

EFFECTIVIDAD PREVENTIVA DE LA PREGABALINA EN EL SÍNDROME  
DOLOROSO CRÓNICO NEUROPÁTICO (SDCN) EN MASTECTOMÍA POR  
CÁNCER

AURA MILENA POVEDA DÍAZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
BUCARAMANGA  
2018

EFFECTIVIDAD PREVENTIVA DE LA PREGABALINA EN EL SÍNDROME  
DOLOROSO CRÓNICO NEUROPÁTICO (SDCN) EN MASTECTOMÍA POR  
CÁNCER

Autora:

AURA MILENA POVEDA DÍAZ

Residente de Anestesiología y Reanimación

Trabajo de grado para optar al título de:  
Especialización en anestesiología y reanimación

Director y asesor Epidemiológico:

HÉCTOR JULIO MELÉNDEZ Md MSc

Profesor Titular UIS

Co-Directores:

OMAR FERNANDO GOMEZESE

Anestesiólogo especialista en dolor y cuidado paliativo

Profesor Cátedra

LUZ ELENA CÁCERES

Anestesióloga especialista en dolor y cuidado paliativo

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGIA  
ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
BUCARAMANGA

2018

## TABLA DE CONTENIDO

|                                            | <b>Pág.</b> |
|--------------------------------------------|-------------|
| 1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO                | 12          |
| 1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN              | 15          |
| 1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA                | 15          |
| 2. JUSTIFICACIÓN                           | 16          |
| 3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE         | 17          |
| 4. OBJETIVOS                               | 25          |
| 4.1 OBJETIVO GENERAL                       | 25          |
| 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:                 | 25          |
| 5. METODOLOGÍA                             | 26          |
| 5.1 TIPO DE ESTUDIO:                       | 26          |
| 5.2 POBLACIÓN BLANCO:                      | 26          |
| 5.3 POBLACIÓN ELEGIBLE:                    | 26          |
| 5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN                 | 26          |
| 5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN                 | 26          |
| 5.6 TAMAÑO DE MUESTRA                      | 27          |
| 5.7 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL:          | 27          |
| 5.8 VARIABLE EXPLICATORIA:                 | 27          |
| 5.9 VARIABLES INDEPENDIENTES (Ver Anexo 1) | 27          |
| 5.10 VARIABLES DEPENDIENTES (Ver Anexo 3)  | 28          |

|       |                                                       |    |
|-------|-------------------------------------------------------|----|
| 5.11  | MANEJO DE LOS PARTICIPANTES                           | 30 |
| 6.    | ASPECTOS ÉTICOS                                       | 31 |
| 7.    | RESULTADOS                                            | 33 |
| 7.1   | MANEJO DE LOS DATOS                                   | 33 |
| 7.2   | RESULTADOS                                            | 33 |
| 7.2.1 | Variables sociodemográficas                           | 34 |
| 7.2.2 | Variables intraoperatorias                            | 35 |
| 7.2.3 | Variables quirúrgicas y hospitalización               | 35 |
| 7.2.4 | Incidencia de dolor neuropático postmastectomía       | 36 |
| 7.2.5 | Severidad del Dolor según EVA (Escala Visual Análoga) | 36 |
| 7.2.6 | Analgesia regional y SDCN postmastectomía             | 37 |
| 7.2.7 | Análisis bivariado                                    | 38 |
| 7.2.8 | Efectos adversos a la pregabalina                     | 39 |
| 7.3   | DISCUSIÓN                                             | 39 |
| 7.4   | CONCLUSIONES                                          | 43 |
| 8.    | CRONOGRAMA (Ver Anexo 8)                              | 44 |
| 9.    | PRESUPUESTO (Ver Anexo 9)                             | 44 |
|       | BIBLIOGRAFÍA                                          | 45 |
|       | ANEXOS                                                | 49 |

## LISTA DE TABLAS

|                                                                                                       | <b>Pág.</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Tabla 1.</b> Clasificación del dolor neuropático                                                   | 18          |
| <b>Tabla 2.</b> Características comunes sugestivas de dolor neuropático                               | 19          |
| <b>Tabla 3.</b> Instrumento DN4 para diagnóstico de dolor neuropático                                 | 20          |
| <b>Tabla 4.</b> Variables Basales y sociodemográficas                                                 | 34          |
| <b>Tabla 5.</b> Variables intraoperatorias                                                            | 35          |
| <b>Tabla 6.</b> Variables quirúrgicas y hospitalización                                               | 36          |
| <b>Tabla 7.</b> Riesgos Absolutos y relativos de dolor neuropático según grupo                        | 36          |
| <b>Tabla 8.</b> Incidencia de dolor según EVA, severidad y grupo                                      | 37          |
| <b>Tabla 9.</b> Riesgo Relativo de SDCN postmastectomía según bloqueo analgésico                      | 37          |
| <b>Tabla 10.</b> Consumo de analgésicos durante el seguimiento                                        | 38          |
| <b>Tabla 11.</b> Riesgo Relativo de Factores de riesgo para dolor crónico neuropático postmastectomía | 38          |

## LISTA DE FIGURAS

|                                                                   | <b>Pág.</b> |
|-------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Figura 1.</b> Incidencia mundial del cáncer de mama en el 2012 | 17          |
| <b>Figura 2.</b> Flujograma                                       | 29          |
| <b>Figura 3.</b> Incidencia de efectos adversos a la pregabalina  | 39          |

## LISTA DE ANEXOS

|                                                                                                                           | <b>Pág.</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Anexo A.</b> Variables independientes                                                                                  | 50          |
| <b>Anexo B.</b> Clasificación del estado físico de la sociedad americana de anestesiología                                | 51          |
| <b>Anexo C.</b> Variables dependientes                                                                                    | 52          |
| <b>Anexo D.</b> Escala del estado general del paciente oncológico ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)               | 53          |
| <b>Anexo E.</b> Instrumento de recolección de datos                                                                       | 54          |
| <b>Anexo F.</b> Certificado de finalización del curso virtual protección de los participantes humanos de la investigación | 58          |
| <b>Anexo G.</b> Aval del comité de ética                                                                                  | 59          |
| <b>Anexo H.</b> Cronograma                                                                                                | 60          |
| <b>Anexo I.</b> Presupuesto                                                                                               | 61          |

## RESUMEN

**TITULO:** EFECTIVIDAD PREVENTIVA DE LA PREGABALINA EN EL SÍNDROME DOLOROSO CRÓNICO NEUROPÁTICO (SDCN) EN MASTECTOMÍA POR CÁNCER.\*

**AUTOR:** AURA MILENA POVEDA DÍAZ.\*\*

**Palabras clave:** mastectomía, Síndrome doloroso crónico neuropático, pregabalina.

**Introducción:** En la población sometida a mastectomía por cáncer, la incidencia de síndrome doloroso crónico neuropático (SDCN) está entre 20 y 50%. Esta patología incrementa la morbilidad, retardando su rehabilitación y su retorno a las labores de la vida diaria con impacto en su calidad de vida. Dada la dificultad para el manejo de ésta entidad, es importante buscar mecanismos preventivos como lo es el uso de la pregabalina, un antineuropático del cual no se ha estudiado su efectividad preventiva en éste síndrome.

**Materiales y métodos:** Estudio tipo Cohorte prospectiva, analítico incluyendo 74 pacientes cuya asignación no fue aleatoria sino por conveniencia. La presencia de SDCN se evaluó utilizando el cuestionario DN4 en 3 momentos: previo al alta, al mes y 90 días del posoperatorio, considerándose positiva una puntuación  $\geq$  a 4. Los datos fueron analizados con STATA.

