

UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“EFICACIA DE PREGABALINA VERSUS KETOROLACO IV COMO ANALGESIA PREVENTIVA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMÍA TOTAL ABDOMINAL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMyM TOLUCA”

HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMyM

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

**M.C. NADIA IVONNE CRUZ ESCOBAR**

DIRECTOR DE TESIS:

**E. EN ANESTESIOLOGÍA JUAN CARLOS SANCHEZ MEJIA**

REVISORES:

**TOLUCA DE LERDO, ESTADO DE MEXICO 2020.**

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el uso de pregabalina 75mg VO versus ketorolaco 30mg IV como analgesia preventiva en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

**Material y métodos:** Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, con 58 pacientes divididos en 2 grupos: Grupo A (Pregabalina 75mg VO). Grupo B (Ketorolaco 30mg IV)- La evaluación del dolor se basó en la escala EVA y administración de dosis de rescate. Los controles se realizaron en la UCPA al ingreso, a la primera, segunda y tercera hora, así como al egreso. Se registraron efectos adversos.

**Resultados:** La analgesia preventiva con Pregabalina en una sola dosis de 75mg VO, previa al evento quirúrgico, no mostro significancia estadística comparándolo con la administración de Ketorolaco 30mg IV, con un valor de  $p=0.16$ . Los resultados analgésicos en la UCPA no fueron estadísticamente significativos, salvo a la hora de estancia, con un valor de  $p= 0.002$ , donde las pacientes del grupo A presentaron puntuaciones más bajas en la escala EVA. El Grupo A registró una menor necesidad de la administración de dosis de rescate, con un valor de  $p=0.13$ , no significativa. Los efectos adversos en el período perioperatorio aparecieron en un 58% de las pacientes tratados con Pregabalina, en el grupo B únicamente 6% los presentó, siendo un punto estadísticamente significativo con un valor de  $p<0.001$ .

**Conclusiones:** La analgesia preventiva permitirá mejorar el dolor post quirúrgico, siempre buscando los mejores resultados con los menores efectos adversos. La administración de una dosis de Pregabalina 75mg VO, mejora las puntuaciones del dolor a la hora de estancia en la UCPA. La incidencia de efectos adversos fue mayormente asociada a la Pregabalina-

**Palabras clave:** analgesia preventiva, dolor post quirúrgico, pregabalina, ketorolaco.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the use of pregabalin 75mg PO versus ketorolac 30mg IV as preventive analgesia in patients undergoing total abdominal hysterectomy at the Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

**Material and methods:** It was a randomized clinical trial, with 58 patients divided into 2 groups: Group A (Pregabalin 75mg PO). Group B (Ketorolac 30mg IV) - Pain assessment was based on the VAS scale and administration of rescue doses. Controls were carried out in the PACU upon admission, at the first, second and third hours, as well as at discharge. Adverse effects were recorded

**Results:** Preventive analgesia with Pregabalin in a single dose of 75mg PO, prior to the surgical event, did not show statistical significance when compared with the administration of Ketorolac 30mg IV, with a value of  $p = 0.16$ . The analgesic results in the PACU were not statistically significant, except at the time of stay, with a value of  $p = 0.002$ , where the patients in group A presented lower scores on the VAS scale. Group A registered a lower need for the administration of rescue doses, with a value of  $p = 0.13$ , not significant. Adverse effects in the perioperative period appeared in 58% of the patients treated with Pregabalin, in group B only 6% presented them, being a statistically significant point with a value of  $p < 0.001$ .

**Conclusions:** Preventive analgesia will improve post-surgical pain, always seeking the best results with the fewest adverse effects. The administration of a dose of Pregabalin 75mg PO improves pain scores at the time of stay in the PACU. The incidence of adverse effects was mostly associated with Pregabalin.

**Key words:** preventive analgesia, post-surgical pain, pregabalin, ketorolac.

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>2</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>HIPOTESIS .....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>17</b>
<b>OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....</b>	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE SELECCIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>PROCEDIMIENTO .....</b>	<b>23</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....</b>	<b>24</b>
<b>IMPLICACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>24</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>35</b>

## INTRODUCCIÓN

El dolor postoperatorio es un tipo de dolor agudo, de gran repercusión en el área de la salud, pues afecta tanto a los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente como a la familia que sufre junto al mismo. Asimismo se ven afectados los médicos tratantes y el personal de enfermería, que debe ajustar las indicaciones médicas para su tratamiento.

La incidencia de dolor postoperatorio en mayor o menor magnitud ocurre en el 100% de los pacientes (no existe la cirugía que no duela nada). De ahí la importancia de comprender que el dolor postoperatorio no es un problema minúsculo y es parte de nuestra responsabilidad como médicos; su tratamiento adecuado proporciona importantes beneficios que conducen a la mejoría del pronóstico y a la disminución de la morbilidad y mortalidad.

La intervención quirúrgica determina dos tipos de dolor: uno extremadamente violento debido a las manipulaciones en la operación, que es el dolor intraoperatorio, y el postoperatorio, que es posterior al acto quirúrgico, fomentado por las lesiones y producido por el estímulo ejercido sobre los receptores periféricos.

Sin embargo, el dolor agudo no tiene una función biológica, se trata de un dolor provocado cuyo control inadecuado conduce a reacciones fisiopatológicas y psicológicas anormales causantes de complicaciones no infrecuentes.

Diferentes autores han propuesto que previniendo el Estímulo doloroso con la administración de un analgésico preoperatoriamente puede prevenirse o reducir el dolor postoperatorio. La profilaxis exitosa puede proporcionar efecto residual anestésico e inhibición del estímulo nocivo lo cual puede minimizar la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central.

Otros autores han sugerido la administración preoperatoria simultánea de diferentes analgésicos de larga duración, lo que permitiría el uso mínimo de la droga por tanto reduce los efectos colaterales.

## ANTECEDENTES

**Analgesia preventiva (AP):** 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. Sin embargo, la analgesia se mantiene durante el intra y postoperatorio.

La analgesia preventiva fue planteada por Woolf en 1983, quien mostró en estudios experimentales, evidencias de la hipersensibilización de componentes centrales en el dolor post operatorio (DPO). Posteriormente otros estudios demostraron que la aplicación de técnicas antinociceptivas antes de la agresión resultaba eficiente en la reducción de la sensibilización central cuando se compararon con la aplicación de estas después de la daño.

En 1998, Grass observó hallazgos inconcordantes entre los estudios, sin encontrar beneficios clínicos con cualquiera de los tipos de AP; la administración preventiva de opioides neuroaxiales, solos o con ketamina, era lo único que parecía ofrecer ventajas clínicamente significativas sobre su administración postincisional. Pasqualucci analizó 11 estudios, de los que 4 parecían confirmar la validez de la AP, mientras que otros 4 estudios la negaban.

En 1999, Niv et al analizaron diversos estudios que no consiguieron evidenciar ninguna diferencia clínica entre la analgesia preincisional y postincisional, aunque algunos mostraban una moderada mejoría con la analgesia preincisional, con lo que no había efectividad evidente de la AP.

Kehlet evaluó más de 40 estudios clínicos controlados que compararon la administración preincisional frente a postincisional de dosis idénticas de diversos grupos de fármacos; la mayoría de sus resultados fueron negativos y concluyó que los escasos efectos positivos de la AP no conllevaban implicaciones clínicas importantes.

Schmid Et. al. afirmaron que los resultados de los estudios que evaluaban la efectividad de la AP son prometedores, mientras que el papel de la ketamina en el tratamiento del dolor postoperatorio continúa siendo controvertido.

Desde el año 2000 hasta la actualidad, los estudios clínicos sobre AP se han evaluado mediante tres revisiones sistemáticas. Dos de ellas (Moiniche et al<sup>13</sup>, 80 estudios entre 1983 hasta 2000, Dahl Et. al., 30 estudios entre 2001 y 2004) concluyeron que el momento de la administración de la analgesia no influía en la calidad de la analgesia postoperatoria, por lo que la AP no era superior a la analgesia postincisional, o al menos los estudios ofrecían resultados dispares. Por el contrario, un reciente metaanálisis realizado por Ong et al analizó 66 estudios aleatorizados y controlados que incluían a 3.261 pacientes (con diversos tipos de analgesia) y en los que se valoraban: dolor postoperatorio durante las primeras 24-48 h tras la cirugía, requerimientos suplementarios de analgesia y tiempo hasta la primera analgesia de rescate; mostró que la AP epidural presentaba ventajas clínicas notables en todas las variables medidas, mientras que la AP con infiltración de anestésicos locales en la herida quirúrgica y la administración sistémica de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) disminuía el consumo de opioides y prolongaba el tiempo hasta el primer rescate, aunque no mejoraba los valores de dolor postoperatorio.<sup>1</sup>

En la actualidad se dispone de datos que no proporcionan una respuesta definitiva sobre la eficacia de la analgesia preventiva, existen diferencias en los resultados de estudios experimentales y clínicos en el efecto analgésico preventivo obtenido después de una lesión tisular por lo que debemos establecer un protocolo adecuado para el manejo del dolor agudo postoperatorio en histerectomía total abdominal, lo que nos ayudaría a mejorar la relación médico-paciente, que se traduzca en calidad de atención desde el momento pre, transoperatorio y postoperatorio, restablecimiento del paciente en breve y alta domiciliaria lo que implicaría menor costo por estancia hospitalaria con beneficio del control del dolor en forma eficaz así como disminución de la morbimortalidad.

## **Fisiología del dolor post quirúrgico.**

El dolor es definido por la IASP (International Association for the Study of Pain) como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño. Por su parte, el dolor agudo es definido como dolor de reciente aparición y probablemente de limitada duración.<sup>1</sup>

El tratamiento satisfactorio del DPO es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad potencial de producir complicaciones dadas por los cambios rápidos en las respuestas de los pacientes, que se traducen en manifestaciones sistémicas.

El dolor postoperatorio no cumple una función útil; varias publicaciones mencionan el peligro de no tratarlo y aumentar la morbimortalidad postoperatoria. Así, ha quedado descrita una serie de sucesos que, en su conjunto, son conocidos como «reacción neuroendocrina y metabólica al estrés».

