freitas Braga T.F, Goncalves A, De Oliveira G. Section Editor: The Effect of Neuraxial Versus General Anesthesia Techniques on Postoperative Quality of Recovery and

- Analgesia After Abdominal Hysterectomy: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesth Analg* 2011;113:1480-6.
187. Hein A, Rösblad P, Gillis-Haegerstrand C, Schedvins K, Jakobsson J, Dahlgren G. Low dose intrathecal morphine effects on post-hysterectomy pain: a randomized placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan;56(1):102-9.
188. Sitsen E, van Poorten F, Jansen G, Kuijpers R, Dahan A, Stienstra R. A comparison of the efficacy of levobupivacaine 0.125%, ropivacaine 0.125% and ropivacaine 0.2%, all combined with sufentanil 0.5 microg/mL, in patient-controlled epidural analgesia after hysterectomy under combined epidural and general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2012;63(4):169-75.
189. Morgan E. Anestésicos no volátiles. En *Anestesiología clínica* 4 edición. Manual Moderno ed. Santa Fe de Bogotá 2010.
190. Schüttler J, Ihmsen H. Population Pharmacokinetics of Propofol. A multicenter study. *Anesthesiology* 2000;92:727-38.
191. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson MB. Propofol, An update on its clinical use. *Anesthesiology* 1994, 81:1005-1043.
192. Stoelting UK. Basic pharmacologic principles: Pharmacokinetics of inhaled anesthetics. In: Stoelting RK, ed. *Basics of Anesthesia*. New York, Churchill Livingstone Inc. 1994;18-44.
193. Reyes Duque Gustavo, Bocanegra-Universidad de Caldas Juan Carlos, Granados Mario. Manual de anestesia inhalatoria. En Reyes Duque Gustavo ed. Abbot laboratorios de Colombia. Bogotá 2007.
194. Morgan E. Anestésicos volátiles. En *Anestesiología clínica* 4 edición. Manual Moderno ed. Santa Fe de Bogotá 2010.
195. Malviya S, Lerman J. The blood/gas solubilities of sevoflurano, isoflurano, halothane, and serum constituent concentrations in neonates and adults. *Anesthesiology* 1990;72:793-96.
196. Blanco E, Blanco J, Vidal MI, Fagundo S, Campaña O, Alvarez J. Comparison of maintenance and recovery characteristics of sevoflurane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1994;6:67-71.
197. Taraze EM, Philip DK. A comparison of recovery after sevoflurane or desflurane in ambulatory anesthesia. *J Clin Anesth* 1998;10:272-77.
198. Hartmunt Burkle, MD, Stuart Dunbart, MD, and Hugo Van Aken, MD, PhD. Remifentanil: A Nobel, Short-Acting, m-Opioid. *Anaesth Analg* 1996; 83:646-51.

199. Servin FS, Billard V. Remifentanil and others opioids. *Handb Exp Pharmacol* 2008(182):283-311.
200. Philip BK, Scuderi PE, Chung F, Conahan TJ, Maurer W, Angel JJ, et al. Remifentanil compared with alfentanil for ambulatory surgery using total intravenous anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 84: 515-21.
201. Alvarez Gómez JA, González Miranda F, Bustamante Bozzo R: *Relajantes Musculares en Anestesia y Terapia Intensiva*, 2nd Edition. Edited by Arán Ediciones SA. Madrid (España), 2000.
202. Audibert G, Donati F: The onset of rocuronium, but not of vecuronium or mivacurium, is modified by tourniquet inflation. *Anesth Analg* 1996; 82: 848-53.
203. Sato K, Windisch K, Matko I, Vizi ES: Effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents on norepinephrine release from human atrial tissue obtained during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82: 904-9.
204. Fisher MM, Munro I: Life-threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants. *Anesth Analg* 1983; 62: 559-64
205. T Callesen, L Schouenborg, D Nielsen, H Guldager and H Kehlet. Combined epidural-spinal opioid-free anaesthesia and analgesia for hysterectomy. *Br J Anesth* 1999;82:881-885.
206. Scott B. Central Neural Blockade. En: Scott B. *Techniques of regional anaesthesia*. Connecticut: Appleton & Lange, 1995; 161-198.
207. Werner MU, Søholm L, Rotbøll-Nielsen P, Kehlet H. Does an Acute Pain Service Improve Postoperative Outcome? *Anesth Analg* 2002;95:1361-1372.
208. Montes Pérez A. Analgesia mediante PCA endovenosa. En: Muñoz y Ramón J.M (eds). *Guía del dolor agudo postoperatorio*. Sociedad Española del dolor (vol 7). Madrid 2011. Ed de la SED.
209. Etches RC. Patient-Controlled Analgesia. *Surg Clin North Am* 1999; 79(20):297-312.
210. Ferrante FM, Covino BG. Patient-controlled analgesia: a historical perspective. In: Ferrante FM, Ostheimer GW, Covino BG, eds. *Patient-controlled analgesia*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1990:3-9.
211. Grass JA. Patient Controlled Analgesia. *Anesth Analg* 2005;101:S44 -S61.
212. Ready LB. PCA is effective for older patients but are there limits? *Anesthesiology* 2000;93:597-8.
213. Pang WW, Mok MS, Lin CH, Yang TF, Huang MH. Comparison of patient-

- controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. *Can J Anesth* 1999;46:1030-5.
214. Tramer MR, Walder B. Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systemic review.
215. Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systemic review. *Anesth Analg* 2004;99:482-95.
216. Cepeda MS, Delgado M, Ponce M, Cruz CA, Carr DB. Equivalent outcomes during postoperative patient-controlled intravenous analgesia with lidocaine plus morphine versus morphine alone. *Anesth Analg* 1996;83:102-6.
217. Crile GW. The kinetic theory of shock and its prevention through anoci-association. *Lancet* 1913; 185:7-16.
218. Woolf CJ. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-8.
219. Woolf CJ, Chong M-S: Preemptive analgesia: Treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitisation. *Anesth Analg* 1993; 77: 362-79.
220. McQuay HJ: Pre-emptive analgesia: A systematic review of clinical studies. *Ann Med* 1995; 27:249-56.
221. Bromley L. Pre-emptive analgesia and protective premedication. What is the difference?. *Biomed Pharmacotherapy* 2006; 60:336-340.
222. Pavy TJ, Gambling DR, Merrick PM, Douglas ML. Rectal morphine potentiates spinal morphine analgesia after caesarean delivery. *Anesth Intensive Care* 1995;23(5):555-9.
223. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief. The Role of Timing of Analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96:725-41.
224. Vinik HR, Kissin I. Rapid development of tolerance to analgesia during remifentanyl infusion in humans. *Anesth Analg* 1998;86:1307-11.
225. Mao JR, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of possible interactions. *Pain* 1995;62:259-74.
226. Navarro JR, Barragán G, Rincón D. Analgesia preventiva en mujeres programadas para esterilización definitiva con electrofulguración de trompas por laparoscopia. *Rev col de anestesia*. 2008; 36: 25-32.
227. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H: Prevention of

- postoperative pain by analgesia. *Br J Anesth* 1990; 64(4): 518-520.
228. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77(5):1048-1056.
229. Ventafrida V. Strategies in the use of analgesic drugs for cancer pain. Abstracts of the joint meeting of the European chapters of the International Association for the Study of Pain. Abano Terme, 1983.
230. World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 1986.
231. Torres L M, Calderón E, Pernia A, Martínez-Vázquez J. De la Escalera al Ascensor. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 289-290.
232. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg* 2005;(5 suppl): S5-S22.
233. White PF. Multimodal Analgesia: Its role in preventing postoperative pain. *Current Opinion Investig Drugs* 2008;9(1) : 76-82.
234. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. *J Am Med Assoc* 2000; 284(4): 428-429.
235. Vila H Jr, Smith RA, Augustyniak MJ, et al. The efficacy and safety of pain management before and after implementation of hospital-wide pain management standards: Is patients safety compromised by treatment based solely on numerical pain ratings? *Anesth Analg* 2005; 101(2):474-480.
236. Phillip BK, Reese PR, Burch SP. The economic impact of opioids on postoperative pain management. *J Clin Anesth* 2002;14(5); 354-364.
237. Bisgaard T. Analgesic treatment after laparoscopic cholecistectomy: A critical assement of the evidence. *Anesthesiology* 2006;104(4):835-846.
238. Mathiesen O, Jorgensen DG, Hilsted KL, et al. Pregabalin and dexametasona improves post-operative pain treatment after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:297-305.
239. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: A review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2002; 16(4): 507-519.
240. Pogatzki-Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2006; 19(5):551-555.
241. Chilvers CR, Nguyen MH, Robertson IK. Changing from epidural to multimodal analgesia for colorectal laparotomy: An audit. *Anesth Intensive care* 2007;35(2);230-238.

242. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134:663e94.
243. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche P, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *J Clin Epidemiol* 2010; 63:1-37.
244. Ditle A, Helseth S, et al. Using the American Pain Society's Patient Outcome Questionnaire to Evaluate the Quality of Postoperative Pain Management in a Sample of Norwegian Patients. *J Pain* 2006; 7 (4): 272-280.
245. Peter S. Staats. Interventional pain management. The effect of pain on survival. *Anesthesiol Clin N Am* 2003; 21: 825-833.
246. Girish PJ, Ogunnaike BO. Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain. *Anesthesiol Clin North America* 2005; 23: 21-36.
247. Juns Jh, Yasksh TL. The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid in the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 1998; 86:348-54.
248. Ghai A, Gupta M, Hooda S, Singla D, Wadhwa R. A randomized controlled trial to compare pregabalin with gabapentin for postoperative pain in abdominal hysterectomy. *Saudi J Anesth* 2011;5 (3): 252-257.
249. Fehrenbacher JC, Taylor CP, Vasko MR. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003;105: 133-41.
250. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and postoperative pain: a systematic review of randomized controlled trials. *Pain* 2006;126:91-101.
251. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anesth* 2006;53:461-9.
252. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Klaso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104:1545-56.
253. Kim JC, Choi YS, Kim KN, Shim JK, Lee JY, Kwak YL. Effective dose of perioperative oral pregabalin as an adjunct multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine* 2011; 36(6):428-33.
254. Fassoulaki A, Melemni A, Tsaroucha A, Paraskeva A. Perioperative pregabalin for acute and chronic pain after abdominal hysterectomy or myomectomy: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2012;

- 29(11): 531-6.
255. Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 927-43.
256. Catro-Alves LJ, De Azevedo VL, De Freitas Braga TF, Goncalves AC, De Oliveira GS Jr. The effect of neuroaxial versus general anesthesia techniques on postoperative quality of recovery and analgesia after abdominal hysterectomy: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg* 2011;113(6):1480-6.
257. Sartain JB, Barry JJ, Richardson CA, Branagan HC. Effect of combining naloxone and morphine for intravenous patient-controlled analgesia. *Anesthesiology* 2003;99:148-51.
258. Sprung J, Sanders MS, Warner ME, Gebhart JB, Stanhope CR, Jankowski CJ, Liedl L, Schoroeder DR, Brown DR, Warner DO. Pain relief and functional status after vaginal hysterectomy: intrathecal versus general anesthesia. *Can J Anesth* 2006; 53:690-700.
259. Meylan N, Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anesth* 2009;102:156-7.
260. Elvira-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 2010;23:697-703.
261. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting and pain. *Br J Anesth* 2011;107(S1): 127-140.
262. Sabaté S, Goar C, Canet J, et al. Encuesta sobre las técnicas anestésicas utilizadas en Cataluña: resultado del análisis de 23.136 anestésias (Estudio ANESCAT 2003). *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 2008;55:151-9.
263. Zaballos J. En Papel del sevoflurano en la anestesia combinada. Volumen II. Abbvie, Sept 2013.
264. Matute E, Lopez-García JA. Characterisation of sevoflurane effects on spinal somato-motor nociceptive and non-nociceptive transmission in neonatal rat spinal cord: an electrophysiological study in vitro. *Neuropharmacology* 2003; 44:811-6.
265. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A. Analgesia with sevoflurane during labor:I. Determination of the optimum concentration. *Br J Anesth* 2007; 98:105-9.
266. Yeo ST, Holdcroft A, Yentis SM, Stewart A, Basset P. Analgesia with sevoflurane during labor:II. Sevoflurane compared con Entonox four

- labour analgesia. *Br J Anesth* 2007;98:110-5.
267. Cheng SS, Yeh J, Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth Analg* 2008; 106: 264-9.
268. Fassoulaki A, Melemni A, Paraskeva A, Sifaka I, Sarantopoulos. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth Analg* 2008;107(5): 1715-19.
269. Zhang Y, Eger EI II, Dutton RC, Sonner JM. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth Analg* 2000; 91:462-6.
270. Sikandar S, Dickenson AH. Pregabalin modulation of spinal and brainstem nociceptive processing. *Pain* 2011; 151:2312-2322.
271. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:1218-25.
272. Staud R. Pharmacological treatment of fibromyalgia syndrome: new developments. *Drugs* 2010;70:1-14.
273. Yücel a, Ozturk E, Aydogan MS, Durmus M, Colak C, Ersoy O. Effects of 2 different doses of pregabalin on morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: randomized, double blind clinical trial. *Current Therapeutic Research* 2011; 72(4):173-8.
274. George RB, Mckeen DM, Andreou P, Habib AS. A randomized placebo-controlled trial of two doses of pregabalin for postoperative analgesia in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 2014; 26 March.
275. Przesmycki K, Wiater-koziol E, Kotarsi J, et al. Effect of preemptive pregabalin on pain intensity and morphine requirement after hysterectomy. *Anestezjol Intens Ter* 2011;43:14-7.
276. Kohli M, T Murali, Gupta R, Khan P, Bogra J. Optimization of subarachnoid block by oral pregabalin for hysterectomy. *J Anesth Clin Pharmacol* 2011; 27(1):101-105.
277. Bafna U, Rajarajeshwaran K, Khandelwal M, Verma AP. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute postoperative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2014 Jul;30(3):373-7.
278. Sarawast V, Arora V. Preemptive gabapentin vs pregabalin for acute postoperative pain after surgery under spinal anesthesia. *Indian J Anesth* 2008;

52: 829.

279. Akhavanakbari G, Entezariasl M, Isazadehfar K, Mirzarahimi T. The effects of oral pregabalin on postoperative pain of lower limb orthopedic surgery: A double-blind, placebo-controlled trial. *Perspect Clin Res* 2013; 4(3): 165-168.
280. YaDeau J.T, Paroli L, Kahn R.L, Jules-Elysee K.M, et al. Addition of pregabalin to multimodal analgesic therapy following ankle surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2012; 37:302-307.
281. YaDeau J.T, La Salla VR, Paroli L, et al. Clonidine and analgesic duration after popliteal fossa nerve blockade: randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008;106:1916-1920.
282. Buvanendran A, Reuben S.S, Kari M, Kroin J.S, De Ila Valle C. Perioperative pregabalin improves outcomes after total knee arthroplasty. *Anesthesiology* 2007; 107:A 493.
283. Caumo W, Schmidt AP, Scheneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Adamatti LC, Bandeira D, Ferreira MB. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1265-71.
284. Weinbroum AA, Szold O, Ogorek D, Flaishon R. The midazolam induced paradox phenomenon is reversible by flumazenil. *Epidemiology, patient characteristics and review of the literatura*. *Eur J anaesthesiol* 2001;18:789-797.
285. Pfizer's Lyrica approved for the treatment of generalized anxiety disorder in Europe. Available at: www.mediaroom.pfizer.com/index.php?press_releases&item=36. Accessed January 3, 2006.
286. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalizaed anxiety disorder: A 4-week, multicenter, double blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:1022-1030.
287. Pande AC, Crockatt JG, Feltner DE, et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: A placebo-controlled trial. *Am J psychiatry*.2003; 160:533-540.
288. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
289. Boker A, Brownell L, Donen N. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. *Can J anesth* 2002; 49: 792-8.
290. Menigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative

- gabapentin decreases anxiety and improves early recovery from knee surgery. *Anesth Analg* 2005;100:1394-1399.
291. Gonano CH, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol* 2011;25(2): 249-253.
292. Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on postoperative pain and preoperative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anesthesiol Scand* 2011; 55:571-576.
293. Kim KH, Lee KA. Sleep and fatigue symptoms in women before and 6 weeks after hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2009; 38: 344-52.
294. Kjølhede P, Langström P, Nilsson P, Wodlin NB, Nilsson L. The impact of quality of sleep on recovery from fast-track abdominal hysterectomy. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):395-402.
295. Gögenur I, Wildschütz G, Rosenberg J. Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2008 Jan;100(1):45-9.
296. Rosenberg J. Sleep disturbances after non-circadian surgery. *Sleep Med Rev* 2001; 5: 129-37.
297. Wang D, Teichtahl H. Opioids, sleep architecture and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2007; 11:35-46.
298. Orr WC, Stahl ML. Sleep disturbances after open heart surgery. *Am J Cardiol* 1977; 39: 196-201.
299. Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anesth* 1996;76:552-9.
300. Chouchou F, Khoury S, Chauny JM, Denis R, Lavigne GJ. Postoperative sleep disruption: A potential catalyst of acute pain?. *Sleep Med Rev*. 2014 Jun;18(3):273-82.
301. Lehmkuhl P, Prass D, Pichlmayr I. General anesthesia and postnarcotic sleep disorders. *Neuropsychobiology* 1987; 18:37-42.
302. Kavey NB, Ahshuler KZ. Sleep in herniorrhaphy patients. *Am J Surg* 1979;138:683-7.
303. Roth T, Arnold LM, Garcia-Borreguero D, Resnick M, Clair AG. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. *Sleep Med Rev*. 2014 Jun;18(3):261-71.
304. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of

pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible and fixed-dose régime. *Pain* 2005;115:254-266.