**Resultados:** La cohorte quedó conformada por 49% de participantes en el grupo expuesto (pregabalina), no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a las características basales entre los grupos. La incidencia de SDCN al egreso, 30 y 90 días postoperatorios fue del 3%, 13,51% y 13,51% en el grupo expuesto versus 5%, 20,51% y 15,79% en el grupo no expuesto, pero sin diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ). Pregabalina mostró tendencia a ser efectiva y protectora con incidencias y Riesgo Relativo (RR) menores, sin diferencias significativas respecto al grupo no expuesto. Se presentaron efectos adversos en el 23% de los pacientes, el más frecuente fue somnolencia (17%) sin requerir la suspensión del medicamento.

**Conclusiones:** La pregabalina administrada en forma profiláctica en pacientes que van a ser sometidas a mastectomía por cáncer tiene menores riesgos absolutos y relativos de presentar SDCN pero sin diferencias significativas. Se requiere realizar un estudio tipo ensayo clínico controlado que valide nuestros hallazgos.

---

\*Trabajo de grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Departamento de Cirugía, Especialización en Anestesiología y Reanimación. Director y asesor Epidemiológico: MELÉNDEZ, Héctor Julio Md MSc, Profesor Titular UIS. Co-Directores: GOMEZESE, Omar Fernando, Anestesiólogo especialista en dolor y cuidado paliativo; Profesor Cátedra: CÁCERES, Luz Elena, Anestesióloga especialista en dolor y cuidado paliativo.

## ABSTRACT

**TITLE:** PREVENTIVE EFFECTIVENESS OF PREGABALIN IN CHRONIC NEUROPATHIC PAIN SYNDROME (CNPS) IN MASTECTOMY FOR CANCER. \*

**AUTHOR:** AURA MILENA POVEDA DÍAZ.\*\*

**Keywords:** mastectomy, Chronic neuropathic pain syndrome, pregabalin.

**Introduction:** Among the population undergoing mastectomy due to breast cancer, the incidence of chronic neuropathic pain syndrome (CNPS) is between 20 and 50%. This pathology increases the morbidity, delaying not only the rehabilitation process but also the return to daily activities with an impact in life quality. Given its difficult management, it is important to seek preventive measurements such as the use of pregabalin, an anti-neuropathic medication which preventive effectiveness in this syndrome has not been yet studied.

**Materials and Methods:** Study type prospective cohort, analytic including 74 patients whose selection was not randomized but by convenience. The presence of CNPS was evaluated with the DN4 questioner during three moments: before discharge, at one month and 90 days postoperative, considering positive a score  $\geq 4$ . The data was analyzed with STATA.

**Results:** The cohort consisted of 49% of the subjects in the exposed group (pregabalin); there were no significant statistical differences among the basal characteristics of the groups. The incidence of CNPS at discharge, 30 and 90 days postoperative was of 3%, 13,51% and 13,51% in the exposed group versus 5%, 20,51% and 15,79% in the unexposed group, but without significant differences between them ( $p > 0,05$ ). Pregabalin showed a tendency to be effective and protective with lower incidences and Relative Risk (RR), without significant differences compared to the unexposed group. Adverse effects were presented in 23% of the patients, the most common being somnolence (17%) without requiring discontinuation of the medication.

**Conclusions:** Pregabalin administered prophylactically in patients that will be undergoing mastectomy due to breast cancer, has lower absolute risk and relative risk of presenting CNPS but without significant differences. A study type controlled clinical trial should be performed in order to validate our findings.

---

\*Degree Paper

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Departamento de Cirugía, Especialización en Anestesiología y Reanimación. Director y asesor Epidemiológico: MELÉNDEZ, Héctor Julio Md MSc, Profesor Titular UIS. Co-Directores: GOMEZESE, Omar Fernando, Anestesiólogo especialista en dolor y cuidado paliativo; Profesor Cátedra: CÁCERES, Luz Elena, Anestesióloga especialista en dolor y cuidado paliativo.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el sexo femenino(1), en la mayoría de los casos es susceptible de manejo quirúrgico y después de ello, entre un 20 y un 50% de pacientes pueden desarrollar síndrome doloroso crónico neuropático postmastectomía(2), el cual presenta diferentes localizaciones a saber: axila, mama, tórax y porción superomedial del brazo; se caracteriza por ser constante, quemante, lancinante, sordo, pruriginoso, superficial o profundo y tiene gran repercusión en el paciente aquejado dado que afecta su estado de ánimo, las actividades de la vida diaria, ocasiona disfunción social y pérdidas económicas para el sistema de salud. Además se han identificado algunos factores de riesgo para su desarrollo como la presencia de mastalgia preoperatoria, la presentación de la enfermedad a temprana edad lo cual se relaciona con negatividad para receptores hormonales, peor pronóstico, son de alto grado y muy invasivos, el manejo complementario (quimioterapia o terapia hormonal previa al procedimiento quirúrgico), el tipo de cirugía, el daño neural intraprocedimental, la severidad del dolor agudo postoperatorio, radioterapia postquirúrgica, la aparición de complicaciones postoperatorias, la reconstrucción de la mama con prótesis y predisposición genética.(3,4)

La fisiopatología del dolor neuropático involucra la pérdida de controles inhibitorios por regulación a la baja de receptores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), sobreexpresión de canales de sodio en el ganglio de la raíz dorsal, regulación a la baja de receptores opioides, sensibilización central y periférica por sustancias como la bradikinina, glutamato, prostaglandinas, adenosintrifosfato (ATP), sustancia P, etc. (4)

El diagnóstico de ésta entidad es clínico y está dado por la presencia de síntomas sensoriales, motores o autonómicos como dolor quemante, punzante, parestesias y signos que deben ser evaluados por quien desea realizar el diagnóstico como

hipoestesia al tacto, al frío, hipoalgesia, hiperalgesia a estímulos puntiformes, al frío, al calor, alodinia utilizando a su vez diversos instrumentos como la escala de LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) (5) y el DN4 (doulour Neuropathique 4') validados al español desde el año 2006 y 2007 respectivamente. (6,7)

Para prevenir la aparición del SDCN postmastectomía se han postulado distintas posibilidades farmacológicas como por ejemplo flurbiprofeno (3), venlafaxina, gabapentin (8), infusión de lidocaína intraoperatoria (9), dexmedetomidina perioperatoria en infusión (10) pero no se ha llegado a un consenso a nivel mundial sobre cuál de éstas intervenciones es la ideal para lograr éste propósito. La pregabalina es un ligando de la subunidad moduladora  $\alpha 2 \delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje que reduce la captación presináptica de calcio, disminuye la liberación de neurotransmisores de la señal dolorosa en el asta dorsal de la médula, como el glutamato y la sustancia P. (11)

En comparación con su homólogo el gabapentin, la pregabalina presenta escasa toxicidad cardiovascular, cutánea, hematológica, renal, hepática y oftalmológica; no modifica los niveles de HbA1c ni el control de la glucemia en los pacientes diabéticos. Su absorción intestinal es mayor al 90% y es independiente de la dosis administrada. No presenta unión a proteínas por lo cual presenta mínimas interacciones farmacológicas. Los efectos adversos presentados con más frecuencia con el uso de la pregabalina son: cefalea, edema periférico, visión borrosa y principalmente somnolencia y mareo los cuales se presentan sobretodo en la primera semana de su administración, son de intensidad leve a moderada dependiendo de la dosis utilizada y generalmente desaparecen al discontinuar su uso. (11–13)

En Colombia se cuenta con diversas presentaciones comerciales de pregabalina, medicamento que se ha utilizado para el manejo de diversos tipos de dolores

neuropáticos intratables como la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética periférica y el dolor relacionado con el cáncer; sin embargo, su utilidad preventiva del SDCN postmastectomía no ha sido estudiada. (12)

## **1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La pregabalina es efectiva en la prevención del dolor crónico neuropático postmastectomía por cáncer?