La incisión quirúrgica invariablemente causa alguna medida de daño nervioso y respuesta inflamatoria que, en la mayoría de los casos, se cura rápidamente sin consecuencias negativas a largo plazo. Sin embargo, un subconjunto de estos pacientes continúa desarrollando un dolor neuropático duradero que es difícil de tratar y, en muchos casos, impide el regreso a las actividades normales de la vida. Sigue sin conocerse por qué dos pacientes con intervenciones quirúrgicas idénticas pueden desarrollar fenotipos de dolor completamente divergentes o ningún dolor. Se ha demostrado que la terapia analgésica temprana y agresiva reduce la incidencia de dolor posquirúrgico crónico (CPSP), pero no se ha demostrado que la técnica de anestesia regional específica o la terapia farmacológica sistémica prevengan la CPSP.<sup>1</sup>

Se ha demostrado recientemente que la inflamación y la activación de las células gliales son tan importantes en la transición del dolor agudo normal al dolor crónico patológico como la lesión nerviosa en sí misma, y que la sensibilización central no puede deberse

únicamente al disparo nociceptivo repetitivo en el momento de la lesión nerviosa. Esto ha abierto una serie de nuevas posibilidades terapéuticas para la prevención de CPSP<sup>2</sup>.

El dolor posquirúrgico o postraumático crónico se define como el dolor crónico que se desarrolla o aumenta en intensidad después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular y persiste más allá del proceso de curación, es decir, al menos 3 meses después de la cirugía o traumatismo del tejido<sup>3</sup>.

Es muy probable que la prevención del desarrollo de CPSP, si es posible, requerirá de una intervención con una combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción que deben continuarse hasta la respuesta inflamatoria periférica y el aporte aferente se haya resuelto<sup>4</sup>.

Los factores de riesgo para CPSP se han identificado en los períodos preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio y cubren 6 dominios amplios: genéticos, demográficos, psicosociales, de dolor, clínicos y quirúrgicos.

La estratificación del riesgo para CPSP permite a los médicos abordar estos factores de riesgo antes de la cirugía, discutir la necesidad de la cirugía o cambiar la planificación quirúrgica y anestésica / analgésica.<sup>5</sup>

Las barreras para el uso de opioides en algunos países requieren la necesidad de identificar alternativas adecuadas o complementos para el alivio del dolor. Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina ) están aprobados para el tratamiento del dolor persistente en adultos, pero no en niños.<sup>6</sup>

El desarrollo de CPSP es una consecuencia desafortunada de la cirugía que puede disminuir la calidad de vida de un paciente.<sup>7</sup>

Se puede asegurar que el tratamiento correcto del dolor postoperatorio permite el confort del paciente, facilita su temprana recuperación disminuyendo complicaciones principalmente cardiovasculares y respiratorias. Todo esto contribuye a mejorar el cuidado del paciente y disminuir la estancia hospitalaria.<sup>8</sup>

La evaluación de la intensidad del dolor intra y postoperatorio es difícil porque no existe un método totalmente preciso para determinarlo. La escala analógica visual (EVA), desde su introducción ha sido empleada con éxito y es la más difundida en la actualidad.<sup>9</sup>

Se ha demostrado que el uso preoperatorio de gabapentinoides es capaz de reducir el dolor postoperatorio, el consumo total de morfina y las complicaciones relacionadas con la morfina después de la cirugía de la columna vertebral.<sup>10</sup> así como el uso preoperatorio de gabapentina fue capaz de reducir el dolor postoperatorio agudo y crónico, el consumo total de morfina y la aparición de náuseas después de la cirugía de cáncer de mama.<sup>11</sup>

Jung Et. al. realizaron un estudio con talniflumato, un AINE, 1 h antes o después la cirugía oral, en 80 pacientes, concluyeron que los efecto analgésicos del AINE administrado preoperatoriamente no aportaban ventajas en el dolor tras la intervención. Inanoglu Et. al., con lornoxicam preincisional frente a postincisional en 44 pacientes sometidos a varicocelelectomía, observaron que en el grupo preincisional el dolor postoperatorio y los requerimientos de morfina en las primeras 24 h fueron significativamente menores, y el tiempo hasta el primer rescate fue más prolongado. Lornoxicam en 60 pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal electiva con anestesia general también proporcionó menor dolor postoperatorio y unas necesidades de opioides significativamente menores respecto al grupo control. Arici Et. al. compararon paracetamol en histerectomía abdominal total administrado 30 min antes de la inducción o bien justo antes de la incisión quirúrgica, reduciendo el dolor postoperatorio y los requerimientos de morfina; el paracetamol administrado 30 min antes resultó el más eficaz en disminuir las necesidades de opioides postoperatorios. Piroxicam sublingual preincisional tras reparación de herniorrafia inguinal laparoscópica con anestesia general resultó en menor dolor y dosis significativamente menores de tramadol postoperatorios.<sup>12</sup>

La administración de AINE como estrategia preventiva fue eficaz de forma general y parece disminuir tanto el dolor como el consumo de opioides en el postoperatorio inmediato. Diclofenaco y ketorolaco antes de la inducción anestésica en dosis única

disminuyen el consumo de morfina y sus efectos secundarios respecto del placebo en las primeras 24 h poscirugía.<sup>13</sup>

Elegir la adecuada combinación del amplio rango de alternativas es un desafío para el anestesiólogo. No debemos de perder de vista el principal objetivo de la analgesia multimodal, que es incrementar la eficiencia minimizando los eventos adversos.<sup>14</sup>

Para los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica con dolor significativo la analgesia preventiva no puede prevenir el dolor postoperatorio agudo adicional. Sin embargo, si el objetivo es reducir el dolor postoperatorio o el uso de opiáceos postoperatorios, existen evidencias que apoyan el uso de la analgesia preventiva.<sup>16</sup>

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

La capacidad antinociceptiva de los gabapentinoides se reconoció en los años noventa y además de ser aprobado su empleo como anticonvulsionantes, posteriormente se aceptó su utilización en el dolor crónico neuropático de origen periférico, en trastornos de la ansiedad generalizada y, más recientemente, en el dolor crónico neuropático de origen central y como parte de la analgesia multimodal en el perioperatorio.<sup>17</sup>

La analgesia preventiva previene y reduce el desarrollo de una “memoria” del estímulo doloroso en el sistema nervioso central, obteniendo una disminución de los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio con menores efectos colaterales y de esta forma se evita la presencia del dolor patológico como hiperalgesia, alodinia e hiperpatía.<sup>18</sup>

La evidencia apoya el uso combinado de diferentes fármacos como parte de la analgesia multimodal, pero cada uno tiene sus propias ventajas y perfil de seguridad específico, lo que pone de relieve la importancia de seleccionarlos analgésicos apropiados para cada paciente. En estos momentos disponemos de nuevos enfoques que probablemente nos permitirán optimizar al máximo la analgesia perioperatoria y nos proporcionen nuevas opciones para adaptar a cada tipo de intervención según las características del paciente; analgésicos clásicos administrados por vías novedosas (ibuprofeno intravenoso, sulfentanilo y butorfanol intratecal), coadyuvantes (ketamina, magnesio, lidocaína, neostigmina, gabapentinoides, dexmedetomidina, ondansetrón) y combinación de opiáceos con distintos tiempos de acción.<sup>19</sup>

### **Evaluación del dolor.**

Uno de los problemas más importantes en el estudio y tratamiento del dolor ha sido la dificultad para evaluarlo y medirlo de forma objetiva. La valoración del dolor mediante escalas nos permite clasificarlo en leve (EVA igual o menor a 3), moderado (EVA 4-7) y severo (EVA igual o mayor a 8). Por otra parte, una evaluación única del dolor, sin valorar la funcionalidad del paciente, resulta insuficiente y puede arrojar una medición de resultados falsamente positiva.

La descripción subjetiva del propio paciente es sin duda el mejor indicador de la existencia de dolor. Esta cuantificación se obtiene con el uso de escalas entre las que destacan, por su frecuencia de uso, la verbal simple y la visual analógica que son unidimensionales (únicamente valoran la intensidad del dolor).

### **Valoración subjetiva del dolor**

**Escala verbal simple.** Es una escala verbal que clasifica al dolor en 6 categorías, desde 0 (no dolor) hasta 5 (dolor insoportable). Su principal inconveniente es la forma de entender el dolor de cada persona.

**Escala visual analógica (EVA/VAS).** Consiste en una línea recta, de 10 cm de longitud, con las leyendas «sin dolor» y «dolor máximo» en cada extremo. Se trata de que el

paciente marque el punto de esa línea que considere oportuno para poder graduar su dolor de 0 a 10.

La EVA, a pesar de sus problemas, es hoy de uso universal. Es un método simple que ocupa poco tiempo. Tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y es fácilmente reproducible, permitiendo además una valoración evolutiva a lo largo del tratamiento.

**Cuestionario de dolor de McGill.** El cuestionario de dolor de McGill (CDM) fue diseñado para medir las distintas categorías del dolor, no solo su intensidad (multidimensional). Se trata de un cuestionario estandarizado con 100 preguntas<sup>10</sup>.

### **Valoración objetiva**

Se puede realizar una valoración por parte de un observador independiente basada en el comportamiento del paciente: movilidad, expresión facial, etc. Las escalas más empleadas son la BPAS (Behavioural Pain Assessment Scales), la PAINAD, la CRIES, la LLANTO, la FLACC y la PIPP.

El dolor agudo es una constante tras las intervenciones quirúrgicas. La terapia analgésica se debe ajustar en función de su intensidad, medida mediante las escalas de valoración descritas previamente. En general, se emplea la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide el tratamiento en 3 escalones correlacionados con la intensidad del dolor. En la medida de lo posible, se intentará emplear la vía oral en cuanto esté disponible y sea tolerable por el paciente.

### **Identificación de los pacientes vulnerables**

Sobre todo la presencia de dolor y consumo de opioides, la condición física previa y la técnica quirúrgica.

### **Control de factores modificables preoperatorios**

Se debería conseguir un control del dolor preoperatorio de forma eficaz. Múltiples estudios en pacientes sometidos a diferentes cirugías han encontrado una disminución de la incidencia de dolor posoperatorio persistente asociado al empleo de

gabapentina/pregabalina preoperatoria. Por ello, puede considerarse su uso en cirugías mayores y/o con previsión de dolor sustancial y en pacientes con toma importante de opioides crónicos. Se recomienda dosificar gabapentina 600-1.200 mg o pregabalina 150-300 vía oral 12 horas antes de la cirugía (muchos ensayos recomiendan su administración 1-2 horas antes).