305. Straube S, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Apr;49(4):706-15.

IX. ANEXOS

IX. ANEXOS.

ANEXO I. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^a Esperanza Segura Molina, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General de Ciudad Real,

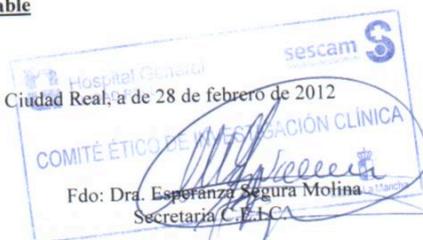
CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para la investigación clínica del estudio titulado: “Estudio de los efectos de pregabalina en el control del dolor postoperatorio en anestesia general IV, inhalatoria y combinada tras histerectomía abdominal”, versión 2 de fecha 15 de febrero de 2012 y Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2 de fecha 15 de febrero de 2012, cuya Investigadora Principal es la Dra. Silvia Gil del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Ciudad Real en su reunión del día 28/02/2012, Acta 2/2012 y en cuya discusión estuvieron presentes los siguientes miembros del C.E.I.C.:

Presidente: Dr. Alfonso Ambrós (UCI)
Secretaria: Dra. Esperanza Segura (Farmacología Clínica)
Vocales:
D^a. María Jesús Melgar Montarroso (Auxiliar Administrativo CEIC)
Dr. José Luis Albasanz Herrero (Facultad de Químicas)
Dr. Francisco Anaya (Pediatria).
Dr. Pedro Vil arejo (Cirugía General)
Dra. Carmen Díez de Celis (Farmacia Atención Primaria)
D. José Medina (J. S. Gestión Económica)
Dr. José Luis del Burgo (Atención Primaria)
D^a. Cinta Cumbrebras Aguaded (Jefe Sección Archivo)
D^a. Mercedes Vidal (Lda. Farmacia Facultad de Enfermería)

Evaluación: Favorable

Lo que firmo en Ciudad Real, a de 28 de febrero de 2012



ANEXO II. SEGURO



CERTIFICADO

La Compañía HDI HANNOVER INTERNACIONAL (ESPAÑA) Seguros y Reaseguros, S.A., con domicilio en Madrid, C/ Luchana 23,

CERTIFICA:

Que esta Compañía de Seguros tiene contratada y en vigor una Póliza de Responsabilidad Civil, registrada con el número **130/001/007676** cuyo Tomador del Seguro es **HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL** con domicilio en **C/ Obispo Rafael Torija s/n (13005) CIUDAD REAL**.

Que la citada Póliza garantiza, en sus términos, la Responsabilidad Civil Legal del Promotor derivada del Ensayo Clínico abajo detallado, por los **daños personales** causados en los sujetos como consecuencia del Ensayo Clínico, así como los **perjuicios económicos** que se deriven directamente de los mismos, de acuerdo con el art. 61 de la Ley 29/2006 de 26 de julio de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, el cual prescribe la contratación obligatoria de la correspondiente cobertura de Seguro y con el art. 8 del Real Decreto 223/2004, de 6 de Febrero, (**B. O. E de 7 de Febrero de 2004**), por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos y de acuerdo con las limitaciones expresamente pactadas en Póliza con el Tomador del Seguro. No obstante, la Póliza cumple con los requerimientos legales establecidos en la legislación española al día de su emisión.

Además de la Responsabilidad Civil Legal del promotor del ensayo clínico, queda amparada la Responsabilidad Civil Legal del Investigador y sus colaboradores, la del hospital o centro donde el ensayo se realice, así como la del titular del mismo.

Título del ensayo: ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE PREGABALINA EN EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN ANESTESIA GENERAL IV, INHALATORIA Y COMBINADA TRAS HISTERECTOMIA ABDOMINAL.

Código de protocolo:
Duración prevista del ensayo: 01.04.2012 – 01.04.2015
Centro: Hospital General Universitario de Ciudad Real.
Investigador: Silvia Gil Trujillo
Fundación:

Se amparan los siniestros ocurridos dentro del periodo de duración del ensayo o de los 36 meses siguientes a la finalización del mismo.

Límite máximo asegurado por año seguro	€ 3.000.000-
Sublímite por sujeto sometido a ensayo (aplicable sobre el sublímite anual):	€ 250.000-
Sublímite por daños materiales:	€ 30.000-

De acuerdo con lo establecido en el artículo 15 de la Ley de Contrato de Seguro 50/1980, la presente póliza no tendrá validez en el caso de que la prima no se encuentre al corriente de pago en la fecha de inicio del ensayo asegurado.

Se extiende este Certificado a efectos informativos no confiriendo al solicitante ningún derecho diferente al establecido en la póliza. Los derechos y obligaciones de las partes se encuentran regulados en los términos que se establece en la póliza y en los suplementos emitidos. Este Certificado no modifica, amplía ni extiende la cobertura acordada por las partes contratantes en la póliza mencionada

En caso de no ser aprobado el ensayo por los organismos competentes para ello, el presente Certificado carecerá de todo tipo de validez.

Y para que así conste, se emite el presente Certificado en Madrid, a 2 de Diciembre de 2013.

ANEXO III. HOJA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Como se le ha explicado convenientemente en la consulta, los miembros de la unidad de la Unidad de Anestesiología y Reanimación del Hospital General de Ciudad Real están realizando un estudio para valorar la eficacia de la administración de pregabalina preoperatoria y 12h postoperatorias en el control del dolor postoperatorio de la histerectomía abdominal asociado a dos tipos de anestesia. Este tipo de operación provoca un dolor entre severo y moderado, por eso es importante un buen control del dolor agudo postoperatorio bloqueando el dolor por varias vías. Se van a medir varios parámetros, dolor intra y postoperatorio con EVA, y necesidad de fármacos de rescate. Pero además se van a analizar otros factores como la ansiedad que se genera por ser sometido a una intervención, y los posibles efectos secundarios por la utilización de mórnicos intra y postoperatorios.

Quisieramos decirle que la participación en el estudio es voluntaria, si decide participar o no, no se tendrá en consideración a la hora de seguir su caso, y además puede revocar su autorización a participar en el estudio en cualquier momento, y puede realizar tantas cuestiones como crea oportunas durante el desarrollo del estudio.

El análisis de los resultados se realizara de manera confidencial, solo los miembros del grupo de estudio tendrán acceso a la información que usted voluntariamente nos suministre. En caso de que el estudio se considere de suficiente interés como para difundirlo como un artículo o comunicación, se podrán utilizar los datos únicamente con su consentimiento y sabiendo que su nombre no figurará en ninguna documentación médica que se pueda hacer pública al resto de médicos.

Si está de acuerdo con participar en el mencionado estudio el doctor responsable de su asistencia le entregará un documento de consentimiento en la participación en el estudio y le informará de que manera puede colaborar con nosotros en este estudio, muchas gracias.

ANEXO IV HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado del paciente para participar: ESTUDIO DE LOS EFECTOS DE PREGABALINA EN EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO TRAS HISTERECTOMIA ABDOMINAL

Yo, D/Dña.....
He hablado con el Dr, el cual me ha explicado, a mi entera satisfacción en que consiste el estudio .
He podido hacer cuantas preguntas he deseado sobre el estudio.
Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el citado estudio y que mis datos puedan ser utilizados de forma anónima para su uso en publicaciones, congresos o comunicaciones científicas.

Fecha.....

ANEXO V. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.

Dpto de Anestesiología y Reanimación



Paciente N° _____
Dr. _____

Edad _____ Peso _____ Talla _____ ASA _____
Antecedentes _____

PREOPERATORIO

Ansiedad (VRS 0-10): _____
Sedación (RAMSAY) _____

INTRAOPERATORIO:

TIPO DE ANESTESIA: INHALATORIA O COMBINADA.