### **1.2 HIPÓTESIS INVESTIGATIVA**

El uso profiláctico de pregabalina es efectivo en prevenir la aparición del dolor crónico neuropático postmastectomía por cáncer.

## 2. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en el sexo femenino (1), en la mayoría de los casos es susceptible de manejo quirúrgico y después de ello, entre un 20 y un 50% de pacientes pueden desarrollar síndrome doloroso crónico neuropático postmastectomía (2), entidad de difícil tratamiento tornándose en ocasiones refractario al mismo razón por la cual se hace necesario buscar un método de abordaje preventivo que nos permita brindar una mejor calidad de vida a las pacientes oncológicas.

La analgesia preventiva con pregabalina como neuromodulador en SDCN postmastectomía pudiese explicarse por la teoría de disminuir la respuesta proinflamatoria sensitiva periférica y central al dolor, interrumpiendo el círculo inflamación, dolor, hiperalgesia. (3)

La pregabalina presenta menores efectos adversos que el gabapentin y con ella se han realizado varios estudios como analgesia preventiva en cuanto al disminuir la dosis de opioides en el dolor agudo postoperatorio (4) pero aún no hay evidencia de si sería una intervención profiláctica efectiva en los síndromes dolorosos crónicos neuropáticos post-mastectomía, lo cual justifica nuestro estudio. Igualmente en el manejo del SDCN, se han utilizado diferentes fármacos tipo flurbiprofeno (5), venlafaxina, gabapentin (6) con resultados diversos pero ninguno con eficacia comprobada ni dosis establecida para tal fin. Nuestro estudio es una cohorte prospectiva donde describimos la efectividad de la pregabalina administrada de manera profiláctica y en el postoperatorio en pacientes sometidas a mastectomía por cáncer. Este estudio servirá como punto de partida para trabajos futuros con mayor nivel de evidencia como un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado.

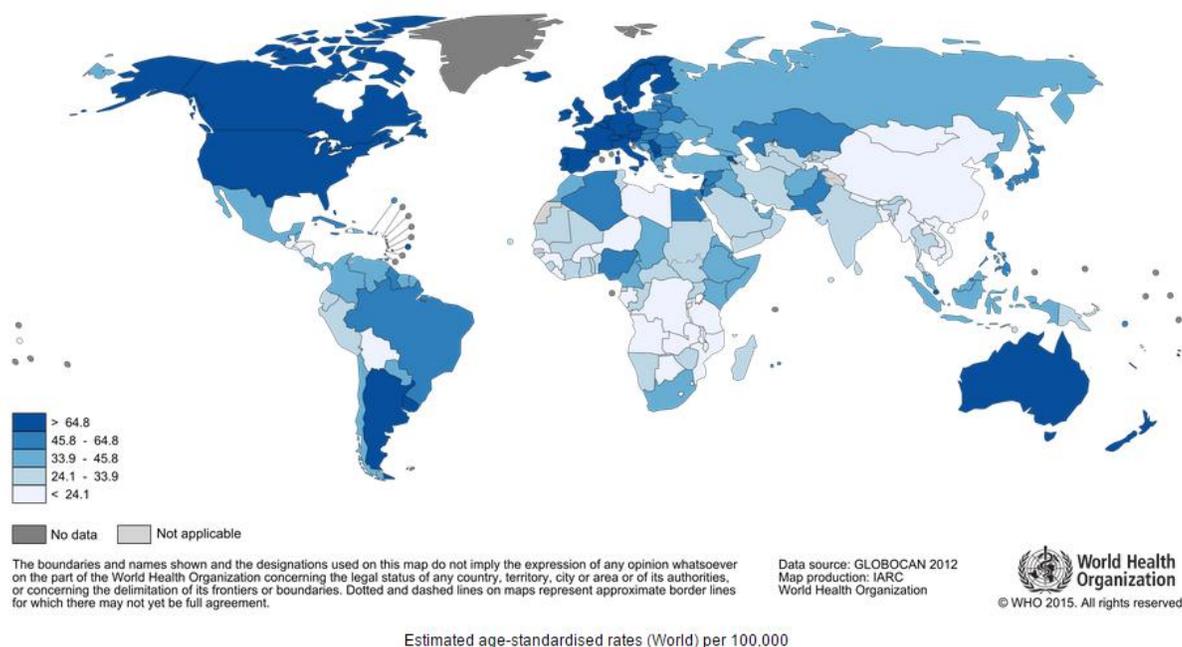
### 3. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

El cáncer de mama es la segunda neoplasia más diagnosticada en el mundo y la más frecuente en las mujeres representando aproximadamente el 25% de los tumores malignos del sexo femenino a nivel mundial. (1)

En Colombia para el año 2012 se presentaron 8410 casos nuevos de cáncer de seno para una tasa de incidencia de 47,34 por 100.000 habitantes siendo la neoplasia más frecuente en las mujeres. (7)

En la figura 1 se muestra un mapa extraído del Globocan donde se observa la incidencia de cáncer de mama a nivel mundial registrada en el 2012.

**Figura 1.** Incidencia mundial del cáncer de mama en el 2012



Fuente: GLOBOCAN 2012. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. (Último acceso: 25/07/2015)

Según la asociación internacional para el estudio del dolor desde 1998 se sabe que haber sufrido un traumatismo o haberse sometido a una intervención quirúrgica son factores de riesgo para desarrollar síndromes dolorosos crónicos, los cuales se caracterizan por tener una duración mayor de 2 meses después de la noxa relacionada y su incidencia oscila entre un 20 y un 50%. (2)

El dolor neuropático es aquél que se origina por lesión directa de un nervio o enfermedad que afecte el sistema somatosensorial. (8) En la tabla 1 se observan las diversas clasificaciones que se han propuesto para el dolor neuropático:

**Tabla 1.** Clasificación del dolor neuropático

|              |                                                                                                                                     |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Localización | Central → Médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza cerebral<br>Periférico → Nervio, plexo, ganglio de la raíz dorsal, raíz |
| Distribución | Localizado → Área bien delimitada y consistente de máximo dolor<br>Difuso                                                           |
| Etiología    | Trauma - Isquemia o hemorragia<br>Neurotoxicidad-- Neurodegeneración<br>Paraneoplásico- Metabólico<br>Déficit vitamínico- Cáncer    |

Fuente: Adaptado de IASP. Pain Clinical updates. 2010  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctl\\_servlet?\\_f=10&pidet\\_articulo=90312981&pidet\\_usuario=0&pcontactid=&pidet\\_revisita=202&ty=15&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n02a90312981pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pidet_articulo=90312981&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revisita=202&ty=15&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n02a90312981pdf001.pdf)  
 (último acceso: 19/09/2015)