### **Control de factores modificables intraoperatorios**

Se debe priorizar, siempre que sea posible, el empleo de técnicas de anestesia locorregional y realizar una elección y dosificación cuidadosa de opioides intra y posoperatorios. Se recomienda el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) intra y posoperatorios. La infiltración de la herida quirúrgica y/o el empleo de catéteres de infusión de herida pueden considerarse un método sencillo y eficaz para prevenir el dolor refractario posoperatorio, si bien pueden no tener sentido en todos los pacientes. Se recomienda el empleo de anestésicos locales de larga duración.<sup>20</sup>

### **Tratamiento del dolor posoperatorio**

Se debe seguir la escalera analgésica de la OMS, evitando el empleo de opioides de liberación prolongada en el posoperatorio inmediato e intentando implementar estrategias de PCA (patient controlled analgesia).<sup>20</sup>

La presencia de un dolor posoperatorio persistente obliga a comprobar si se está realizando un correcto tratamiento y si el paciente lo está cumpliendo sin presencia de efectos secundarios insoportables. Es importante pautar rescates analgésicos para tratar el dolor irruptivo, si este está presente.

Los opiáceos desempeñan un rol importante en el tratamiento del dolor en el período postoperatorio, pese a los efectos colaterales importantes que pueden afectar de modo significativo la recuperación del paciente después de la cirugía. Así, el manejo multimodal del dolor en el postoperatorio también puede ser útil para reducir los efectos secundarios relacionados con los opiáceos.

## **Pregabalina y Ketorolaco en la analgesia preventiva.**

La pregabalina parece reducir las necesidades de morfina en las primeras 24 horas del postoperatorio, con una disminución de la incidencia de las NVPO, con una sola dosis de 75 a 300mg VO como premedicación.<sup>21</sup>

K. Haryalchi et al. demostraron que la baja dosis preventiva e intraoperatoria de sulfato de magnesio reduce el dolor postoperatorio, tiene un efecto opioide moderado y disminuye la concentración sérica de beta-endorfinas en las histerectomías abdominales totales.<sup>22</sup>

Joshi et al. encontraron que el uso de tramadol fue reducido hasta un 60% en el grupo de pregabalina comparado con el placebo, en cirugías de tórax.<sup>23</sup>

La adición de nuevos medicamentos adyuvantes como los gabapentinoides a un régimen analgésico multimodal, que mostró ser eficaz en la analgesia postoperatoria en diferentes procedimientos, puede ser lógico para disminuir las puntuaciones de dolor en el postoperatorio, el consumo total de opiáceos y los efectos colaterales después de la NLPC8. La pregabalina es un análogo estructural del ácido gama aminobutírico neurotransmisor inhibitor, con propiedades anticonvulsivas, antihiperalgésicas y ansiolíticas como la gabapentina, pero con un perfil farmacocinético más favorable. La pregabalina demostró ser un agente valioso en diferentes situaciones de dolor en el postoperatorio, incluyendo cirugías odontológicas y de columna vertebral, histerectomías laparoscópicas y colecistectomías con diferentes regímenes de dosificación, además del éxito en el tratamiento del dolor neuropático. Nuestra hipótesis fue que la adición de pregabalina al régimen analgésico tendría un efecto en las puntuaciones de dolor y en las funciones renales en el período post operatorio y reduciría el consumo de opiáceos. De acuerdo con lo que sabemos al respecto, este es el primer estudio desarrollado para evaluar el efecto de una dosis única preoperatoria de 75 mg de pregabalina en resultados de dolor en el postoperatorio, consumo de analgésicos y funciones renales expresadas por aclaramiento de creatinina (ClCr) y niveles séricos de cistatina-C (Cis-C) y lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (LAGN) en pacientes sometidos a NLPC.<sup>24</sup>

No existe un régimen único para utilizar en cirugía ambulatoria para control del dolor postoperatorio, se debe individualizar cada caso y tomar decisiones basándonos en el tipo de cirugía, el grado de dolor esperado, el grado de dolor que el paciente ha experimentado en otros procedimientos, el uso habitual de AINE's u opioides, las expectativas del paciente y del cirujano.<sup>25</sup>

Se intenta abrir perspectivas hacia un concepto superior al de la analgesia, que es el confort global del paciente durante el postoperatorio.<sup>26</sup>

El vasto conocimiento de la fisiología del dolor y la evidencia clínica revelan que es poco probable el tratamiento adecuado del dolor agudo postoperatorio con la administración de una terapia unimodal, sino que se requiere de una terapia preventiva y multimodal mediante agentes que afecten la inflamación periférica, bloqueen la actividad nerviosa aferente y modulen los procesos del dolor central.<sup>27</sup>

Lo más importante es aportar una protección al paciente en el que se espere tenga dolor postoperatorio significativo.<sup>28</sup>

En el Instituto Nacional de Rehabilitación se realizó un estudio en el cual se demostró que los mejores efectos analgésicos se presentan si se utiliza de forma preventiva y esto es más aplicable al ketorolaco donde presenta un mejor efecto preventivo del dolor que en su tratamiento.<sup>29</sup>

La Asociación Americana del Dolor recomienda el uso de pregabalina para procedimientos quirúrgicos asociados a un alto riesgo de presencia de dolor.<sup>30</sup>

La idea de analgesia preventiva nos conduce a pensar que probablemente el mejor momento para iniciar el control del dolor postoperatorio es en el preoperatorio. En general las habilidades y conocimientos de los anestesiólogos los ha convertido en los mejores especialistas para tratar el dolor postoperatorio. Como mencionamos anteriormente son varias las técnicas y drogas que se pueden emplear para tratar este tipo de dolor.

En el caso del ketorolaco trometamina, es posible que otros de sus mecanismos de acción sea a través de la liberación de opiáceos endógenos, y la síntesis de óxido nítrico también está involucrada en el efecto analgésico del mismo.

El ketorolaco trometamina es un AINE que bloquea a las COXs de una manera no selectiva, posee un potente efecto analgésico y una acción antiinflamatoria moderada. Al ketorolaco trometamina lo tenemos disponible en dos presentaciones, una de ellas es en ampollas de 30 mg para uso parenteral, después de la administración IM de 30 mg de ketorolaco trometamina la Cmax plasmática se alcanza en 50 minutos; y la otra presentación es en tabletas de 10 mg para uso oral; su t1/2 de eliminación final es de 5.3 horas (rango de 2.4 a 9.4 horas). El ketorolaco trometamina también ha sido empleado para tratar el dolor postoperatorio.

Además los estudios de fármaco epidemiología nos muestran guías para elegir a los pacientes en los que está indicado el uso de AINEs en el perioperatorio, por ejemplo: deben ser pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, sin antecedentes de sangrado de tubo digestivo, que no tengan disfunción plaquetaria o renal, ni pruebas de coagulación alteradas como son el TP y TPT, que no tengan hipovolemia, que no estén tomando crónicamente otros AINEs; no se recomienda su uso en ciertos tipos de cirugía como la amigdalectomía y en general en pacientes en estado crítico. Pero pensemos en que hay un gran número de pacientes quirúrgicos de bajo riesgo, incluyendo al cada vez mayor grupo de pacientes sometidos a cirugía ambulatoria, que se van a casa el mismo día de la operación, en quienes los opioides pueden provocar eventos adversos indeseables como la somnolencia, náusea, vómito, íleo, depresión respiratoria y disfunción vesical.

En México, Butrón-López FG y cols. en el estudio *Analgesia preventiva con ketorolaco vs valdecoxib*, reportan en relación a la efectividad para prevenir la aparición del dolor postoperatorio, el ketorolaco trometamina, en una dosis única de 30mg IV administrada 1hr previa al evento quirúrgico, mantuvo durante casi todo el estudio niveles más bajos en la intensidad del dolor, y la prueba de hipótesis mostró que las diferencias fueron estadísticamente significativas de las 8 a las 32 horas del postoperatorio, y desde el punto de vista clínico, en el grupo tratado con ketorolaco trometamina no hubo necesidad de usar el opioide de rescate.<sup>31</sup>

En el artículo de revisión de Rosa-Díaz J y cols. *Dolor postoperatorio y analgesia multimodal preventiva*, hace referencia al uso de gabapentinoides en el manejo de la

analgesia preventiva por sus efectos al favorecer la disminución en el influjo de calcio reduce la presencia de glutamato, sustancia P y norepinefrina en la sinapsis, lo que resulta en una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal, dando como resultado una disminución del dolor.<sup>27</sup>

Por lo que el uso de estos dos fármacos se considera seguro y eficaz en el uso como analgesia preventiva, motivo por el cual se eligieron en este ensayo.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento satisfactorio del dolor postoperatorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. Es una evidencia innegable que la mayoría de los pacientes que se someten a una intervención quirúrgica lo padecen en un grado variable. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad de producir complicaciones dadas por los cambios rápidos en las respuestas de los pacientes, que se traducen en manifestaciones sistémicas.

El dolor agudo posoperatorio persiste como un síntoma de elevada prevalencia, la cual ha sido estudiada en muchos hospitales. En nuestro hospital se cuenta con estadística sobre el dolor posoperatorio de histerectomía total abdominal, por lo que considero que es de gran importancia ya que existen muchas pacientes que son sometidas a este tipo de cirugía, y el dolor posoperatorio que refieren es de moderado a severo, por lo cual existe la necesidad de diseñar un protocolo analgésico más adecuado para optimizar la interacción entre los servicios quirúrgicos y el servicio de anestesia.

Siendo este un hospital de atención de pacientes ginecológicas, se comparó la administración de fármacos con propiedades analgésicas en el pre operatorio, esperando una mejora en el dolor posterior a la realización de histerectomía total abdominal, evaluado en el periodo postanestésico esperando, con ello, disminuir el uso de AINES, opioides y dosis de rescate en la unidad de cuidados post anestésicos.

Por lo anterior se formuló la siguiente **pregunta de investigación**:

**¿Cuál es la eficacia del uso de Pregabalina VO comparada con Ketorolaco IV administrados como analgesia preventiva, para el control del dolor post operatorio en pacientes sometidas a Histerectomía total abdominal en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM?**

## JUSTIFICACIÓN

En la histerectomía total abdominal el dolor postoperatorio es muy frecuente y de intensidad moderada a severa, el tratamiento analgésico efectivo aún es controvertido y permanece sin cambios. Existen diferencias en los resultados de estudios experimentales y clínicos en el efecto analgésico preventivo obtenido después de una lesión tisular por lo que debemos establecer un protocolo adecuado para el manejo del dolor agudo postoperatorio en histerectomía total abdominal, lo que nos ayudaría a mejorar la relación médico-paciente, que se traduzca en calidad de atención desde el momento pre trans y postoperatorio, restablecimiento del paciente en breve y alta domiciliaria lo que implicaría menor costo por estancia.