INDUCCIÓN: -Propofol (2mg/kg) _____ mg o sevoflurano % _____
-Fentanilo (2µg/kg) _____ µg
-RNM _____ mg

MANTENIMIENTO – Sevoflurano (1-2%)

-Fentanilo (3 µg/kg) _____ µg
Remifentanilo : total _____ µg
Paracetamol 1g iv
Tramadol hidrocloreto 100mg iv
Ondasetron 4mg iv
Dexametasona 8mg iv

Duración cirugía _____
Duración anestesia _____

REA-URPA

Hora de llegada _____ Hora Alta _____

	1h	2h	3h
EVA (0-10)			
Sedación (RAMSAY)			
Rescate : Aines iv			
Rescate: Opiáceos (morfina iv)			
Efectos secundarios			
N/V con antieméticos			

Paciente N° _____

PLANTA

	Día 0 (IQ)		Día 1 (24h)			Día 2 (48h)		
	Tarde	Noche	Mañana	Tarde	Noche	Mañana	Tarde	Noche
EVA reposo mov (0-10)								
Sedación (RAMSAY)								
Rescate (Adolonta): si/no								
Nauseas/vómitos si/no								
Cefalea si/no								
Mareos si/no								
Fatiga si/no								
Estreñimiento si/no								
Satisfacción paciente (0-10)								
Descanso nocturno								

ESCALA DE RAMSAY

Nivel I	Paciente agitado, angustiado
Nivel II	Paciente tranquilo, orientado y colaborador
Nivel III	Paciente con respuesta a estímulos verbales
Nivel IV	Paciente con respuesta rápida a la presión glabellar o estímulo doloroso
Nivel V	Paciente con respuesta perezosa a la presión glabellar o estímulo doloroso
Nivel VI	Paciente sin respuesta

ANEXO VI. FORMULARIO REACCIONES ADVERSAS

FORMULARIO DE NOTIFICACIÓN DE REACCIÓN ADVERSA GRAVE E INESPERADA OCURRIDA EN ESPAÑA

NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA PARA MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN	CODIGO DE PROTOCOLO (promotor)..... Nº EUDRACT/ Nº Protocolo AEMPS.....	Nº NOTIFICACION (Promotor)
Notificación realizada a Eudravigilance <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	PACIENTE Nº	Nº NOTIFICACION

INFORMACION SOBRE LA REACCIÓN ADVERSA

1a. PAIS	2. FECHA DE NACIMIENTO			2a. EDAD	3. SEXO	3a. PESO	3b. TALLA	4-6. FECHA DE INICIO DE LA REACCIÓN			
	DÍA	MES	AÑO		<input type="checkbox"/> HOMBRE <input type="checkbox"/> MUJER			DÍA	MES	AÑO	
7. DESCRIPCIÓN DE LA REACCIÓN ADVERSA (Incluyendo resultados relevantes de exploración o de laboratorio, y la fecha de finalización, si procede).								8-13b. CRITERIOS DE GRAVEDAD/ DESENLACE			
								<input type="checkbox"/> FALLECIMIENTO <input type="checkbox"/> LA VIDA DEL PACIENTE HA ESTADO EN PELIGRO <input type="checkbox"/> HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/> PROLONGACIÓN HOSPITALIZACIÓN <input type="checkbox"/>			
								INCAPACIDAD PERMANENTE O SIGNIFICATIVA <input type="checkbox"/> RA CLINICAMENTE RELEVANTE Desenlace <input type="checkbox"/> PERSISTENCIA DE LA RA <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN SIN SECUELAS <input type="checkbox"/> RECUPERACIÓN CON SECUELAS <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO			

II. INFORMACION DEL MEDICAMENTO EN INVESTIGACIÓN

14. MEDICAMENTO SOSPECHOSO	15. DOSIS DIARIA	16. VÍA	17. ENFERMEDAD EN ESTUDIO	18. FECHAS DE INICIO	FINAL	19. DURACIÓN DEL TRATAMIENTO
20. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL SUSPENDER LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		20a. ¿REMITIÓ LA REACCIÓN AL REDUCIR LA DOSIS? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		21. ¿REAPARECIÓ LA REACCIÓN AL ADMINISTRAR DE NUEVO LA MEDICACIÓN? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO PROCEDE		

Estudio de los efectos de la pregabalina en el control del dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal

S. Gil Trujillo

IX. Anexos

III. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES E HISTORIA CLÍNICA

22. MEDICAMENTOS CONCOMITANTES (Márquese con un asterisco el o los medicamentos sospechosos)	22a. DOSIS DIARIA	22b. VÍA	22c. FECHAS DE INICIO	FINAL	22d. MOTIVO DE LA PRESCRIPCIÓN
23. DATOS IMPORTANTES DE LA HISTORIA CLÍNICA (ej. diagnósticos, alergias, embarazos, etc.)					

IV. INFORMACION SOBRE PROMOTOR E INVESTIGADOR

24a. NOMBRE Y DIRECCION DEL PROMOTOR		24b. NOMBRE Y DIRECCION DEL INVESTIGADOR	
24c. CODIGO DE LABORATORIO (Nº AEMPS)	25a. TIPO DE INFORME <input type="checkbox"/> INICIAL <input type="checkbox"/> SEGUIMIENTO	24c. TECNICO DEL PROMOTOR QUE INFORMA NOMBRE: TELEFONO: FIRMA:	
24e. FECHA DEL INFORME	24f. FECHA DE ENTRADA AEM	25b. SE ADJUNTA INFORME COMPLEMENTARIO	

INSTRUCCIONES GENERALES

1. Este formulario se utilizará solamente para comunicar las sospechas de reacciones adversas (RA) graves e inesperadas que ocurran con medicamentos en investigación.
2. Las sospechas de RA mortales o que entrañen riesgo vital (aquellas que de no haber mediado una intervención terapéutica inmediata hubieran supuesto la muerte del paciente) se comunicarán en el plazo máximo de 7 días naturales; si no se dispusiera de toda la información, ésta podrá completarse en el plazo adicional de 8 días. Las demás sospechas de RA graves e inesperadas se comunicarán en el plazo máximo de 15 días.
3. Cuando el espacio disponible sea insuficiente, se añadirá una hoja de información adicional, correctamente identificada con el nombre del promotor y el número asignado a la notificación. En dicha información podrá hacerse constar la evaluación de la causalidad realizada por el técnico que informa.

INSTRUCCIONES ESPECÍFICAS

Ø. El código de protocolo es el asignado por el promotor para identificar el ensayo. El número de notificación del promotor es el que éste utiliza para su archivo. Cuando se trate de información de seguimiento se utilizará el mismo número o bien, si se modifica, se indicará el número de la notificación inicial. Se dejará sin rellenar el espacio "Nº de notificación" que aparece sombreado.

2. La edad se pondrá en años, meses, semanas o días según convenga, pero siempre indicándolo. Si no se conoce con precisión la edad debe referirse, al menos, el grupo de edad al que pertenece (p. ej.: lactante, niño, adolescente, adulto, anciano).

7. Se describirá la RA en forma completa, indicando la fecha de finalización de la misma e incluyendo los resultados de las exploraciones complementarias o pruebas de laboratorio que se consideren de interés. A esta notificación podrán acompañarse cuantos informes se estimen convenientes para la adecuada interpretación del cuadro clínico sospechoso de ser una reacción adversa.

8-13. Las categorías no son mutuamente excluyentes. La asistencia en un Servicio de Urgencias de un Hospital inferior a 24 horas, no se considerará hospitalización.

14. Los medicamentos en investigación se identificarán a ser posible por su nombre genérico (DOE o DCI), indicando cuando esté disponible el nombre comercial, o en su defecto, por el nombre propuesto o código de laboratorio para el producto.

15. En caso de que la administración no sea diaria se intentará describirla con alguna de las siguientes posibilidades: cíclica, semanal, mensual, anual o número de veces que se ha utilizado (poniendo en este caso la dosis de cada toma, no la total).

17. Se hará constar el proceso patológico del paciente al que va destinado el producto en investigación, o bien “voluntario sano” en caso de tratarse de tal.

19. Se hará constar la duración del tratamiento hasta el inicio de la reacción adversa.

22. Se indicará explícitamente si no se han tomado fármacos concomitantes. En el caso de considerar sospechoso alguno o algunos de los fármacos concomitantes se marcarán con un asterisco (p.ej.: * AMOXICILINA). Se excluirán los medicamentos utilizados para tratar la reacción adversa.

ANEXOVII. FICHA TECNICA PREGABALINA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

LYRICA 25 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 25 mg de pregabalina. Excipientes: Cada cápsula dura también contiene 35 mg de lactosa monohidrato. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura. De color blanco, marcada con “Pfizer” en tinta negra en la tapa y “PGN 25” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Dolor neuropático

Lyrice está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia

Lyrice está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada

LYRICA está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas.