El SDCN postmastectomía presenta diferentes localizaciones a saber: axila, mama, tórax y porción superomedial del brazo; se caracteriza por ser constante, quemante, lancinante, sordo, pruriginoso, superficial o profundo y tiene gran repercusión en el paciente aquejado dado que afecta su estado de ánimo, las actividades de la vida diaria, ocasiona disfunción social y pérdidas económicas para el sistema de salud. Además se han identificado algunos factores de riesgo para su desarrollo como la presencia de mastalgia preoperatoria, la presentación de la enfermedad a temprana edad lo cual se relaciona con negatividad para receptores hormonales, peor pronóstico, son de alto grado y muy invasivos, el manejo complementario (quimioterapia o terapia hormonal previa al procedimiento quirúrgico), el tipo de cirugía, el daño neural intraprocedimental, la severidad del

dolor agudo postoperatorio, radioterapia postquirúrgica, la aparición de complicaciones postoperatorias, la reconstrucción de la mama con prótesis y predisposición genética.(5,9)

La fisiopatología del dolor neuropático involucra la pérdida de controles inhibitorios por regulación a la baja de receptores GABA (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), sobreexpresión de canales de sodio en el ganglio de la raíz dorsal, regulación a la baja de receptores opioides, sensibilización central y periférica por sustancias como la bradikinina, glutamato, prostaglandinas, adenosintrifosfato (ATP), sustancia P, etc. (9)

- Diagnóstico de Dolor Neuropático:

El diagnóstico de ésta entidad es clínico y está dado por la presencia de síntomas sensoriales, motores o autonómicos y los signos los cuales deben ser evaluados por quien desea realizar el diagnóstico. Estos criterios se resumen en la tabla 2.

**Tabla 2.** Características comunes sugestivas de dolor neuropático

| TÉRMINO                 | DEFINICIÓN                                                              |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Parestesias             | Sensaciones positivas no dolorosas (hormigueo)                          |
| Dolor quemante          | Sensaciones de dolor espontáneo cualitativo frecuente                   |
| Dolor punzante          | Sensación dolorosa intensa espontánea o evocada de segundos de duración |
| Hipoestesia táctil      | Sensibilidad disminuida a un estímulo táctil                            |
| Hipoestesia al frío     | Sensibilidad disminuida al frío                                         |
| Hipoalgesia             | Sensibilidad disminuida a un estímulo doloroso normal                   |
| Hiperálgesia            | Sensibilidad aumentada el dolor                                         |
| Hiperálgesia puntiforme | Hiperálgesia a un estímulo puntiforme como es un pinchazo               |
| Hiperálgesia estática   | Hiperálgesia a presión roma                                             |
| Hiperálgesia al calor   | Hiperálgesia a un estímulo caluroso                                     |
| Hiperálgesia al frío    | Hiperálgesia a un estímulo frío                                         |
| Alodinia                | Dolor debido a un estímulo no nociceptivo (no doloroso)                 |

Fuente: Adaptado Scadding JW, Treede RD. Handbook of Clinical Neurology. 2006  
[http://apps.elsevier.es/watermark/ctlServlet?\\_f=10&pidet\\_articulo=90312981&pidet\\_usuario=0&pcontactid=&pidet\\_revisita=202&ty=15&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n02a90312981pdf001.pdf](http://apps.elsevier.es/watermark/ctlServlet?_f=10&pidet_articulo=90312981&pidet_usuario=0&pcontactid=&pidet_revisita=202&ty=15&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=202v25n02a90312981pdf001.pdf)  
 (último acceso: 19/09/2015). Tomada sin permiso

- Criterios Diagnósticos de Síndrome Doloroso Crónico Neuropático:

Para el diagnóstico del SDCN existen diversos instrumentos como la escala de LANSS (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs) (10) y el DN4 (doulour Neuropathique 4') validados al español desde el año 2006 y 2007 respectivamente. (11,12) El instrumento DN4 es de fácil aplicación, motivo por el cual fue escogido en este estudio. La escala DN4 define la sospecha de dolor neuropático con un puntaje mayor de 4 puntos de 10 posibles con una sensibilidad mayor al 80% y especificidad mayor al 90%. (12) El instrumento DN4 se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3.** Instrumento DN4 para diagnóstico de dolor neuropático

| ENTREVISTA DEL PACIENTE  |                                                                            | PUNTUACIÓN |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------|
| A                        | Tiene su dolor alguna de éstas características:                            |            |
| 1.                       | Quemazón                                                                   |            |
| 2.                       | Sensación de frío doloroso                                                 |            |
| 3.                       | Descargas eléctricas                                                       |            |
| B                        | Tiene la zona donde le duele alguno de éstos síntomas:                     |            |
| 4.                       | Hormigueo                                                                  |            |
| 5.                       | Pinchazos                                                                  |            |
| 6.                       | Entumecimiento                                                             |            |
| 7.                       | Escozor                                                                    |            |
| EXPLORACIÓN DEL PACIENTE |                                                                            |            |
| C.                       | Se evidencia en la exploración alguno de éstos signos en la zona dolorosa: |            |
| 8.                       | Hipoestesia al tacto                                                       |            |
| 9.                       | Hipoestesia al pinchazo                                                    |            |
| D.                       | El dolor se provoca o intensifica por:                                     |            |
| 10.                      | El roce                                                                    |            |

Fuente: Adaptado de Gómez-Garrido A., González-Viejo M., Fraile-Soriano R, Herraiz-Díaz A. Incidencia del dolor neuropático en el lesionado medular. Rehabilitación (Madr). 2010; 44(3): 199-204. <http://www.elsevier.es/pt-revista-rehabilitacion-120-articulo-incidencia-del-dolor-neuropatico-el-S0048712010000927> (Último acceso 06/02/2018). Tomada sin permiso

Para su aproximación diagnóstica, se deben descartar otras entidades que puedan cursar con dolor como es el caso de la infección del sitio operatorio.

Dolor Neuropático Postmastectomía:

El síndrome de dolor neuropático postmastectomía por cáncer se subdivide en cuatro subtipos: (13)

Dolor del seno fantasma: Consiste en la experimentación de dolor en la mama extirpada como si todavía estuviera presente. Se da principalmente en cirugías radicales.

Neuralgia intercostal: Presencia de dolor y cambios sensoriales en la distribución del nervio intercostal debido al daño sufrido por dicho nervio durante la intervención quirúrgica secundario a las múltiples variaciones anatómicas. Esta lesión se da por igual en cirugías conservadoras y radicales.

Neuroma: Dolor a nivel de la cicatriz quirúrgica o irradiado al brazo que se desencadena con la percusión. Se origina porque hay axones atrapados dentro de la cicatriz. Extirparlo puede quitar el dolor, pero también es posible que éstas lesiones recidiven.

Dolor debido al compromiso de otras estructuras nerviosas que puede ser consecuencia de lesión o tracción de los nervios pectoral medial o lateral, toracodorsal y torácico largo.