Al usar técnicas de analgesia multimodal podemos tener un mejor manejo del dolor postoperatorio, permitiendo mejorar, de igual forma, la satisfacción del paciente, disminuyendo las estadías en el hospital y disminuyendo el desarrollo del dolor a largo plazo y sus complicaciones relacionadas.

Actualmente disponemos de nuevos enfoques que probablemente nos permitirán optimizar al máximo la analgesia perioperatoria y nos proporcionen nuevas opciones para adaptar a cada tipo de intervención según las características del paciente; analgésicos administrados por vías diversas, coadyuvantes y combinación con opioides.

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

## HIPOTESIS

La analgesia preventiva con una dosis de pregabalina de 75mg vía oral es más eficaz que la administración de ketorolaco 30mg IV previa al evento quirúrgico, en este caso histerectomía total abdominal.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar el uso de pregabalina 75mg VO versus ketorolaco 30mg IV como analgesia preventiva con en pacientes sometidas a histerectomía total abdominal en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Clasificar la intensidad del dolor (leve, moderada y severa) de acuerdo a la puntuación de la Escala Visual Análoga.

Determinar la incidencia de efectos adversos del uso de pregabalina y ketorolaco en las pacientes sometidas a histerectomía total abdominal.

Identificar cuál de los dos grupos necesito mayor dosis de rescate en la sala de recuperación.

## METODOLOGÍA

Diseño del estudio: Prospectivo

**Tipo de estudio:** Ensayo clínico controlado y aleatorizado.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

<b>Variables independientes</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
PREGABALINA	Antiepiléptico y analgésico	Dosis establecida para analgesia	Cuantitativa	75mg VO DU
KETOROLACO	Anti inflamatorio no esteroideo	Dosis establecida para analgesia	Cuantitativa	30mg IV DU
<b>Variables dependientes</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Escala de medición</b>
EFICACIA	Capacidad de alcanzar un efecto esperado tras la realización de una acción terapéutica.	Escala análoga del dolor 1: Sí (<5) 2: No (>5)	Cualitativa Dicotómica	Nominal
INTENSIDAD DEL DOLOR	Grado de dolor que presenta una persona.	Escala visual análoga Leve (1 a 3) Moderado (4 a 7) Severo (8 a 10)	Cualitativa	Ordinal
DOSIS DE RESCATE	Dosis extras	1: No 2: Sí	Cualitativa Dicotómica	Nominal
EVENTOS ADVERSOS	Daño ocasionado al paciente a partir de la	<b>Si.</b> (Nausea y/o vomito)	Cualitativa Dicotómica	Nominal

	atención o intervención en salud y que no es producida intencionalmente	Depresión respiratoria Bradicardia Hipotensión Somnolencia Epigastralgia) <b>No.</b>		
--	-------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Universo de trabajo.

Pacientes derechohabientes programadas de manera electiva para histerectomía total abdominal en el Hospital Materno Infantil Toluca, del mes de Agosto a Diciembre de 2019.

Tamaño de la muestra.

Basado en el Estudio de contraste de hipótesis: comparación de 2 proporciones, se utilizará la siguiente fórmula:

$$n = \frac{[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- ✓ **n** = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- ✓ **Z<sub>a</sub>** = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

- ✓  $Z_b$  = Valor Z correspondiente al riesgo deseado
- ✓  $p_1$  = Valor de la proporción en el grupo de referencia, placebo, control o tratamiento habitual.
- ✓  $p_2$  = Valor de la proporción en el grupo del nuevo tratamiento, intervención o técnica.
- ✓  $p$  = Media de las dos proporciones  $p_1$  y  $p_2$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Se evaluó si el Tratamiento ( $T_2$ ) con Pregabalina 75mg VO era mejor que el tratamiento con Ketorolaco 30mg IV ( $T_1$ ) para el alivio del dolor post operatorio en las pacientes sometidas, de manera electiva, a Histerectomía Total Abdominal. Datos previos nos muestran que la eficacia de la administración de Ketorolaco, como analgesia preventiva, es alrededor del 60%, en cuanto al manejo del dolor post operatorio, y si la Pregabalina 75mg VO alivia el dolor en un 90%. Nuestro nivel de riesgo lo fijamos en 0.05 y deseamos un poder estadístico de un 80%.

$$p = \frac{0.6+0.9}{2} = 0.75$$

$$n = \frac{\left[1.645 * \sqrt{2 * 0.75(1 - 0.75)} + 0.842\sqrt{0.6(1 - 0.6) + 0.9(1 - 0.9)}\right]^2}{(0.6 - 0.9)^2}$$

$n = 25$

Se requirieron 25 pacientes de cada grupo.

Tamaño de la muestra ajustado a pérdidas:

Proporción esperada de pérdidas (R)= 15%.

Muestra ajustada a las pérdidas= 29 pacientes por grupo.

Muestreo.

Consecutivo en grupos A y B.

Se conformaron 2 grupos: en el grupo A (Pregabalina 75mg) y el grupo B (Ketorolaco 30mg IV)

Muestra no probabilística de oportunidad (la selección se realizó con un procedimiento probabilístico de 50 a 50%).

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### Criterios de Inclusión

- ✓ Pacientes sometidas a histerectomía total abdominal durante el mes de agosto a noviembre de 2019.
- ✓ Pacientes con edad de 18 a 59 años.
- ✓ Pacientes derechohabientes del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.
- ✓ Cirugías electivas
- ✓ Pacientes ASA I- II
- ✓ Pacientes manejadas con anestesia regional.
- ✓ Pacientes que acepten y firmen consentimiento informado.

### Criterios de Exclusión

- ✓ Pacientes con antecedente de úlcera péptica, sangrado gastrointestinal reciente u otro sangrado, alteraciones renales, insuficiencia hepática, alteraciones plaquetaria, alteraciones de la coagulación, broncoespasmos, hipersensibilidad conocida a la pregabalina o ketorolaco.
- ✓ Pacientes con tratamiento antihipertensivo, furosemida, anticoagulantes, antidiabéticos orales, amino glucósidos o litio.
- ✓ Pacientes con retraso mental o que no proporcionen la información requerida para el estudio.

### Criterios de eliminación.

- ✓ Pacientes que se compliquen durante el procedimiento quirúrgico.
- ✓ Pacientes que requieran un cambio de técnica anestésica durante en el periodo trans operatorio.
- ✓ Pacientes que egresan a unidad de cuidados intensivos.
- ✓ Pacientes bajo anestesia combinada.
- ✓ Pacientes que no quieran continuar.

## PROCEDIMIENTO

### DESARROLLO DEL PROYECTO.

Una vez aprobado por el Comité de ética y Comité de investigación, se llevó a cabo el ensayo clínico controlado y aleatorizado, en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

Se revisó una muestra de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en el periodo del 01 de Agosto del 2019 al 30 de Diciembre del 2019 en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

Se les entregó un consentimiento, donde se les informó sobre el estudio, así como posibles eventos adversos y beneficios.

Se instruyó a las pacientes sobre la escala visual análoga del dolor, en el preoperatorio.

Se administró a las participantes del grupo A Pregabalina 75mg VO una hora previa al evento quirúrgico, mientras que al grupo B Ketorolaco 30mg IV una hora previa al evento quirúrgico.

La recolección de datos se realizó mediante un cuestionario en el cual se evaluó la escala visual análoga del dolor al llegar a la unidad de cuidados post anestésicos, a la hora, 2 horas y al egreso de la misma. En caso de que presenten un EVA >5 puntos, se administró dosis de rescate.

El análisis de datos y la presentación de resultados se presentarán en cuadros y gráficas.

### LIMITE DE ESPACIO Y TIEMPO

La investigación se realizó en el Hospital Materno Infantil ISSEMyM hasta cumplir el número de muestra en el año 2019 a partir del mes de Agosto y como límite el mes de Diciembre de 2019.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva

- Para las variables cuantitativas:

a) Medidas de tendencia central como medias.

b) Medidas de dispersión como desviación estándar.

- Para las variables cualitativas:

a) Porcentajes o proporciones.

Se realizó estadística analítica para comparación de proporciones se utilizará Chi cuadrada para grupos independientes e intervalos de confianza.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

Esta investigación se apega a los lineamientos del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud e sus artículos 13, 16 y 20 y a la declaración de Helsinki.

Las guías de práctica clínica servirán de guía para asegurar que la investigación se lleve a cabo según los más elevados estándares de calidad.

Las normas de buena práctica clínica ayudarán a asegurar que los datos y resultados obtenidos sean correctos y creíbles, se protegerá la confidencialidad de los registros que pudieran identificar a los sujetos del ensayo, respetando la privacidad, integridad y las normas de confidencialidad.

El presente estudio, se fundamenta en la experimentación previa y reciente, realizada en otros países. Se contempla de acuerdo a los lineamientos éticos de Helsinki y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación

para la Salud en su título segundo, sobre aspectos éticos de la investigación. Se tendrá la autorización del Comité de ética y Comité de investigación del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM. Se registrará bajo la Norma Oficial Mexicana NOM-006-SSA3-2012 para la práctica de la anestesiología, y la NOM-004-SSA1-2012 del expediente clínico.