Dolor neuropático

El tratamiento con pregabalina se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7 días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días.

Epilepsia

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Trastorno de ansiedad generalizada

El rango de dosis es de 150 a 600 mg al día, dividiendo su administración en dos o tres tomas. Se debe reevaluar de forma periódica la necesidad del tratamiento.

El tratamiento con pregabalina se puede iniciar con una dosis de 150 mg al día. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar a 300 mg al día después de una semana. Tras una semana adicional, la dosis se puede incrementar a 450 mg al día. La dosis máxima que se puede alcanzar, después de una semana adicional, es de 600 mg al día.

Interrupción del tratamiento con pregabalina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con pregabalina se deberá hacer de forma gradual durante un periodo mínimo de 1 semana independientemente de la indicación (ver secciones 4.4 y 4.8).

Poblaciones especiales

Pacientes con alteración renal

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente por excreción renal como fármaco inalterado. Dado que el aclaramiento plasmático de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2), la reducción de la dosis en pacientes con la función renal alterada se deberá realizar de forma individualizada de acuerdo al aclaramiento de creatinina.

La pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (50 % del fármaco en 4 horas). En pacientes sometidos a hemodiálisis, se debe ajustar la dosis diaria de pregabalina según su función renal. Además de la dosis diaria, después de cada sesión de 4 horas de hemodiálisis se debe administrar de forma inmediata una dosis complementaria (véase Tabla 1).

Tabla 1. Ajuste de dosis de pregabalina de acuerdo a la función renal

Aclaramiento de creatinina (A_{cr}) (ml/min)	Dosis diaria total de pregabalina*		Posología
	Dosis inicial (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	
≥ 60	150	600	DVD o TVD
$\geq 30 - < 60$	75	300	DVD o TVD
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	UVD o DVD
< 15	25	75	UVD
Dosis complementarias tras la hemodiálisis (mg)			
	25	100	Dosis única [†]

TVD = Tres veces al día

DVD = Dos veces al día

UVD = Una vez al día

* La dosis diaria total (mg/día) se debe dividir en las tomas indicadas en la posología para obtener los mg/dosis adecuados

[†] La dosis complementaria es una única dosis adicional.

Uso en pacientes con alteración hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con la función hepática alterada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lyrica en niños menores de 12 años ni en adolescentes (de 12 a 17 años de edad). No hay datos disponibles.

Uso en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal (véase Pacientes con alteración renal).

Forma de administración

Lyrica se puede tomar con o sin alimentos. LYRICA se administra únicamente por vía oral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Pacientes diabéticos :

De acuerdo a la práctica clínica actual, ciertos pacientes diabéticos que ganen peso durante el tratamiento con pregabalina, pueden precisar un ajuste de los medicamentos hipoglucemiantes.

Reacciones de hipersensibilidad :

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de angioedema. Si aparecen síntomas de angioedema, como son tumefacción facial, perioral o de las vías respiratorias superiores, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con pregabalina.

Mareos, somnolencia, pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental :

El tratamiento con pregabalina se ha asociado a mareos y somnolencia, lo cual podría incrementar los casos de lesiones accidentales (caídas) en la población anciana. Asimismo se han notificado, durante el periodo post-comercialización, casos de pérdida de conocimiento, confusión y deterioro mental. Por tanto, se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta que se familiaricen con los potenciales efectos del medicamento.

Efectos relacionados con la visión :

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. En los ensayos clínicos en los que se llevaron a cabo pruebas oftalmológicas, la incidencia de disminución de la agudeza visual y alteración del campo visual fue mayor en pacientes tratados con pregabalina que en aquellos tratados con placebo; la incidencia de cambios fundoscópicos fue mayor en pacientes tratados con placebo (ver sección 5.1).

Durante el periodo post-comercialización también se han notificado reacciones adversas visuales incluyendo pérdida de visión, visión borrosa u otros cambios de agudeza visual, muchos de los cuales fueron transitorios. La suspensión del tratamiento con pregabalina puede resolver o mejorar estos síntomas visuales.

Insuficiencia renal :

Se han notificado casos de insuficiencia renal, de los cuales algunos revirtieron con la interrupción del tratamiento con pregabalina.

Retirada de la medicación antiepiléptica concomitante:

No hay datos suficientes que permitan suprimir la medicación antiepiléptica concomitante, tras alcanzar el control de las crisis con pregabalina en el tratamiento combinado, para lograr la monoterapia con pregabalina.

Síntomas de retirada :

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado los siguientes acontecimientos: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, nerviosismo, depresión, dolor,

convulsiones, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Durante el tratamiento con pregabalina, o al poco tiempo de interrumpir el tratamiento con pregabalina, pueden aparecer convulsiones, incluyendo estatus epiléptico y convulsiones de tipo gran mal.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

Insuficiencia cardíaca congestiva Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva en algunos pacientes en tratamiento con pregabalina. Estas reacciones se observan sobre todo en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) con función cardiovascular comprometida y tratados con pregabalina en la indicación de tratamiento del dolor neuropático. Pregabalina debe utilizarse con precaución en este tipo de pacientes. Estas reacciones pueden revertir tras la suspensión del tratamiento.

Tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal:

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia. Esto puede atribuirse a un efecto aditivo debido a los medicamentos concomitantes (ej. agentes antiespasmódicos) necesarios para esta patología. Este hecho debe tenerse en cuenta cuando se prescriba pregabalina en estos casos.

Pensamientos y comportamientos suicidas :

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con pregabalina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior:

Durante el periodo post-comercialización se han notificado casos relacionados con la disminución de la funcionalidad del tracto gastrointestinal inferior (ej. obstrucción intestinal, íleo paralítico, estreñimiento) al administrarse pregabalina conjuntamente con medicamentos con potencial para producir

estreñimiento, como los analgésicos opioides. En caso de que se vayan a administrar en combinación pregabalina y opioides, debe considerarse la utilización de medidas para evitar el estreñimiento (especialmente en mujeres y pacientes de edad avanzada).

Potencial de abuso :

Se han notificado casos de abuso. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, y los pacientes han de ser monitorizados para detectar síntomas de abuso con pregabalina.

Encefalopatía:

Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía.

Intolerancia a la lactosa :

Lyrca contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dado que la pregabalina se excreta principalmente inalterada en orina, experimenta un metabolismo insignificante en humanos (<2% de la dosis recuperada en orina en forma de metabolitos), no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible a las mismas.

Estudios in vivo y análisis farmacocinético de la población En consecuencia, en los estudios in vivo, no se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes desde el punto de vista clínico entre pregabalina y fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, lorazepam, oxicodona o etanol. El análisis farmacocinético de la población indicó que los antidiabéticos orales, diuréticos, insulina, fenobarbital, tiagabina y topiramato, no presentaban un efecto clínicamente importante sobre el aclaramiento de pregabalina.

Anticonceptivos orales, noretisterona y/o etinilestradiol La administración de pregabalina junto con anticonceptivos orales como noretisterona y/o etinilestradiol, no influye en la farmacocinética en el estado de equilibrio de ninguna de estas sustancias.

Etanol, lorazepam, oxicodona La pregabalina puede potenciar los efectos del etanol y del lorazepam. En ensayos clínicos controlados, dosis múltiples orales de pregabalina administrada junto con oxicodona, lorazepam o etanol no produjeron efectos clínicamente relevantes sobre la respiración. Durante la experiencia post-comercialización se han notificado casos de insuficiencia

respiratoria y coma en pacientes en tratamiento con pregabalina y otros medicamentos depresores del SNC. Pregabalina parece tener un efecto aditivo en la alteración de la función cognitiva y motora causada por oxicodona.

Interacciones y pacientes de edad avanzada No se realizaron estudios farmacodinámicos específicos de interacción en voluntarios de edad avanzada. Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/ Anticoncepción en hombre y mujeres Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz, al desconocerse el riesgo potencial en la reproducción humana.

Embarazo: No existen datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos.

Lyrica no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto).

Lactancia : Se desconoce si pregabalina se excreta en la leche materna humana; sin embargo, está presente en la leche de las ratas. Por lo tanto, no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con pregabalina.

Fertilidad : No hay datos clínicos sobre el efecto de pregabalina sobre la fertilidad de la mujer.

En un ensayo clínico realizado para evaluar el efecto de pregabalina sobre la movilidad de los espermatozoides se expuso a varones sanos a dosis de pregabalina de 600mg/día. Después de 3 meses de tratamiento, no se observaron efectos sobre la movilidad de los espermatozoides.