El tratamiento del dolor neuropático se clasifica en diversas líneas así:

- *Primera Línea:*

Antidepresivos tricíclicos cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de calcio y sodio, la inhibición de la recaptación de monoaminas y el bloqueo del receptor NMDA (*N-metil-D-aspartato*), su efecto analgésico se obtiene a dosis menores que el efecto antidepresivo, han mostrado utilidad en dolores

neuropáticos severos pero sus efectos adversos anticolinérgicos limitan su uso por lo cual también se han utilizado los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, anticonvulsivantes que actúan a nivel de los canales de calcio dependientes de voltaje los cuales también ha mostrado utilidad para condiciones severas de dolor neuropático con pocos efectos adversos y adecuada tolerabilidad. (14,15)

- *Segunda Línea:*

Los opioides pueden ser de primera línea en algunas circunstancias como por ejemplo en patologías neoplásicas, pero para los demás tipos de dolores neuropáticos se consideran agentes de segunda línea principalmente por sus efectos adversos y su potencial de abuso. En dolores neuropáticos localizados también se ha utilizado el parche de lidocaína al 5% con buena eficacia y tolerabilidad en estudios aleatorizados principalmente en pacientes de mayor edad. (16)

- *Tercera Línea:*

Otros antidepresivos o antiepilépticos, antagonistas NMDA, capsaicina tópica, cannabinoides los cuales se reservan para pacientes que no toleran los medicamentos de primera y segunda línea o con falla terapéutica a los mismos y además son fármacos con resultados inconsistentes en los estudios (11)

Con frecuencia el dolor neuropático es difícil de controlar lo que lleva a que las pacientes prefieran no movilizar el miembro superior ipsilateral a la cirugía, lo cual puede incrementar el riesgo de desarrollar secuelas como hombro congelado, linfedema severo y síndrome doloroso regional complejo. (6,17)

Dados los adelantos tecnológicos y científicos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama cada día hay más sobrevivientes a ésta enfermedad por lo cual se hace indispensable buscar una estrategia preventiva eficaz para el síndrome de dolor neuropático postmastectomía de forma tal que garantice la adherencia al tratamiento y mejore la calidad de vida de las pacientes.

Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados con varios medicamentos buscando prevenir la aparición del dolor crónico neuropático postmastectomía a saber:

Arm et al, analizaron venlafaxina y gabapentin y encontraron que la Venlafaxina de liberación extendida, un antidepresivo que inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina, administrada por 10 días desde el día previo a la cirugía, reduce la incidencia de dolor crónico postmastectomía ( $p=0.0018$ ), sin embargo, la limitación del mismo fue el pequeño tamaño muestral. (6)

Mingyang et al, evaluaron el efecto de la administración de Flurbiprofeno endovenoso 15 minutos antes de la incisión quirúrgica (inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa) y encontraron que dicha intervención disminuye la incidencia y la intensidad del dolor crónico postmastectomía ( $p<0.05$ ) sin aparición de efectos adversos significativos a los 2, 4 y 6 meses postoperatorios pero no hay diferencias significativas en la incidencia de dolor a los 12 meses del seguimiento ( $p>0.05$ ). (5)

De igual forma, Terkawi et al estudiaron si la infusión de lidocaína intraoperatoria hasta 2 horas postoperatorias a 2 mg/kg/hora lograba disminuir la incidencia del dolor crónico postmastectomía ( $p=0.013$ ) documentándose como un efecto protector en el análisis de regresión logística (OR=0.05, IC95% 0.00 – 0.54). (18)

Jain et al, evaluaron el efecto de la administración perioperatoria de la dexmedetomidina en infusión, un agonista  $\alpha 2$  selectivo, y encontraron que éste

medicamento disminuye la incidencia y la severidad del dolor crónico postmastectomía mejorando la calidad de vida de las pacientes ( $p < 0.05$ ). (19)

- Uso de pregabalina en el SDCN postmastectomía

:

La pregabalina es un ligando de la subunidad moduladora  $\alpha 2 \delta$  de los canales de calcio dependientes del voltaje que reduce la captación presináptica de calcio, disminuye la liberación de neurotransmisores de la señal dolorosa en el asta dorsal de la médula, como el glutamato y la sustancia P. (20)

En comparación con su homólogo el gabapentin, la pregabalina presenta escasa toxicidad cardiovascular, cutánea, hematológica, renal, hepática y oftalmológica; no modifica los niveles de HbA1c ni el control de la glucemia en los pacientes diabéticos. Su absorción intestinal es mayor al 90% y es independiente de la dosis administrada. No presenta unión a proteínas por lo cual presenta mínimas interacciones farmacológicas. Los efectos adversos presentados con más frecuencia con el uso de la pregabalina son: cefalea, edema periférico, visión borrosa y principalmente somnolencia y mareo los cuales se presentan sobretodo en la primera semana de su administración, son de intensidad leve a moderada dependiendo de la dosis utilizada y generalmente desaparecen al discontinuar su uso. (20–22)

En Colombia se cuenta con diversas presentaciones comerciales de pregabalina, medicamento que se ha utilizado para el manejo de diversos tipos de dolores neuropáticos intratables como la neuralgia postherpética, la neuropatía diabética periférica y el dolor relacionado con el cáncer; sin embargo, su utilidad preventiva del SDCN postmastectomía no tiene adecuado nivel de evidencia, ni tampoco hay estudios publicados al respecto. (21)

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la efectividad de la administración preventiva de la pregabalina en la aparición del SDCN en las pacientes sometidas a mastectomía por cáncer.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Describir la incidencia de SDCN postmastectomía por cáncer en nuestra población.
- Describir el riesgo relativo de SDCN postmastectomía por cáncer en cada momento del seguimiento y evaluar si hay diferencias significativas.
- Describir la intensidad del SDCN postmastectomía por cáncer según escala visual análoga en cada grupo y evaluar si hay diferencias significativas
- Describir si existen factores de riesgo asociados a la aparición de SDCN postmastectomía por cáncer.
- Describir la incidencia de efectos secundarios de la pregabalina.
- Servir de base para la realización de futuras investigaciones tipo Ensayo clínico Aleatorizado controlado.

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio analítico descriptivo, tipo cohorte prospectiva.

### **5.2 POBLACIÓN BLANCO:**

Pacientes con cáncer de mama.

### **5.3 POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Pacientes con cáncer de mama sometidas a mastectomía.

### **5.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Mujeres mayores de 18 años
- Todas las pacientes que fueron intervenidas durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a Julio de 2017 (19 meses).

### **5.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Falta de datos en la Historia Clínica
- Falta de datos en el instrumento del servicio de clínica del dolor y seguimiento de las pacientes
- Pacientes que no tenían consentimiento informado para el procedimiento.

## **5.6 TAMAÑO DE MUESTRA**

Se realizó un muestreo consecutivo y a conveniencia incluyendo la totalidad de las pacientes sometidas a cirugía para cáncer de mama que cumplieron los criterios de inclusión y no presentaron exclusiones.

## **5.7 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL:**

Presencia de dolor Neuropático postmastectomía: definido según el cuestionario DN4 como la positividad de 4 o más de 10 puntos posibles. (Ver tabla 3)

## **5.8 VARIABLE EXPLICATORIA:**

Expuesto o no expuesto a la pregabalina

## **5.9 VARIABLES INDEPENDIENTES (Ver Anexo 1)**

- Edad: Registrada como la edad de la paciente en años cumplidos, obtenida en la valoración preanestésica.
- Peso: Registrado en kilogramos en la valoración preanestésica
- Talla: Registrado en metros en la valoración preanestésica
- Escolaridad: Preparación académica (primaria, secundaria o superior)
- ASA: Clasificación del estado físico de la paciente, de acuerdo a la escala de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) obtenida en la valoración preanestésica. (Ver anexo 2)
- Tiempo quirúrgico: Registrado en minutos desde el momento de inicio de la cirugía hasta su finalización.
- Comorbilidades: Se refiere a los antecedentes patológicos que presenta la paciente.