## ORGANIZACIÓN

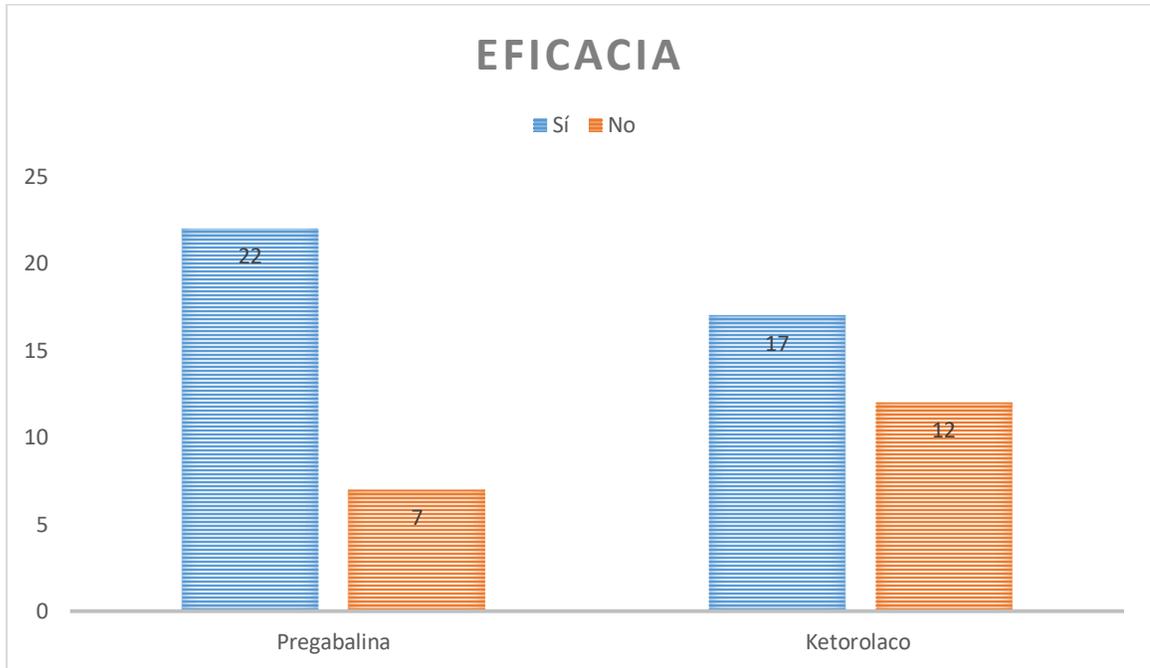
Recursos humanos:

Dra. Nadia Ivonne Cruz Escobar. Médico Residente de Anestesiología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

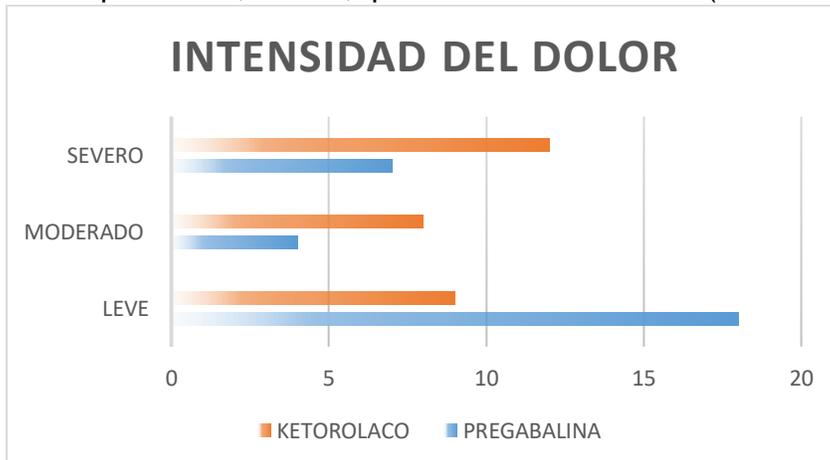
Dr. Juan Carlos Sánchez Mejía. Médico adscrito al servicio de Anestesiología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

## RESULTADOS

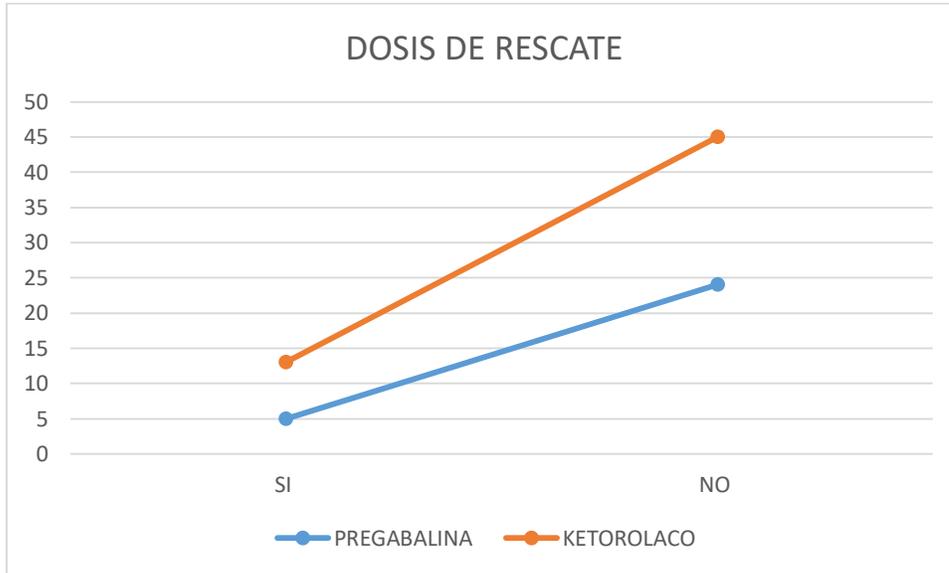
1. En 22 de las 29 pacientes. (Gráfico 1) pudimos observar que la administración de Pregabalina fue eficaz como analgesia preventiva, mientras que en el grupo de pacientes a las que se les ministro Ketorolaco en solo 17 pacientes podemos considerar que fue eficaz.



2. En el grupo de Pregabalina se observó que 18 pacientes, que corresponde al 62%, presentaron puntuaciones en la escala de EVA que las ubican en dolor leve y únicamente 7 pacientes (24.1%), en dolor severo, mientras que en el grupo de Ketorolaco 12 pacientes presentaron dolor severo, siendo el 41.3%, mientras que solo 8 pacientes, 27.5%, presentaron dolor leve. (Gráfico 2)

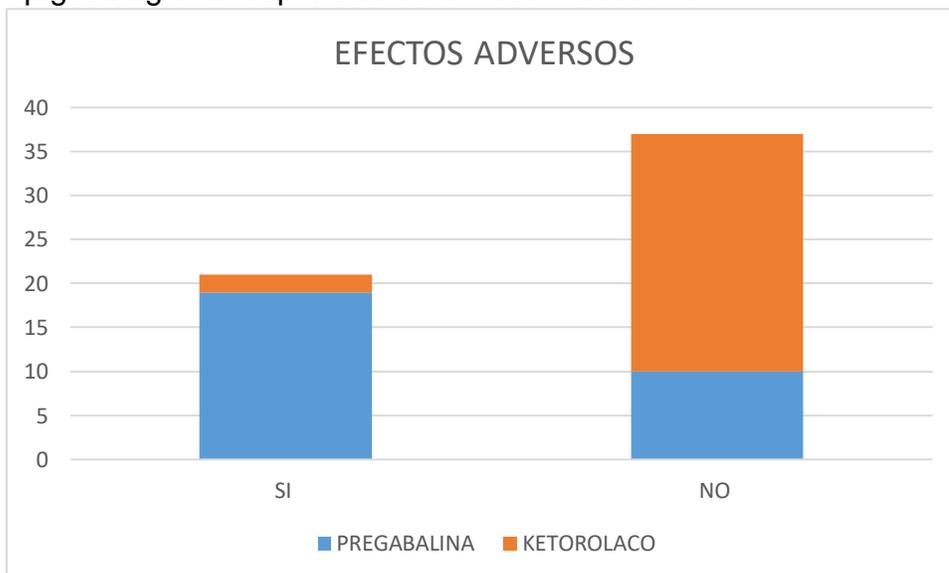


3. El mayor número de dosis de rescate fue administrada en el grupo de pacientes pre medicadas con Ketorolaco, 8 pacientes en total, correspondiente a 27.58%, en el grupo de Pregabalina únicamente 5, 17.24%. (Gráfico 3)



4. Los efectos adversos se presentaron en un total de 19 pacientes en el grupo de Pregabalina, con un porcentaje de 65.51% vs 2 pacientes, 6.89%, en el grupo de Ketorolaco. (Gráfico 4)

Dentro de los efectos adversos que se presentaron, en el grupo A, fueron nauseas (sin llegar a emesis), mareos y cefalea. Mientras que en el grupo B únicamente la epigastralgia fue reportada como efecto adverso.



## DISCUSIÓN

El tratamiento satisfactorio del dolor post operatorio es uno de los retos más importantes que permanecen en el ámbito quirúrgico. La importancia de su tratamiento se fundamenta en la posibilidad potencial de producir complicaciones.<sup>1</sup>

El tratamiento correcto del dolor postoperatorio permite el confort del paciente, facilita su temprana recuperación disminuyendo complicaciones principalmente cardiovasculares y respiratorias. Todo esto contribuye a mejorar el cuidado del paciente y disminuir la estancia hospitalaria.<sup>8</sup>

La analgesia preventiva previene y reduce el desarrollo de una “memoria” del estímulo doloroso en el sistema nervioso central, obteniendo una disminución de los requerimientos de analgésicos en el postoperatorio.<sup>18</sup>

Durante el desarrollo de la investigación pudimos observar que la analgesia preventiva con la administración de Pregabalina en una sola dosis de 75mg VO, previa al evento quirúrgico, no mostro significancia estadística comparándolo con la administración de Ketorolaco 30mg IV, con un valor de  $p=0.16$ .

Los resultados analgésicos en la Unidad de Cuidos Post Anestésicos no fueron estadísticamente significativos en los pacientes del grupo A que habían sido tratados con Pregabalina, con respecto al grupo B con Ketorolaco 30mg IV, salvo a la hora de estancia, con un valor de  $p= 0.002$ , donde las pacientes del grupo A presentaron puntuaciones más bajas en la escala EVA. Con un valor de  $p=0.71$  al ingreso a la unidad de cuidados post anestésicos,  $p= 0.49$  para la segunda hora de estancia, siendo estas no significativas, mientras que  $p=0.13$  al egreso, esta última no valorable.

También los pacientes del grupo A registraron una menor necesidad de la administración de dosis de rescate en el post operatorio inmediato, mientras que en el grupo B un 58% de las pacientes la requirió, con un valor de  $p=0.13$ , no significativa.

La Pregabalina fue bien tolerada en términos generales, sin embargo los efectos adversos (mareo, somnolencia y cefalea) en el período perioperatorio aparecieron en un 58% de las pacientes tratados con Pregabalina (grupo A), a pesar de ellos no obligaron

a suspender el tratamiento en ningún caso. En el caso del grupo B únicamente 6% presentó algún efecto adverso asociado a la administración de Ketorolaco, siendo este un punto estadísticamente significativo con un valor de  $p < 0.001$ .