Un estudio de fertilidad realizado en ratas hembras ha mostrado efectos adversos sobre la reproducción. Estudios de fertilidad en ratas macho han mostrado efectos adversos sobre la reproducción y sobre el desarrollo. La relevancia clínica de estos hallazgos, se desconoce (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lyrica sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Lyrica puede causar mareos y somnolencia por lo que puede afectar la capacidad de conducir o para utilizar máquinas. Se aconseja a los pacientes que no conduzcan, manejen maquinaria pesada o realicen otras actividades potencialmente peligrosas hasta que se sepa si este medicamento afecta su capacidad para realizar estas actividades.

4.8 Reacciones adversas

El programa clínico de pregabalina incluyó a más de 8.900 pacientes que fueron expuestos a pregabalina, de los que más de 5.600 participaron en ensayos doble ciego controlados con placebo. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron mareos y somnolencia. Generalmente, las reacciones adversas fueron de intensidad de leve a moderada. En todos los estudios controlados, la tasa de abandono a causa de reacciones adversas fue del 12% para pacientes que estaban recibiendo pregabalina y del 5% para pacientes que recibieron placebo. Las reacciones adversas que con más frecuencia dieron lugar a una interrupción del tratamiento en los grupos tratados con pregabalina fueron mareos y somnolencia.

En la tabla siguiente se relacionan todas las reacciones adversas, que tuvieron lugar con una incidencia superior a la detectada con placebo y en más de un paciente, ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $\leq 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\leq 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$); muy raras ($\leq 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)].

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente y/o con la medicación que se administra al mismo tiempo.

En el tratamiento del dolor neuropático central debido a lesión de la médula espinal se incrementó la incidencia de reacciones adversas en general, reacciones adversas a nivel del SNC y especialmente somnolencia (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas adicionales notificadas durante la experiencia post-comercialización se incluyen en la siguiente tabla como "Frecuencia no conocida" y en cursiva.

Órganos y sistemas	Reacciones adversas del fármaco
Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Nasofaringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Raras	Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	<i>Hipersensibilidad, angioedema, reacción alérgica</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Aumento del apetito
Poco frecuentes	Anorexia, hipoglucemia
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Estado de ánimo eufórico, confusión, irritabilidad, líbido disminuida, desorientación, insomnio
Poco frecuentes	Alucinaciones, crisis de angustia, inquietud, agitación, depresión, estado de ánimo depresivo, cambios del estado de ánimo, despersonalización, dificultad de expresión, sueños anormales, líbido aumentada, anorgasmia, apatía
Raras	Desinhibición, estado de ánimo elevado
Frecuencia no conocida	<i>Agresión</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Mareos, somnolencia
Frecuentes	Ataxia, coordinación anormal, temblor, disartria, alteración de la memoria, alteración de la atención, parestesia, sedación, alteración del equilibrio, letargo, cefalea
Poco frecuentes	Síncope, estupor, mioclono, hiperactividad psicomotora, ageusia, discinesia, mareo postural, temblor de intención, nistagmo, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hiporreflexia, hipoestesia, amnesia, hiperestesia, sensación de ardor
Raras	Hipocinesia, parosmia, disgrafía
Frecuencia no conocida	<i>Pérdida de conciencia, daño mental progresivo, convulsiones, malestar general</i>
Trastornos oculares	
Frecuentes	Visión borrosa, diplopía
Poco frecuentes	Alteración de la visión, hinchazón ocular, defecto del campo visual, agudeza visual disminuida, dolor ocular, astenopía, ojo seco, aumento del lagrimeo
Raras	Pérdida de la visión periférica, oscilopsia, alteración visual de la percepción de profundidad, fotopsia, irritación ocular, midriasis, estrabismo, brillo visual
Frecuencia no conocida	<i>Perdida de la visión, queratitis</i>
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Poco frecuentes	Hiperacusia
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	Taquicardia, bloqueo auriculoventricular de primer grado
Raras	Taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal
Frecuencia no conocida	<i>Insuficiencia cardíaca congestiva, prolongación del intervalo QT</i>
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Rubefacción, sofocos, hipotensión, hipertensión
Raras	Frialdad periférica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Disnea, sequedad nasal

En algunos pacientes se han observado síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento con pregabalina tanto a corto como a largo plazo. Se han mencionado las siguientes reacciones: insomnio, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, diarrea, síndrome gripal, convulsiones, nerviosismo, depresión, dolor, hiperhidrosis y mareos. Se debe informar al paciente sobre esto al inicio del tratamiento.

Con respecto a la interrupción del tratamiento de pregabalina a largo plazo no hay datos sobre la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada en relación a la duración del tratamiento y a la dosis de pregabalina.

4.9 Sobredosis

En sobredosis de hasta 15 g, no se comunicaron reacciones adversas no esperadas.

Durante la experiencia post-comercialización, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia cuando se produjo una sobredosis por pregabalina, incluyeron somnolencia, estado de confusión, agitación e inquietud.

El tratamiento de la sobredosis de pregabalina debe incluir medidas generales de soporte y puede incluir hemodiálisis si fuese necesario (ver sección 4.2 Tabla 1).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos, otros antiepilépticos; código ATC: N03AX16

El principio activo, pregabalina, es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (ácido (S)-3- (aminometil)-5-metilhexanoico).

Mecanismo de acción

La pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2-d$) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central, desplazando potencialmente a [3H]-gabapentina.

Experiencia clínica Dolor neuropático

Se ha demostrado la eficacia en ensayos clínicos en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y lesión de la médula espinal. No se ha estudiado la eficacia en otros modelos de dolor neuropático.

La pregabalina se ha estudiado en 10 ensayos clínicos controlados con una

duración de hasta 13 semanas y dos administraciones al día (DVD) y con una duración de hasta 8 semanas y tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

En ensayos clínicos de hasta 12 semanas de duración para dolor neuropático periférico y central, se observó una reducción del dolor a la primera semana de tratamiento y se mantuvo a lo largo del período de tratamiento.

En ensayos clínicos controlados para dolor neuropático periférico, el 35% de los pacientes tratados con pregabalina y el 18% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría de un 50% en la escala de dolor. En el caso de los pacientes que no experimentaron somnolencia, dicha mejoría se observó en un 33% de los pacientes tratados con pregabalina y en un 18% de los pacientes con placebo. En el caso de los pacientes que experimentaron somnolencia, los porcentajes de respondedores fueron del 48% para pregabalina y 16% para placebo.

En el ensayo clínico controlado para dolor neuropático central, el 22% de los pacientes tratados con pregabalina y el 7% de los pacientes con placebo experimentaron una mejoría del 50% en la escala de dolor.

Epilepsia

Tratamiento complementario

La pregabalina se ha estudiado en 3 ensayos clínicos controlados con una duración de hasta 12 semanas tanto con dos como con tres administraciones al día (TVD). En términos generales, los perfiles de seguridad y eficacia para los regímenes posológicos de dos y tres veces al día fueron similares.

Se observó una reducción en la frecuencia de las crisis a la primera semana de tratamiento. Monoterapia (pacientes recientemente diagnosticados)

Pregabalina se ha estudiado en 1 ensayo clínico controlado de 56 semanas de duración administrada dos veces al día (BID). Pregabalina no demostró inferioridad frente a lamotrigina en base a la variable de estar libre de crisis durante 6 meses. Pregabalina y lamotrigina tuvieron perfiles de seguridad similares y buena tolerabilidad.

Trastorno de ansiedad generalizada

La pregabalina se ha estudiado en 6 ensayos controlados de 4-6 semanas de duración, un estudio en pacientes de edad avanzada de 8 semanas de duración y un estudio a largo plazo de prevención de recaídas con una fase doble ciego de prevención de recaídas de 6 meses de duración.

En la primera semana se observó un alivio de los síntomas del TAG como se reflejó en la Escala de Valoración de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A).

En los ensayos clínicos controlados (4-8 semanas de duración) el 52% de los pacientes tratados con pregabalina y el 38% de los que recibieron placebo mejoraron la puntuación total de la HAM-A en al menos un 50% desde la visita basal hasta la finalización del estudio.

En ensayos clínicos controlados, una mayor proporción de pacientes tratados con pregabalina, en comparación con aquellos tratados con placebo, notificó visión borrosa que en la mayoría de los casos se resolvió al continuar con el tratamiento. Se realizaron pruebas oftalmológicas (incluyendo pruebas de agudeza visual, pruebas de campo visual y examen fundoscópico en pupila dilatada) a más de 3.600 pacientes como parte de los ensayos clínicos controlados. La agudeza visual se redujo en un 6,5% en los pacientes tratados con pregabalina frente al 4,8 % en los pacientes tratados con placebo. Se detectaron alteraciones del campo visual en el 12,4 % de los pacientes tratados con pregabalina frente al 11,7% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron cambios fundoscópicos en el 1,7% de los pacientes tratados con pregabalina frente al 2,1% de los pacientes tratados con placebo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de pregabalina en el estado estacionario son similares en voluntarios sanos, pacientes con epilepsia recibiendo fármacos antiepilépticos y pacientes con dolor crónico.