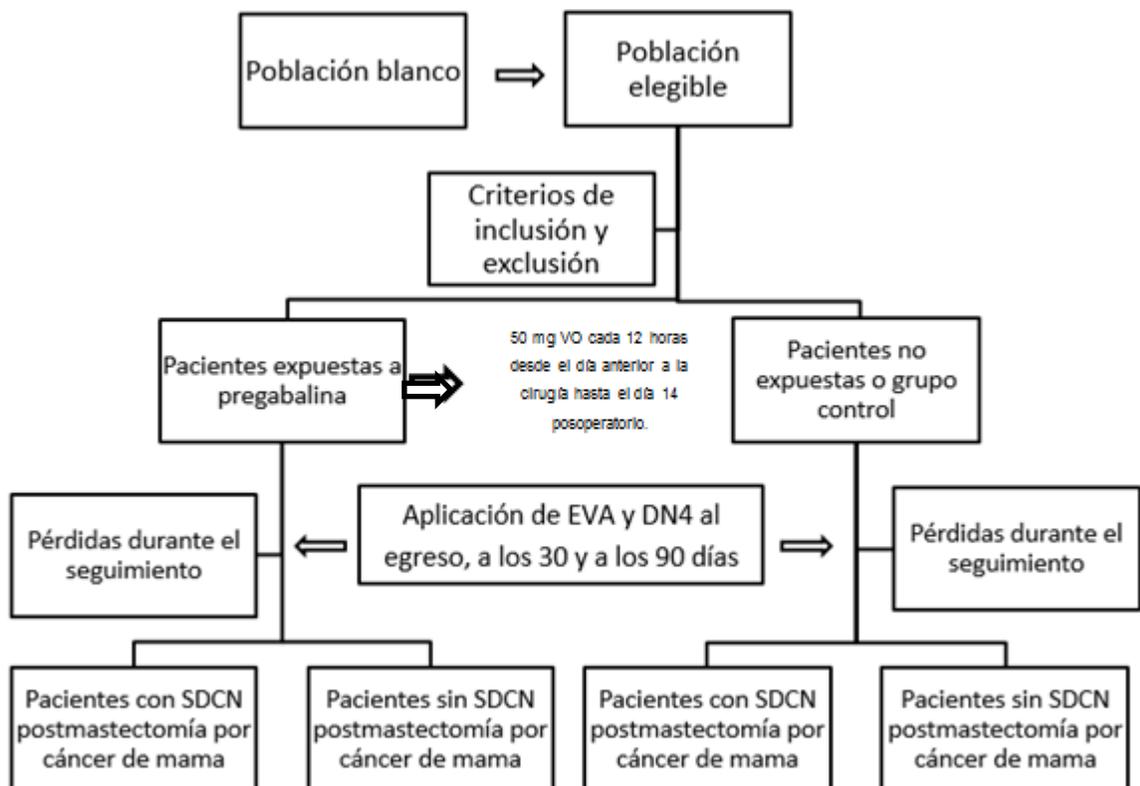
- Estadio del cáncer: Determinado por oncología según la clasificación internacional.
- Mastalgia previa a la cirugía: Se refiere a la presencia de cualquier tipo de dolor en el seno afectado por el cáncer antes de la cirugía.

### **5.10 VARIABLES DEPENDIENTES (Ver Anexo 3)**

- Tipo de cirugía: Se refiere a la técnica quirúrgica utilizada según el estadio del cáncer de mama.
- Índice de masa corporal: Definido como el peso del paciente en kilogramos dividido en la talla en metros al cuadrado.
- Efectos secundarios de pregabalina: Somnolencia, mareo, ganancia de peso y edema periférico
- Terapia hormonal previa a la cirugía: Depende de la histopatología y el estadiaje del cáncer
- Radioterapia posterior a la cirugía: Depende de la histopatología y el estadiaje del cáncer
- Quimioterapia previa a la cirugía: Depende de la histopatología y el estadiaje del cáncer
- Medicamentos vasoactivos en cirugía: Se refiere al uso de vasopresores durante el procedimiento quirúrgico
- Transfusión de hemoderivados en cirugía: Se refiere al uso de hemoderivados durante el procedimiento quirúrgico y al tipo de hemoderivado utilizado.
- Bloqueo analgésico: Bloqueo periférico ecoguiado o guiado por anatomía como analgesia postoperatoria; puede ser paravertebral, intercostal, PEC 1, PEC 2, Brilma, Bloqueo del plano del músculo erector de la espina o infiltración local.

- Reintervención: Abarca las intervenciones realizadas en el área quirúrgica durante el tiempo del seguimiento ya sea por infección del sitio operatorio, sangrado, dehiscencia de sutura, etc.
- Reconstrucción de la mama: Hace referencia a si se hace o no reconstrucción de la mama en el mismo tiempo quirúrgico de la mastectomía o durante el tiempo del seguimiento.
- ECOG: Clasificación del estado general del paciente oncológico antes de la intervención quirúrgica (Ver Anexo 4)
- Analgesia vía oral postoperatoria: Hace referencia al uso de analgésicos por vía oral después de la cirugía.
- Escala visual análoga del dolor: Calificación subjetiva del paciente del dolor que la aqueja siendo 0 la ausencia de dolor y 10 un dolor insoportable.

Figura 2. Flujograma



## 5.11 MANEJO DE LOS PARTICIPANTES

El estudio se realizó en un Hospital Universitario de cuarto nivel. Se incluyeron todas las pacientes intervenidas quirúrgicamente por cáncer de mama. La administración de la droga (pregabalina) se realizó según disponibilidad del medicamento (Las pacientes con acceso a la medicación, recibían 50 mg cada 12 horas el día prequirúrgico y en los siguientes 14 días postoperatorios, incluyendo el día de la intervención quirúrgica. Todas las participantes firmaron el consentimiento informado para el procedimiento. Los datos se extrajeron directamente del instrumento de recolección de datos aplicado por el servicio de clínica del dolor, el cual consta de tres partes: Entrevista, recolección de variables de la escala DN4 y examen físico antes del egreso hospitalario, al mes de la cirugía y a los 3 meses de la misma.

Las pacientes y sus respectivos instrumentos de recolección de datos (Ver anexo 5) fueron codificados con el fin de preservar la identidad y garantizar la confidencialidad de los datos. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos: Expuestos (recibieron pregabalina) y no Expuestos. Posteriormente se digitaron en una base de datos en Excel que fue validada y luego se exportó a Stata 14 para su análisis.

## 6. ASPECTOS ÉTICOS

El trabajo de investigación se realizó bajo los lineamientos de la declaración de Helsinki (última revisión hecha por la 64° Asamblea general, Fortaleza, Brasil, Octubre de 2013).

El presente trabajo fue presentado y aprobado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander y fue catalogado como investigación con riesgo mínimo (según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud Colombiano) (23) al tratarse de un estudio tipo Cohorte prospectiva donde se realiza un seguimiento mediante la realización de una entrevista y extracción de datos de un instrumento del servicio y de la historia clínica.

Los datos personales de los participantes se manejaron bajo lo estipulado en la Ley 1581 de 2012, garantizándose la intimidad y confidencialidad de la información personal, la cual fue utilizada sólo por los investigadores a cargo, restringiéndose el acceso a la misma a cualquier otra persona ajena a la investigación. El investigador principal realizó el curso virtual de protección de los participantes humanos de la investigación (Ver Anexo 6).

Para garantizar la confidencialidad, en la base de datos cada paciente tuvo un código consecutivo y no se registró el número de historia clínica ni el nombre del mismo.

De ésta forma se garantizaron los principios éticos de beneficencia, respeto a las personas y justicia dado que si se observaba que la pregabalina tenía un efecto positivo en la prevención del SDCN postmastectomía por cáncer, se podría generalizar su uso ya que tiene indicación INVIMA y es de fácil consecución en nuestro país. De igual forma si se observaba que algún paciente cumple criterios

diagnósticos de SDCN postmastectomía se sugirió al médico tratante la interconsulta a Clínica del Dolor para el manejo especializado de dicha entidad.