Aunque el número de estudios publicados que evalúan el papel de la Pregabalina en el escenario de dolor postoperatorio es muy limitado, los resultados encontrados son prometedores<sup>6,8,9</sup> no sólo en el alivio del dolor en este período, sino también en la disminución de las necesidades de consumo de otros analgésicos y aparición de efectos secundarios provocados por su uso<sup>7,10,11</sup>; por tanto, Pregabalina encaja dentro del concepto de la analgesia preventiva y/o multimodal y los beneficios relacionados con ella.

En México, Butrón-López FG y cols. en el estudio *Analgesia preventiva con ketorolaco vs valdecoxib*, reportan en relación a la efectividad para prevenir la aparición del dolor postoperatorio, administrando Ketorolaco en una dosis única de 30mg IV administrada 1hr previa al evento quirúrgico, mantuvo durante casi todo el estudio niveles más bajos en la intensidad del dolor y no hubo necesidad de usar el opioide de rescate.<sup>31</sup> Lo cual no concuerda con lo reportado en nuestro estudio ya que un mayor porcentaje requirió dosis de rescate durante su estancia en la Unidad de Cuidados Post Anestésicos, comparándolo con el grupo A.

En el artículo de revisión de Rosa-Díaz J y cols. *Dolor postoperatorio y analgesia multimodal preventiva*, se hace referencia al uso de gabapentinoideos en el manejo de la analgesia preventiva por sus efectos lo que resulta en una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal, dando como resultado una disminución del dolor.<sup>27</sup> En las pacientes del Hospital Materno Infantil de ISSEMYM Toluca sometidas a Histerectomía Total Abdominal, a las cuales se les administro un gabapentinoide, como estrategia de analgesia preventiva, se obtuvieron puntajes más bajos en la Escala Visual Análoga del dolor, en el post operatorio inmediato, siendo el resultado similar a los presentados en los estudios consultados.

Estudios clínicos sobre Analgesia Preventiva se han evaluado concluyen que el momento de la administración de la analgesia no influía en la calidad de la analgesia postoperatoria, por lo que la AP no era superior a la analgesia postincisional, o al menos

los estudios ofrecían resultados dispares. Lo cual es similar a los datos obtenidos en este trabajo ya que no se obtuvo significancia estadística en cuanto a la eficacia de usar uno u otro fármaco de manera previa al procedimiento quirúrgico.

En la actualidad se dispone de datos que no proporcionan una respuesta definitiva sobre la eficacia de la analgesia preventiva, existen diferencias en los resultados de estudios experimentales y clínicos en el efecto analgésico preventivo, debido, principalmente, a la variación de los resultados entre los diferentes estudios y entre los diferentes autores.

Dentro de las limitaciones que se han encontrado a la hora de realizar este trabajo han sido la escasa bibliografía y estudios realizados sobre analgesia preventiva en los diferentes tipos de cirugía, principalmente en Histerectomía Total Abdominal.

## CONCLUSIONES

La analgesia preventiva es una estrategia de la analgesia multimodal que nos permitirá mejorar el dolor post quirúrgico, siempre buscando los mejores resultados con los menores efectos adversos.

La administración de una dosis de Pregabalina 75mg VO, mejora las puntuaciones del dolor a la hora de estancia en la Unidad de Cuidados Post Anestésicos.

La incidencia de efectos adversos fue mayormente asociada a la administración de Pregabalina, sin embargo estos no sobrepasaron la incidencia en otros estudios previamente mencionados.

La analgesia preventiva propone que el alivio del dolor antes de la cirugía puede mejorar el manejo del dolor agudo postoperatorio, mediante la planificación de una analgesia pretransoperatoria, y tiene como objetivo prevenir la sensibilización del sistema nervioso central; por lo tanto, el desarrollo del dolor patológico después de una lesión tisular. El buscar el confort del paciente siempre nos permitirá tener la puerta abierta para la búsqueda de alternativas que nos permitan lograrlo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hance C, Robert PB, Beverley A.O, Marina E, Duminda N.W, Joel K. The Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis. *Anest Analg.*2012; 115 (2): 429-442.
2. Van V, John H. Causes and prevention of chronic postsurgical pain. *Curr Opin Crit Care* 2012, 18(4):366–371.
3. Schug SA, Lavand’homme P, Barke A, Korwisi V, Rief V, Treede R. The IASP classification of chronic pain for ICD-11:chronic postsurgical or posttraumatic pain. *PAIN.* 2019; 160 (1): 45-52.
4. L. Nikolajsen. Perioperative interventions for the reduction of chronic postsurgical pain. *PAIN.* 2017; 158 (5): 769-770.
5. Schug SA, Bruce J. Risk stratification for the development of chronic postsurgical pain. *PAIN.* 2017: e627. Consultado 03/06/19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/PR9.0000000000000627>
6. Egunsola O, Wylie C, Chitty KM, PhD, Buckley NA. Systematic Review of the Efficacy and Safety of Gabapentin and Pregabalin for Pain in Children and Adolescents. *Anesth Analg.* 2019; 128 (4): 811-819.
7. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis, Wijeyesundera DN, Katz J. Prevention of Chronic Postsurgical Pain Using Gabapentin and Pregabalin: A Combined Systematic Review and Meta-Analysis 2012; 115:428-442.
8. Mao Y, Wu L, Ding W. The efficacy of preoperative administration of gabapentin/pregabalin in improving pain after total hip arthroplasty: a metaanalysis. *Bio Med Cen.* 2016; 17: 373-384.
9. Labrada A, Jiménez-García Y. Analgesia multimodal preventiva: estudio comparativo. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 122-128
10. Liu B, Liu R, Wang L. A meta-analysis of the preoperative use of gabapentinoids for the treatment of acute postoperative pain following spinal surgery. *Medicine.* 2017; 96:37.

11. Jiang Y, Li J, Lin H, Huang Q, Wang T, Zhang S, Zhang Q, Rong Z, Xiong J, The efficacy of gabapentin in reducing pain intensity and morphine consumption after breast cancer surgery. *Medicine*. 2018; 97: 38-49.
12. Pedroviejo Sáez V. Revisión: efecto de la analgesia preventiva en el dolor postoperatorio. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2012; **59(1)**:43-50.
13. Diaz Heredia J, Loza E, Cebreiro I, Ruiz I. Analgesia preventiva en artroplastia de cadera orodilla: una revisión sistemática. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2014; 59 (2): 73-90.
14. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2017; 64 (8): 4647-471.
15. Kaye AD, Irfan S, Urman RD, Perioperative analgesia: Ever-changing technology and pharmacology. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2014; 28: 3–14.
16. d'Arcy Y, ¿Funciona la analgesia preventiva?. *Nursing*. 2009; 27 (2): 26-29.
17. Acina MP, Bono A, Rodrigo B, Martínez A, Faci A, Escartín R. Analgesia preventiva con pregabalina en intervenciones de hernia con malla. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;**16(4)**:215-221.
18. Navarro JR, Barragán G, Rincón DA, Eslava JH. Analgesia preventiva en mujeres programadas para esterilización definitiva con electrofulguración de trompas uterinas por laparoscopia. *Rev. Col. Anest*. 2008; 36: 25-32,
19. Matute Crespo M, Montero Matamala A. Avances farmacológicos en el manejo multimodal de la analgesia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2017; 64 (8): 4647-471.
20. López P, Freijeiro P, Torres D, Baluja A, Vidal I, Álvarez J. Avances en el tratamiento del dolor. *Medicine*. 2016; 12(23):1350-1358.
21. Raucoules-Aimé M, Boussofara M. Fármacos de la premedicación EMC Anes Reanim. 2013; 39 (2)
22. Haryalchi K, Abedizade M, Khanaki K, Mansour Ghanaie. Zadeth M. Por qué la infusión preventiva de una dosis baja de sulfato de magnesio influye en la percepción del dolor postoperatorio y el nivel sérico de beta-endorfinas en las

- histerectomías abdominales totales. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2017; 64 (7): 384-390.
23. Maitra S, Baidya DK, Bhattacharjee S, Som A. Perioperative gabapentin and pregabalin in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017; 67(3): 294-304.
24. Aydogan H, Kucuka A, Yuca AA, Karahana M, Ciftcib H, Gulumb M, et al. La adición de 75 mg de pregabalina al régimen analgésico reduce puntuaciones de dolor y consumo de opiáceos en adultos después de la nefrolitotomía percutánea. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(5):335---342.
25. Sada-Ovalle T. Analgesia preventiva en cirugía ambulatoria. *Rev Mex Anesthesiol.* 2009; 32 (1), 138-141.
26. Carranza Cortés JL, Puga Flores EC. Analgesia preventiva como garante en pacientes sometido a amigdalectomía: Reporte de 62 casos. *Anes Mex.* 2017; 19 (1): 8-14.
27. Rosa-Díaz J, Navarrete-Zuazo R, Díaz-Mendiondo M. Dolor postoperatorio y analgesia multimodal preventiva. *Rev Mex Anesthesiol.* 2014; 37 (1): 18-26.
28. Echevarría Hernández AT. Preemptive analgesia versus analgesia preventiva. *Rev Cubana Anesthesiol Rean.* 2012;11(1):37-47.
29. Mejía-Terrazas G, Aréchiga-Ornelas GE, Mille-Loera JE, Marrón-Peña M. ¿Qué y cómo lograr analgesia perioperatoria por vía sistémica?. *Rev Mex Anesthesiol.* 2014; 37 (1): 116-119.
30. Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. *PAIN.* 2017; 158 (5): 775-783.
31. Butrón-López FG, Vázquez-Labastida AB, Ávila-Castillo A, Mendoza-Ibarra MP, Suárez-Serrano FJ, García-Zarco J. Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina versus parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina versus valdecoxib oral en el postoperatorio. *Rev Mex Anesthesiol.* 2005; 28 (5): 27-31.

32. Aouad MT, Kanazi GE, Malek K, Tamim H, Zahreddine L, Kaddoum RN. Predictors of postoperative pain and analgesic requirements following abdominal hysterectomy: an observational study. *J Anesth.* 2016; 30: 72-79.
33. Steinberg AC, Schimpf MO, White AB, Mathews C, Ellington DR, Jeppson P, et al. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 217 (3): 303-313.
34. As-Sanie S, Till SR, Mowers EL, Lim CS, Skinner BD, Fritsch L, et al. Opioid Prescribing Patterns, Patient Use, and Postoperative Pain After Benign Hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(6): 1261–1268.

## ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CLAVE: \_\_\_\_\_ GRUPO A (PREGABALINA 75MG VO) \_\_\_\_\_ GRUPO B \_\_\_\_\_ (KETOROLACO 30MG IV)

EDAD: \_\_\_\_\_ ASA I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_

FECHA DE LA CIRUGIA: \_\_\_\_\_ TECNICA ANESTESICA: \_\_\_\_\_

MONITOREO:

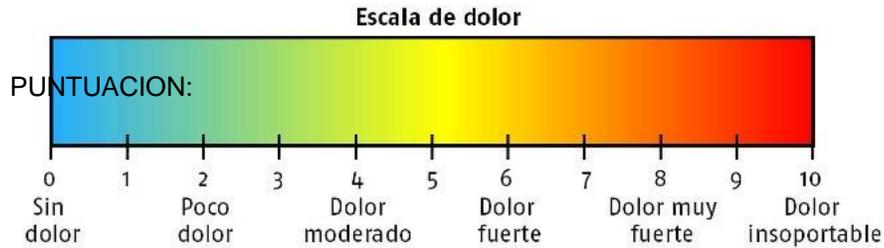
	PREOPERATORIO	TRANSOPERATORIO	POST OPERATORIO INMEDIATO
PAS			
PAD			
FC			
FR			

EFFECTOS ADVERSOS:

<input type="checkbox"/> NAUSEAS Y VOMITO	<input type="checkbox"/> EPIGASTRALGIA	<input type="checkbox"/> HIPOTENSION
<input type="checkbox"/> BRADICARDIA	<input type="checkbox"/> DEPRESION RESPIRATORIA	<input type="checkbox"/> SOMNOLENCIA

NECESIDAD DE DOSIS DE RESCATE EN EL POSTOPERATORIO: SI ( ) NO ( )

ESCALA VISUAL ANALOGA DEL DOLOR



Escala Visual Analógica ▶ EVA

1HR	
2HR	
3HR	
EGRESO UCPA	

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

**Nombre del estudio:** “EFICACIA DE PREGABALINA VERSUS KETOROLACO IV COMO ANALGESIA PREVENTIVA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POST OPERATORIO EN PACIENTES SOMETIDAS A HISTERECTOMIA TOTAL ABDOMINAL EN EL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA”

**Toluca de Lerdo a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2019.**

### **Procedimientos:**

A las pacientes que participen en el estudio se les solicitara consentimiento informado para participar previa explicación detallada del objetivo de estudio. Posteriormente se llenará una hoja de recolección de datos, recabando edad, sexo, ASA.

Al paciente del grupo A se administrará 75mg de pregabalina vía oral, y el grupo B será sin medicación previa. Se recabaran constantes vitales así como se valorara dolor en el post quirúrgico inmediato por medio de la escala análoga del dolor.

### **Posibles riesgos y molestias:**

La participación en este estudio implica posible reacciones a la pregabalina o ketorolaco, tales como cefalea, nauseas, vomito, reacciones alérgicas, somnolencia.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:**

El beneficio es reducir las dosis de fármacos opioides y reducir las dosis de rescate, al mejorar la sensación al dolor postquirúrgico.

### **Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:**

No se entregarán resultados verbalmente o por escrito.

### **Participación o retiro:**

El paciente conserva su derecho a seguir participando en el estudio o a retirarse del mismo en cualquier momento que lo desee o considere conveniente, sin repercusión alguna sobre la atención médica.

### **Privacidad y confidencialidad:**

Todos los datos obtenidos en el estudio serán guardados en la más estricta privacidad y manejados en forma totalmente confidencial.

### **Beneficios al término del estudio:**

En un futuro la información podrá ayudar a demostrar la seguridad y eficacia de la pregabalina, disminuyendo el dolor en el post quirúrgico inmediato, así como el uso de opioides y dosis de rescate en la unidad de cuidados post anestésicos.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:** Dra. Nadia Ivonne Cruz Escobar, Médico Residente de tercer año en la especialidad de Anestesiología, Hospital Materno Infantil ISSEMyM. Col. Científicos, Delegación San Lorenzo Tepaltitlán, 50160 Toluca de Lerdo, Estado de México. (01 722) 272 63 69 / 2 72 63 84 / Extensión 3001.

## ANEXO 2

### FICHA TÉCNICA DEL KETOROLACO

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable EFG

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene:

Ketorolaco trometamol ..... 30 mg Excipientes:  
Cada ampolla de 1 ml contiene: Etanol..... 100 mg  
Sodio1,71 mg

3. **FORMA FARMACÉUTICA** Solución inyectable. Las ampollas son de vidrio incoloro y transparente conteniendo un líquido incoloro o ligeramente amarillo.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable está indicado para: Tratamiento a corto plazo del dolor moderado o severo en postoperatorio. Tratamiento del dolor causado por el cólico nefrítico.

##### 4.2. Posología y forma de administración

Administración intravenosa o intramuscular. En general, los efectos adversos se pueden reducir si se utilizan las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible para el control de los síntomas (ver sección 4.4). El tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable debe iniciarse en el medio hospitalario. La duración máxima del tratamiento no debe superar los 2 días. En el caso de pasarse posteriormente a tratamiento oral, la duración total del tratamiento con ketorolaco no podrá superar los 7 días. En el tratamiento del dolor causado por el cólico nefrítico se recomienda una dosis única de 30 mg por vía im o iv. La dosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable deberá ajustarse de acuerdo con la severidad del dolor y la respuesta del paciente procurando administrar la dosis mínima eficaz. La dosis inicial recomendada de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable por vía im o iv es de 2 de 15 10 mg seguidos de dosis de 10-30 mg cada 4 a 6h, según las necesidades para controlar el dolor. En casos de dolor intenso o muy intenso la dosis inicial recomendada es de 30 mg de ketorolaco. La dosis máxima diaria recomendada es de 90 mg para adultos no ancianos y de 60 mg en ancianos. Contraindicaciones y 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo). Ancianos (> 65 años): Dado que los ancianos pueden eliminar peor el ketorolaco y ser más sensibles a los efectos secundarios de los AINE, se recomienda extremar las precauciones y utilizar dosis menores en los ancianos (en el límite inferior del intervalo

posológico recomendado). Se recomienda no superar una dosis diaria total de 60 mg. Pacientes con insuficiencia renal: Dado que el ketorolaco y sus metabolitos se eliminan principalmente por vía renal, su aclaramiento plasmático está disminuido en los pacientes con menor aclaramiento de creatinina. Ketorolaco está contraindicado en la insuficiencia renal moderada o grave (creatinina sérica >442 µmol/l). En cuanto a los pacientes con menor grado de insuficiencia renal (creatinina sérica = 170- 442 µmol/l), deben recibir dosis menores de ketorolaco (la mitad de la dosis recomendada, sin superar una dosis diaria total de 60 mg), con determinaciones periódicas de las pruebas de función renal. La diálisis apenas permite eliminar el ketorolaco de la sangre.

**4.3. Contraindicaciones** • El ketorolaco está contraindicado en pacientes con úlcera péptica, o antecedentes de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinal. • Hipersensibilidad al ketorolaco trometamol u otros antiinflamatorios no esteroideos. Existe la posibilidad de sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pudiendo inducir a reacciones alérgicas graves (se han observado reacciones anafilácticas graves) (ver sección 4.4) • En pacientes que hayan experimentado crisis de asma, rinitis aguda, urticaria, edema angioneurótico u otras reacciones de tipo alérgico tras haber utilizado sustancias de acción similar (p. ej. ácido acetilsalicílico u otros AINEs) • Al igual que otros AINEs, ketorolaco trometamol está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. • Pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (creatinina sérica > 442 µmol/l). • Debido a la inhibición de la función plaquetaria su uso está contraindicado en pacientes con diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación. No debe emplearse en pacientes con hemorragia cerebral (ver sección 4.4) • Uso durante el parto, durante el tercer trimestre de la gestación y durante la lactancia (ver sección 4.6). • Debido a su efecto como antiagregante plaquetario, ketorolaco trometamol está contraindicado como analgésico profiláctico antes o durante la intervención quirúrgica debido al incremento del riesgo de hemorragia. •

El incremento de la dosis de AINEs, incluido este medicamento, aumenta el riesgo de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación en pacientes con antecedentes de úlcera, especialmente en aquellos complicados con hemorragia o perforación (ver sección 4.3) y en los ancianos. Las evidencias epidemiológicas muestran que ketorolaco a las dosis recomendadas puede asociarse con un riesgo más elevado de toxicidad gastrointestinal grave, en comparación con dosis equivalentes de otros AINE, especialmente cuando se ha utilizado en indicaciones o durante periodos de tiempo prolongados distintos de los autorizados (ver secciones 4.1 y 4.2.). Al igual que con otros AINES, la incidencia y severidad de complicaciones gastrointestinales puede incrementarse con el aumento de la dosis y la duración del tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable.

**Efectos renales** Al igual que otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, el ketorolaco puede elevar los niveles plasmáticos de nitrógeno ureico y de creatinina. Debido a que el ketorolaco y sus metabolitos se excretan principalmente por el riñón, los

pacientes con una insuficiencia renal importante no deberían ser tratados con ketorolaco. En caso de administrarse a pacientes con insuficiencia renal, deberá reducirse la dosis y monitorizar la función renal ya que el aclaramiento del ketorolaco disminuye en proporción a la reducción del aclaramiento de creatinina. En pacientes con valores de creatinina sérica que oscilan desde 1,9 a 5,0 mg/dl, el aclaramiento del ketorolaco se reduce a aproximadamente la mitad. Las prostaglandinas son responsables del mantenimiento del flujo renal en condiciones de hipovolemia o deshidratación. La administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en estas situaciones puede dar lugar a un deterioro de la función renal al disminuir el flujo renal. Efectos hematológicos Deberá tenerse máxima precaución si se administra Ketorolaco trometamol Accord a pacientes que tengan trastornos en la coagulación y se deberá vigilar estrechamente a estos pacientes.