Absorción:

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas una hora tras la administración tanto de dosis única como de dosis múltiples. La biodisponibilidad oral de pregabalina se estima que es ³90% y es independiente de la dosis. Tras la administración repetida, el estado estacionario se alcanza en las 24 a 48 horas posteriores. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, produciéndose un descenso en la C_{max} de aproximadamente un 25-30% y un retraso en el t_{max} de aproximadamente 2,5 horas. Sin embargo, la administración de pregabalina junto con alimentos no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre el grado de absorción de pregabalina.

Distribución:

En estudios preclínicos, se ha visto que la pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica en ratones, ratas y monos. Se ha visto que la pregabalina atraviesa la placenta en ratas y está presente en la leche de ratas lactantes. En humanos, el volumen de distribución aparente de la pregabalina tras la administración oral es de aproximadamente 0,56 l/kg. La pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas.

Biotransformación:

La pregabalina sufre un metabolismo insignificante en humanos. Tras una

dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radioactividad recuperada en orina procedía de pregabalina inalterada. El derivado N-metilado de pregabalina, metabolito principal de ésta encontrado en orina, representó el 0,9% de la dosis. En estudios preclínicos, no hubo indicios de racemización del S-enantiómero de pregabalina al R-enantiómero.

Eliminación:

La pregabalina se elimina del sistema circulatorio principalmente mediante excreción renal como fármaco inalterado. La semivida media de eliminación de pregabalina es de 6,3 horas. El aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal de pregabalina son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2 Alteración renal). Es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o en hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

Linealidad / no linealidad:

La farmacocinética de pregabalina es lineal en el rango de dosis diaria recomendada. La variabilidad farmacocinética interindividual de pregabalina es baja (<20%). La farmacocinética de dosis múltiples es predecible a partir de los datos obtenidos con dosis única. Por tanto, no es necesario llevar una monitorización rutinaria de las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Farmacocinética en grupos especiales de pacientes Sexo

Los ensayos clínicos indican que el sexo no tiene influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Alteración renal

El aclaramiento de pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina. Además, la pregabalina se elimina del plasma de forma eficaz mediante hemodiálisis (tras una sesión de hemodiálisis de 4 horas, las concentraciones plasmáticas de pregabalina se reducen aproximadamente al 50%). Dado que la eliminación por vía renal es la principal vía de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal es necesaria una reducción de la dosis y una dosis complementaria tras la hemodiálisis (ver sección 4.2 Tabla 1).

Alteración hepática

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética específicos en pacientes con la función hepática alterada. Puesto que la pregabalina no sufre un metabolismo significativo y se excreta mayoritariamente como fármaco inalterado en orina, no es previsible que una alteración de la función hepática altere de forma significativa las concentraciones plasmáticas de pregabalina.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad)

El aclaramiento de pregabalina tiende a disminuir al aumentar la edad. Este

descenso en el aclaramiento de pregabalina oral está en relación con el descenso del aclaramiento de creatinina asociado con el aumento de la edad. Podría requerirse una reducción de la dosis de pregabalina en pacientes que tengan la función renal alterada debido a la edad (ver sección 4.2 Tabla 1).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad en animales, la pregabalina fue bien tolerada a dosis clínicamente relevantes. En estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas y monos se observaron efectos en el SNC, incluyendo hipoactividad, hiperactividad y ataxia. Se observó un aumento en la incidencia de atrofia retiniana, observada frecuentemente en ratas albinas ancianas, tras la exposición a largo plazo de pregabalina a exposiciones ≥ 5 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada.

La pregabalina no fue teratógena ni en ratones ni en ratas ni en conejos. Sólo hubo toxicidad fetal en ratas y conejos a exposiciones lo suficientemente por encima de la exposición en humanos. En estudios de toxicidad prenatal/postnatal, la pregabalina indujo toxicidad en el desarrollo de las crías en ratas a exposiciones >2 veces la exposición máxima recomendada en el hombre.

Únicamente se observaron efectos adversos sobre la fertilidad en ratas macho y hembra a exposiciones por encima de la dosis terapéutica. Los efectos adversos sobre los órganos reproductores masculinos y sobre el esperma fueron de carácter reversible y únicamente se produjeron a exposiciones suficientemente por encima de la dosis terapéutica, o cuando estaban asociados con procesos degenerativos espontáneos de los órganos reproductores masculinos en ratas macho. Por tanto, los efectos fueron considerados de pequeña o nula relevancia clínica.

La pregabalina no es genotóxica de acuerdo a los resultados del conjunto de análisis in vitro e in vivo.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogenicidad a dos años con pregabalina en ratas y ratones. No se observaron tumores en ratas a exposiciones de hasta 24 veces la exposición media en humanos a la dosis clínica máxima recomendada de 600 mg/día. En ratones, a exposiciones similares a la exposición media en humanos, no se detectó aumento en la incidencia de tumores, pero a exposiciones más altas se observó un incremento en la incidencia de hemangiosarcoma. El mecanismo no genotóxico de la formación de tumores inducidos por pregabalina en ratones implica cambios en las plaquetas y una proliferación asociada de células endoteliales. Estos cambios en las plaquetas no estuvieron presentes ni en ratas ni en humanos de acuerdo a los datos clínicos obtenidos a corto y limitado largo plazo. No hay evidencias que sugieran un riesgo relacionado en el hombre.

En ratas jóvenes los tipos de toxicidad no difieren cualitativamente de los

observados en las ratas adultas. Sin embargo, las ratas jóvenes son más sensibles. A las exposiciones terapéuticas, hubo evidencias de signos clínicos en el SNC de hiperactividad y bruxismo y algunos cambios en el crecimiento (inhibición pasajera de la ganancia de peso). Se observaron efectos sobre el ciclo estral a 5 veces la exposición terapéutica humana.

Se observó una respuesta reducida al sobresalto acústico en ratas jóvenes 1-2 semanas después de una exposición >2 veces a la terapéutica humana. Este efecto no se volvió a observar nueve semanas después de la exposición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula: Lactosa monohidrato Almidón de maíz Talco

Cubierta de la cápsula: Gelatina Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio Sílice coloidal anhidra Agua purificada

Tinta de impresión: Laca Shellac Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blisters de PVC/Aluminio conteniendo 14, 21, 56, 84, 100 ó 112 (2 x 56) cápsulas duras. 100 x 1 cápsulas duras en blisters precortados unidos de PVC/Aluminio. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent

CT13 9NJ Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/04/279/001-005 EU/1/04/279/026 EU/1/04/279/036

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06 de julio de 2004 Fecha de la última revalidación: 06 de julio de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO VIII. BECA Y PROYECTO FINANCIADO



III. OTRAS DISPOSICIONES

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

14036 Orden SAS/2377/2010, de 7 de septiembre, por la que se establece la convocatoria para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente.

La importancia de generar conocimiento sobre el uso de medicamentos relevantes para el Sistema Nacional de Salud, de carácter complementario al que generan las compañías farmacéuticas propietarias de los productos, en especial los estudios comparativos en condiciones reales de uso, es una de las líneas con un gran interés, por parte del Ministerio de Sanidad y Política Social.

Los estudios de utilización de medicamentos son también pieza clave dentro del SNS ya que estudian la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en una sociedad, y las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes. Estos estudios son la principal herramienta para detectar la mala utilización, identificar los factores responsables, diseñar intervenciones efectivas de mejora, y evaluar los logros de esas intervenciones.

Por otra parte existen enfermedades que tienen una baja prevalencia en la población y por tanto son consideradas enfermedades raras. Debido a ello, la investigación de nuevos medicamentos o la realización de estudios con medicamentos ya autorizados destinados a este tipo de patologías tienen poco interés comercial. El Ministerio de Sanidad y Política Social desea incrementar el conocimiento de este tipo de patologías.

Las nuevas terapias son un sector emergente dentro del campo de la biomedicina. Estas terapias darán un nuevo enfoque a la salud pública, mejorarán la calidad de vida de los pacientes y cambiarán la práctica asistencial en este ámbito. Existe interés en facilitar y mejorar el acceso a las terapias avanzadas incrementando e incentivando los proyectos de traslación y el desarrollo de este novedoso campo de la medicina sin dejar de prestar atención especial a los temas relacionados con su bioseguridad.