Este proyecto fue avalado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander en el año 2017. (Ver Anexo 7)

## 7. RESULTADOS

### 7.1 MANEJO DE LOS DATOS

1. Los datos se registraron en el instrumento de recolección que fue diseñado por clínica del dolor, posteriormente se digitaron en una base de datos en Excel, la cual se llevó al análisis final en Stata.
2. Las características clínicas de las pacientes se describen usando medias y proporciones con su respectivo intervalo de confianza del 95%.
3. El T Test y el test de Fischer con su significancia al 0.05 se usó para evaluar las diferencias entre las variables dicotómicas y continuas respectivamente.
4. El Riesgo Relativo (RR) de desarrollar dolor Neuropático se estimó para cada grupo de estudio. El RR e IC 95% se usó para medir el efecto de la pregabalina comparada con el grupo control. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró significativo.
5. Posteriormente se realizó análisis uni y bivariado y regresión logística con el fin de evaluar posibles variables que se comportaran como factores de riesgo o factores protectores para la presencia de SDCN postmastectomía por cáncer.

### 7.2 RESULTADOS

Durante el tiempo de ejecución, se ensambló una cohorte de 77 pacientes, se presentaron un 4% de pérdidas durante el seguimiento de las cuales el 2.7% (n=2) se dieron en el grupo expuesto. La cohorte finalmente quedó integrada por un 49% (n=38) de participantes en el grupo expuesto.

**7.2.1 Variables sociodemográficas.** Respecto a las variables sociodemográficas de los pacientes, la edad promedio fue de 53,6 años, el estadio del cáncer más prevalente fue el IIIB (25%) y la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (72,9%). No se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos analizados. Igualmente, al evaluar y comparar otras variables basales como estadio del cáncer, tratamiento previo de la enfermedad, comorbilidad entre otras, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos a comparar: (Ver tabla No 4)

**Tabla 4.** Variables Basales y sociodemográficas

|                    | Grupo expuesto<br>49% (N=38) | Grupo no expuesto<br>51% (N=39) |         |
|--------------------|------------------------------|---------------------------------|---------|
| Variable           | Promedio (Mín.-Máx.)         | Promedio (Mín.-Máx.)            | Valor P |
| Edad (años)        | 53,5 (31-86)                 | 53,7 (33-79)                    | 0,944   |
| Peso (kg)          | 64,4 (39-92)                 | 66,4 (42-88)                    | 0,485   |
| Talla (m)          | 1,5 (1,4-1,7)                | 1,6 (1,4-1,7)                   | 0,378   |
| IMC                | 26,3 (16,4-39,9)             | 26,7 (17,4-35,3)                | 0,727   |
|                    | % (n)                        | % (n)                           |         |
| ASA 2              | 84,2(32)                     | 66,7(26)                        | 0,074   |
| ASA 3              | 15,8(6)                      | 33,3(13)                        |         |
| Estadio I          | 7,9(3)                       | 15,4(6)                         |         |
| IIA                | 28,9(11)                     | 25,6(10)                        |         |
| IIIB               | 10,5(4)                      | 10,3(4)                         |         |
| III                | 2,6(1)                       | 0(0)                            |         |
| IIIA               | 13,2(5)                      | 12,8(5)                         |         |
| IIIB               | 31,6(12)                     | 33,3(13)                        |         |
| IV                 | 5,3(2)                       | 2,6(1)                          |         |
| Tratamiento Previo |                              |                                 |         |
| Hormonoterapia     | 2,6(1)                       | 0(0)                            | 0,308   |
| Quimioterapia      | 73,7(28)                     | 61,5(24)                        | 0,255   |
| Radioterapia       | 2,6(1)                       | 2,6(1)                          | 0,985   |
| Comorbilidad       |                              |                                 |         |
| Cardiovascular     | 47,3(18)                     | 28,2(11)                        | 0,132   |
| DM                 | 7,9(3)                       | 7,7(3)                          | 0,974   |
| EPOC               | 5,3(2)                       | 2,6(1)                          | 0,541   |
| Neurológica        | 2,6(1)                       | 2,6(1)                          | 0,985   |

IMC: Índice de masa corporal ASA: Clasificación del estado físico de la sociedad Americana de anestesiología DM: Diabetes Mellitus EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

**7.2.2 Variables intraoperatorias.** El bloqueo nervioso más utilizado fue el pectoral (PEC) en el 15,6% de las participantes, en ningún grupo se utilizó bloqueo paravertebral. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en las variables intraoperatorias tales como necesidad de terapia transfusional o de soporte vasoactivo, uso de bloqueos periféricos analgésicos entre los grupos analizados. (Ver tabla No 5)

**Tabla 5.** Variables intraoperatorias

| Variable    | Grupo expuesto % (n) | Grupo no expuesto % (n) | Valor P |       |
|-------------|----------------------|-------------------------|---------|-------|
| Transfusión | 0(0)                 | 2,6(1)                  | 0,320   |       |
| Vasoactivos | 13,1(5)              | 12,8(5)                 | 0,965   |       |
| Bloqueo     | Intercostal          | 2,6(1)                  | 0(0)    | 0,320 |
|             | Paravertebral        | 0(0)                    | 0(0)    |       |
|             | PEC                  | 10,5(4)                 | 5,1(2)  | 0,377 |
|             | BRILMA               | 7,7(3)                  | 0(0)    | 0,081 |
|             | ESP                  | 0(0)                    | 2,6(1)  | 0,320 |

PEC: Pectoral BRILMA: Bloqueo de las ramas intercostales en la línea axilar media

ESP: Bloqueo del plano del erector de la espina

**7.2.3 Variables quirúrgicas y hospitalización.** Se realizó reconstrucción primaria en el 20,8% de las participantes, en ninguno de los grupos se realizó reintervención por sangrado. No se presentaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las variables quirúrgicas tales como duración de la cirugía, días de hospitalización en el postoperatorio, reintervención por infección o reconstrucción primaria entre los grupos expuesto y no expuesto. (Ver tabla No 6)

**Tabla 6.** Variables quirúrgicas y hospitalización

| Variable                            | Grupo expuesto<br>Promedio (IC95%) | Grupo no expuesto<br>Promedio (IC 95%) | Valor P |
|-------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|---------|
| Duración cirugía (minutos)          | 107,2 (84,2-130,7)                 | 84,7 (74,8-94,7)                       | 0,071   |
| Días hospitalización postoperatoria | 2,1 (1,0-3,2)                      | 1,4 (0,9-1,8)                          | 0,203   |
|                                     | % (n)                              | % (n)                                  |         |
| Reintervención por infección        | 0 (0)                              | 2,6 (1)                                | 0,320   |
| Reconstrucción primaria             | 13,1 (5)                           | 7,7 (3)                                | 0,432   |

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

**7.2.4 Incidencia de dolor neuropático postmastectomía.** La incidencia o riesgo absoluto (RA) de dolor neuropático se realizó en su totalidad en 74 pacientes y en los tres momentos propuestos; al egreso hospitalario, 30 y 90 días. Estos valores fueron menores en el grupo expuesto, pero sin significancia estadística y oscilaron entre 2,6 y 15,8%. Igual comportamiento encontramos al calcular los riesgos relativos en los tres momentos, pero sin significancia estadística, hallazgo que será motivo de discusión (Ver tabla No 7).