Los pacientes con hipertensión incontrolada, insuficiencia cardiaca congestiva, isquemia coronaria, enfermedad arterial periférica y/o enfermedad cerebrovascular sólo deben ser tratados con Ketorolaco trometamol Accord tras una valoración exhaustiva. Efectos hepáticos El tratamiento con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable puede producir pequeñas elevaciones transitorias de alguno de los parámetros hepáticos, así como elevaciones significativas de la 7 de 15 SGOT y SGPT. En caso de aparición de evidencia clínica o de manifestaciones sistémicas (eosinofilia, rash cutáneo, etc.) indicativas de disfunción hepática, deberá suspenderse el tratamiento.

En pacientes con insuficiencia hepática debida a cirrosis no se producen cambios clínicamente importantes en el aclaramiento plasmático durante la administración de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. Reacciones cutáneas graves Muy raramente pueden aparecer reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, que incluyen eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociados al tratamiento con AINE (ver sección 4.8.)

**4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** No se recomienda su uso concomitante con: Otros AINE, incluyendo ácido acetil-salicílico: debe evitarse el uso simultáneo con otros AINE, incluyendo ácido acetil-salicílico a cualquier dosis y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), pues la administración de diferentes AINEs puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias. Anticoagulantes: los AINEs pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, como los dicumarínicos, sobre el tiempo de sangrado. Los pacientes que se hallan bajo tratamiento con anticoagulantes a dosis plenas pueden presentar un mayor riesgo de sangrado cuando se administren junto con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable, y su uso concomitante está contraindicado. En estudios clínicos en los que se administraron ketorolaco y heparina a dosis profilácticas no se observaron cambios significativos en la farmacocinética o farmacodinamia de estos fármacos. (ver sección 4.4.) Antiagregantes plaquetarios (como ácido acetil-salicílico, ticlopidina, o clopidogrel): los AINEs no deben combinarse con antiagregantes plaquetarios debido al riesgo de un efecto aditivo en la inhibición de la función plaquetaria, que puede

incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.). Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable reduce las concentraciones de tromboxano y prolonga el tiempo de sangría. A diferencia del ácido acetilsalicílico, el efecto inhibitor de la función plaquetaria desaparece al cabo de 24 ó 48 horas después de suspender el tratamiento con Ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. Pentoxifilina: durante el seguimiento postcomercialización, se han notificado dos casos de sangrado gastrointestinal severo en pacientes que estaban tomando pentoxifilina. Aunque no está claramente establecida tal interacción, no se aconseja la administración concomitante de pentoxifilina con ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. Probenecida: la administración conjunta da lugar a una reducción del aclaramiento plasmático y del volumen de distribución del ketorolaco así como un incremento significativo de los niveles plasmáticos y la vida media del fármaco Litio: los AINE, incluido ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable, pueden incrementar los niveles plasmáticos de litio, posiblemente por reducción de su aclaramiento renal. Deberá evitarse su administración conjunta Precauciones: Corticosteroides: Aumento del riesgo úlcera o hemorragia digestiva (ver sección 4.4.) Trombolíticos: Podrían aumentar el riesgo de hemorragia (ver sección 4.4.) Antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y de noradrenalina: pueden incrementar el riesgo de sangrado gastrointestinal (ver sección 4.4.). Metotrexato: la administración concomitante de ketorolaco y metotrexato deberá realizarse con precaución ya que algunos inhibidores de las prostaglandinas reducen la secreción tubular de metotrexato, pudiendo, por lo tanto, incrementar su toxicidad (ver sección 4.4.) Antihipertensivos, incluidos los diuréticos, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) o los betabloqueantes: Los AINE pueden reducir la eficacia de los diuréticos y otros fármacos antihipertensivos. Cuando se asocian inhibidores de la ECA o ARA II con un inhibidor de la ciclooxigenasa puede incrementarse el deterioro de la función renal, incluyendo el riesgo de insuficiencia renal aguda, normalmente reversible, en aquellos pacientes con la función renal comprometida (p.ej.: 9 de 15 pacientes deshidratados o pacientes ancianos con la función renal comprometida). La ocurrencia de estas interacciones debe ser tenida en cuenta en pacientes que reciban ketorolaco con un diurético o alguno de los antihipertensivos anteriormente mencionados. Por lo tanto, la combinación debe ser administrada con precaución, especialmente en pacientes ancianos. Los pacientes deberán ser hidratados de forma adecuada y se deberá considerar realizar la monitorización de la función renal después del inicio del tratamiento concomitante (ver secciones 4.3. y 4.4.) Furosemida: ketorolaco por vía parenteral disminuyó en un 20% la respuesta diurética a la furosemida en voluntarios sanos normovolémicos, de modo que se recomienda extremar las precauciones en los pacientes con insuficiencia cardíaca. Ketorolaco Trometamol no modifica la unión de la digoxina a las proteínas. Estudios in vitro han demostrado que a concentraciones terapéuticas de salicilato (300 µg/ml) se produce una reducción de la unión del Ketorolaco a proteínas de aproximadamente un 99,2 - 97,5%. Esto supone la

posibilidad de que se dupliquen las concentraciones plasmáticas de ketorolaco libre. Por el contrario, la digoxina, warfarina, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, acetaminofeno, fenitoína y tolbutamida, a concentraciones terapéuticas, no modifican la unión del Ketorolaco Trometamol a las proteínas plasmáticas. La administración concomitante de Ketorolaco trometamo accord con un tratamiento que afecte a la hemostasia, incluyendo dosis terapéuticas de tratamiento con anticoagulantes (warfarina), dosis profilácticas bajas de heparina (2500-5000 unidades dos veces al día) y dextranos, puede aumentar el riesgo de hemorragia aunque los estudios no demuestran una interacción significativa entre este medicamento y warfarina o heparina (ver sección

#### **4.6. Reacciones adversas**

Trastornos gastrointestinales: Los efectos adversos observados más frecuentemente son de tipo gastrointestinal. Pueden ocurrir úlcera péptica, perforación o hemorragia gastrointestinal, en ocasiones mortales, en particular en ancianos (ver sección 4.4.). Se han notificado náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, eructos, esofagitis, ulceración gastrointestinal, rectorragia, pancreatitis, sequedad de boca, sensación de plenitud, exacerbación de colitis ulcerosa y de enfermedad de Crohn (ver sección 4.4.). Con menos frecuencia, se ha observado gastritis. Infecciones: meningitis aséptica. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: anorexia, hiperpotasemia e hiponatremia. Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, mareo, cefalea, hipercinesia, parestesias, disgeusia. Trastornos psiquiátricos: sueños anormales, alteración del pensamiento, ansiedad, depresión, insomnio, euforia, alucinaciones, reacciones psicóticas, somnolencia, disminución de la capacidad de concentración, nerviosismo. Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal aguda, "dolor de riñones" (con hematuria e hiperazoemia o sin ellas), polaquiuria, retención urinaria, nefritis intersticial, síndrome nefrótico, oliguria, síndrome hemolítico urémico.. Al igual que sucede con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, pueden aparecer signos de insuficiencia renal (p. ej.: elevación de las concentraciones de creatinina y potasio) tras una dosis de ketorolaco trometamol Accord 30 mg/ml solución inyectable. Trastornos cardíacos: palpitaciones, bradicardia e insuficiencia cardíaca (ver sección 4.3 y sección 4.4). Trastornos vasculares: hipertensión, hipotensión, hematomas, rubefacción, palidez, hemorragia posquirúrgica. Los resultados epidemiológicos y de los ensayos clínicos sugieren que el uso de coxibs y de algunos AINEs (especialmente a dosis altas) puede estar asociado a un pequeño incremento del riesgo de acontecimientos arteriales trombóticos (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). Aunque no se ha demostrado que ketorolaco aumente la incidencia de acontecimientos trombóticos como el infarto de miocardio, no hay datos suficientes que lo excluyan de dicho riesgo. Trastornos del aparato reproductor y de la mama: infertilidad femenina. Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: asma bronquial, disnea, edema pulmonar, epistaxis. Trastornos hepatobiliares: hepatitis, ictericia colestásica, insuficiencia hepática. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: muy raramente pueden aparecer reacciones

de hipersensibilidad cutánea de tipo vesículo-ampollosas, incluyendo necrolisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) y síndrome de Stevens-Johnson (ver sección 4.4.). 12 de 15 Dermatitis exfoliativa, exantema maculopapular, prurito, urticaria, púrpura, angioedema, sudación, eritema facial. Trastornos del sistema inmunológico: anafilaxia, reacciones anafilactoides, reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, rubefacción, erupción, hipotensión, edema laríngeo. Las reacciones anafilactoides, como la anafilaxia, pueden llegar a ser mortales. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: , trombocitopenia. Trastornos oculares: alteraciones de la vista. Trastornos del oído y del laberinto: acúfenos, hipoacusia, vértigo. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, edema, reacciones en el lugar de la inyección, fiebre, polidipsia, dolor torácico.

FICHA TÉCNICA: PREGABALINA

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Pregabalina 75 mg cápsulas duras

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Pregabalina 75 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 75 mg de pregabalina.

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 8,25 mg de lactosa monohidrato.

**3. DATOS CLÍNICOS**

**3.1. Indicaciones terapéuticas**

Dolor neuropático Pregabalina está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico y central en adultos.

Epilepsia Pregabalina está indicado en adultos en el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Trastorno de ansiedad generalizada Pregabalina está indicado en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

**3.2 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. 3 de 17 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). Insuficiencia 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 (Acr), tal y como se indica en la Tabla 1, que se ha determinado usando la fórmula siguiente: 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).

### **3.4 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

### **3.5. 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. 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 de pacientes de edad avanzada

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.

Insuficiencia renal 5 de 17 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, sugestivos de dependencia física. 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, los datos sugieren que la incidencia y gravedad de los síntomas de retirada pueden estar relacionados con la dosis. 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.

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). Uso incorrecto, potencial de abuso o dependencia Se han notificado casos de uso incorrecto, abuso o dependencia.

Encefalopatía Se han notificado casos de encefalopatía, mayoritariamente en pacientes con enfermedades subyacentes que podrían haber provocado la encefalopatía. Intolerancia a la lactosa Este medicamento 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.

#### **4.6. 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 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.

#### **4.7. 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. A continuación, 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 ( $=1/10$ ); frecuentes ( $=1/100$  a  $1/10$ ); poco frecuentes ( $=1/1.000$  a  $1/100$ ); raras ( $=1/10.000$ ) 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.