En este sentido, el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud en su reunión del día 10 de febrero de 2010, dentro de las políticas de cohesión para 2010 incluidas en la disposición adicional sexta de la ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, aprobó la promoción de ensayos clínicos independientes no comerciales con medicamentos, encomendando dicha acción a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Esta norma se ajusta a las determinaciones establecidas en la Ley 38/2003, de 17 de noviembre, General de Subvenciones, y en su Reglamento, aprobado por Real Decreto 887/2006, de 21 de julio.

Adicionalmente, las actuaciones financiadas conforme a estas bases, contemplarán el principio de igualdad y la perspectiva de género, principios que establece la Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres.

Esta orden se dicta de conformidad con lo previsto en la Orden SAS/2039/2009, de 20 de julio, por la que se establecen las bases reguladoras de la concesión de ayudas para el fomento de la traslación, avances de la investigación y dinamización del entorno del Sistema nacional de Salud, en adelante orden de bases.

En su virtud, dispongo:

Primero. *Objeto.*—El objeto de la presente orden es regular la convocatoria, en régimen de concurrencia competitiva, correspondiente a 2010, de la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente.

Segundo. *Objetivo y áreas temáticas prioritarias.*—El objetivo de esta convocatoria es fomentar la investigación clínica con medicamentos de uso humano, mediante la financiación

Estudio de los efectos de la pregabalina en el control del dolor postoperatorio tras histerectomía abdominal

S. Gil Trujillo

IX. Anexos

ANEXO I LISTADO DEFINITIVO DE PROYECTOS FINANCIABLES

CODIGO	PROYECTO	SOLICITANTE	CANTIDAD
EC10-005	Evaluación de la eficacia de una herramienta de ayuda para la toma de decisiones ("ELECCIÓN DE ESTATINAS") para personas con diabetes tipo 2	Fundación canaria de investigación y salud	34.590,00
EC10-008	Quimiohipertermia intraperitoneal cerrada con paclitaxel en el tratamiento de la carcinomatosis ovárica.	Servicio de Salud de Castilla La Mancha	22.547,00
EC10-010	Estudio de los efectos de pregabalina en el control del dolor postoperatorio en anestesia general iv, inhalatoria y combinada tras histerectomía abdominal.	Servicio de Salud de Castilla La Mancha	9.800,00
EC10-011	Prevención del retardo de cicatrización de la herida quirúrgica en artroplastia total de cadera mediante la administración sistémica de zinc	Servicio de Salud de Castilla La Mancha	14.170,96
EC10-014	Ensayo clínico multicéntrico fase iv: corticoides para el empiema y el derrame pleural paraneumónico en niños	Empresa pública Hospital del Norte- Hospital Infanta Sofía	50.255,00
EC10-017	Eficacia y seguridad de la reversion con Sugammadex (Bridion) del bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio en pediatría	Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia	74.050,00
EC10-019	Ensayo clínico en fase I/II de utilización de membrana amniótica para la epitelización de grandes heridas.	Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia	150.000,00
EC10-020	Citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertermica intraoperatoria (hipec) versus citorreducción aislada en carcinomatosis peritoneal por carcinoma de ovario, trompa de falopio o carcinoma peritoneal primario (de reciente diagnóstico o recidiva). ensayo clínico	Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia	64.000,00
EC10-023	Ensayo clínico en fase I/II de utilización de las células madre de médula ósea autólogas en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica. fase de ampliación II.	Fundación para la formación e investigación sanitarias de la región de Murcia	450.000,00
EC10-024	Ensayo clínico multicéntrico fase III, randomizado comparando 6 ciclos de régimen FAC (fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida) con 4 ciclos de régimen FAC seguido de 8 administraciones de Taxol [®] semanal en régimen secuencial, como tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama operado y sin afectación axilar. Estudio de los factores moleculares predictivos de respuesta a paclitaxel	GEICAM	150.000,00
EC10-026	Evaluación del efecto de la gammaglobulina intravenosa sobre el éxito gestacional en parejas con fallo de implantación recurrente con expansión de células natural killer	Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón	80.000,00

1

ANEXO IX. AUTORIZACION DEL AEMPS

7. Mar. 2012 12:47

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº3510 P. 2/3



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Referencia: MUH/AEC

Fecha: 02/03/2012

RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº EudraCT 2010-024538-51

DESTINATARIO: Hospital General de Ciudad Real
Dra. Silvia Gil Trujillo, Anestesiología
Diego de Mazarlegos, 3 esc2 2A
13005 Ciudad Real
España

Vista la solicitud formulada por **Hospital General de Ciudad Real** para la realización del ensayo clínico número EudraCT **2010-024538-51** titulado "**Estudio de los efectos de pregabalina en el control del dolor postoperatorio en anestesia general IV, inhalatoria y combinada tras histerectomía abdominal (incluye la versión 2 de 15/02/2012)**", código de protocolo del promotor **ssgt05**, cuyo promotor es **Hospital General de Ciudad Real** se emite resolución a tenor de los siguientes

ANTECEDENTES DE HECHO

PRIMERO: Con fecha 19/12/2011 presenta solicitud de autorización de ensayo clínico.

SEGUNDO: Con fecha 07/02/2012 se han solicitado aclaraciones que han sido respondidas de forma satisfactoria con fecha 20/02/2012.

A estos antecedentes de hecho les son de aplicación los siguientes:

FUNDAMENTOS DE DERECHO:

Único. Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables,

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

7. Mar. 2012 12:47

AEMPS SGMUH AREA ENS CLINICOS

Nº3510 P. 3/3



DIRECCION DE LA
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el Artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- **AUTORIZAR** la realización de este ensayo clínico número EudraCT 2010-024538-51,

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D^a. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD
Agencia española de
Medicamentos y Productos
Sanitarios

ANEXO X. TASAS



CENTRO GESTOR
AGENCIA ESPAÑOLA
DE MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

TASA Prestación de servicios y realización
de actividades en materia de medicamentos y
productos sanitarios

CÓDIGO 61015

Modelo
791

Ejercicio: _____

791605312336 1

Espacio reservado para la etiqueta identificativa del sujeto pasivo. Si no dispone de etiquetas, consigne los datos que se solicitan en las líneas inferiores.

Identificación

N.I.F. 5677091 R Apellidos y nombre a razón social GIL TRUJILLO SILVIA

Calle/Paseo/Avda. Nombre de la vía pública Calle DUCO DE HAZARIEGOS Número 3 Ext. 2 Pta. Puerta A Teléfono 65422658

Municipio CIUDAD REAL Provincia CIUDAD REAL Código Postal 13010

Autologización

N.º DE REGISTRO DE LABORATORIO/EMPRESA _____

IDENTIFICACIÓN DE LA ACTUACIÓN O SERVICIO QUE SE SOLICITA

TIPO (1)	EXTENSIÓN DE LÍNEA (2)	PORCENTAJE DE EXTENSIÓN (3)	MEDICAMENTO / PRODUCTO SANITARIO	Nº. REGISTRO	IMPORTE TASA EUROS
5.02					109 E

(1) Los tipos de actuación y los importes son los establecidos en el art. 111, Título X, de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, según redacción vigente. TOTAL IMPORTE EUROS 109 E

(2) Marcar con una cruz en el caso de que se trate de una extensión de línea. La cuantía de la tasa de las extensiones de línea será del 70% de la primera autorización del medicamento. Ver definición de extensión de línea en el artículo 111.2 de la ley 29/2006.

(3) Indicar, en su caso, el porcentaje de exención (95 o 100%) en el caso de que proceda alguna de las exenciones totales o parciales del artículo 109 de la ley 29/2006.

INGRESO COMPLEMENTARIO DEL ACREDITADO MEDIANTE EL JUSTIFICANTE NÚMERO: _____
PRESENTADO ANTE LA AEM CON FECHA ____/____/____
(SE ACOMPAÑA FOTOCOPIA DE DICHO DOCUMENTO)

DECLARANTE

C. Real a 12 de Diciembre de 2011

Firma: 

INGRESO

Ingreso efectuado a favor del Tesoro Público, cuenta restringida de la A.E.A.T. para la recaudación de TASAS

Importe Euros: 1 109

Forma de pago: En efectivo E.C. Adeuado en cuenta

Código cuenta cliente (CCC)

Entidad Oficina DC Núm. de cuenta

Este documento no será válido sin la certificación médica o, en su defecto, firma autorizada

0049 0947 12/12/2011 109,00 EURO * INGRESO 0,900 OFF

Banco Santander, S.A.
12 DIC. 2011
0049-0947 - Av. Reyes Católicos, 9
CIUDAD REAL