**Tabla 7.** Riesgos Absolutos y relativos de dolor neuropático según grupo

|         | Riesgo Absoluto (IC 95%) |                   | Valor p | Grupo Expuesto           |
|---------|--------------------------|-------------------|---------|--------------------------|
|         | G. Expuesto              | G. No Expuesto    |         | Riesgo Relativo*(IC 95%) |
| Egreso  | 2.6% (0.3-17.8)          | 5.1% (1.2-19.3)   | 0,571   | 0.51 (0,05-5,43)         |
| 30 días | 13.5% (5.4-29.6)         | 20.5% (10,3-36,8) | 0,418   | 0.66 (0,24-1,83)         |
| 90 días | 13.5% (5.5-29.6)         | 15.8% (6,9-31,8)  | 0,781   | 0.86 (0,29-2,56)         |

IC95%: Intervalo de confianza del 95% \*Comparando expuesto vs no expuesto. RR No expuesto=1

**7.2.5 Severidad del Dolor según EVA (Escala Visual Análoga).** La evaluación del dolor postoperatorio según EVA presentó tendencia ascendente en los tres momentos evaluados en ambos grupos. El puntaje alcanzado fue menor en el grupo expuesto con valores promedios menores de 3. Igualmente, el dolor severo ó EVA  $\geq 7$  alcanzó valores cercanos al 20% en el grupo no expuesto

mientras que en el grupo expuesto el mayor valor alcanzado fue de sólo 8,1%.  
(Ver tabla No 8)

**Tabla 8.** Incidencia de dolor según EVA, severidad y grupo

|         | Escala Visual Análoga (EVA) |                     | EVA $\geq$ 7 |          |             |         |
|---------|-----------------------------|---------------------|--------------|----------|-------------|---------|
|         | Grupo                       |                     | Grupo        |          |             |         |
|         | Promedio (IC 95%)           |                     | Valor p      | % (n)    |             | Valor p |
|         | Expuesto                    | No expuesto         |              | Expuesto | No expuesto |         |
| Egreso  | 1,39<br>(0,84-1,95)         | 2,41<br>(1,67-3,15) | 0,029        | 2,6(1)   | 7,7(3)      | 0,317   |
| 30 días | 2,27<br>(1,54-2,99)         | 3,62<br>(2,72-4,51) | 0,022        | 2,7(1)   | 15,4(6)     | 0,056   |
| 90 días | 2,19<br>(1,25-3,13)         | 3,16<br>(2,16-4,16) | 0,157        | 8,1(3)   | 18,4(7)     | 0,189   |

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

**7.2.6 Analgesia regional y SDCN postmastectomía.** El bloqueo PEC mostró tendencia a comportarse como un factor protector, pero no significativo a los 30 días (RR: 0,97); los demás bloqueos en todos los momentos del seguimiento mostraron tendencia a comportarse como factores de riesgo; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas. (Ver tabla No 9)

**Tabla 9.** Riesgo Relativo de SDCN postmastectomía según bloqueo analgésico

|         | Bloqueo PEC      |         | Bloqueo BRILMA    |         |
|---------|------------------|---------|-------------------|---------|
|         | RR (IC 95%)      | Valor P | RR (IC 95%)       | Valor P |
| 30 Días | 0,97 (0,15-6,26) | 0,976   | 2,03 (0,38-10,90) | 0,446   |
| 90 Días | 1,15 (0,18-7,53) | 0,885   |                   |         |

- Consumo de analgésicos durante el seguimiento:

Durante el seguimiento, el Acetaminofén fue el fármaco más utilizado en los dos grupos evaluados; sin diferencias estadísticas de significancia al compararlo con el consumo de Analgésicos no esteroideos (AINES) y opioides. (Ver tabla No. 10)

**Tabla 10.** Consumo de analgésicos durante el seguimiento

| Variable |              | Grupo expuesto %<br>(n) | Grupo no expuesto %<br>(n) | Valor P |
|----------|--------------|-------------------------|----------------------------|---------|
| Egreso   | AINES        | 63,2(24)                | 64,1(25)                   | 0,931   |
|          | Opioides     | 7,9(3)                  | 15,4(6)                    | 0,306   |
|          | Acetaminofén | 86,8(33)                | 82,1(32)                   | 0,562   |
| 30 días  | AINES        | 18,9(7)                 | 10,3(4)                    | 0,283   |
|          | Opioides     | 10,8(4)                 | 12,8(5)                    | 0,786   |
|          | Acetaminofén | 27,0(10)                | 23,1(9)                    | 0,691   |
| 90 días  | AINES        | 8,1(3)                  | 5,3(2)                     | 0,621   |
|          | Opioides     | 2,7(1)                  | 13,2(5)                    | 0,095   |
|          | Acetaminofén | 5,4(2)                  | 15,8(6)                    | 0,145   |

**7.2.7 Análisis bivariado.** Con el deseo de cumplir otro de los objetivos específicos, se realizó un análisis bivariado teniendo como referencia las 77 pacientes y los tres momentos evaluados. Dentro de los factores de riesgo analizados, se documentó que el hipotiroidismo y la radioterapia previa a la cirugía se asocian al desarrollo de dolor neuropático postmastectomía por cáncer (Hipotiroidismo con RR: 4,26 a los 30 días y Radioterapia con RR: 18,75 al egreso). (Ver tabla 11)

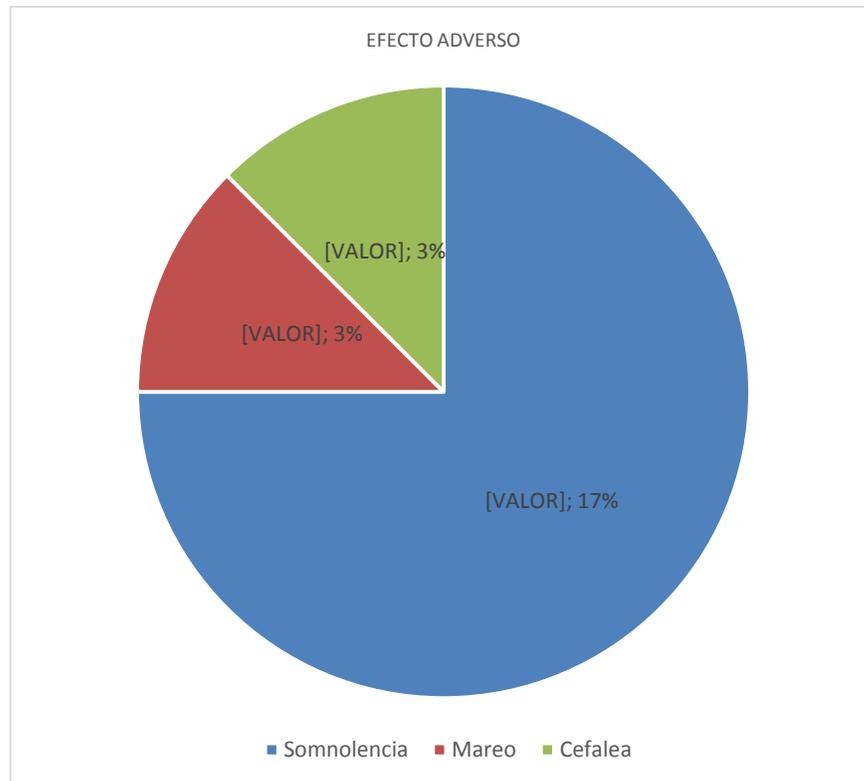
**Tabla 11.** Riesgo Relativo de Factores de riesgo para dolor crónico neuropático postmastectomía

| Factor de riesgo | Tiempo de evaluación |         |                    |         |                    |         |
|------------------|----------------------|---------|--------------------|---------|--------------------|---------|
|                  | EGRESO               |         | 30 DIAS            |         | 90 DIAS            |         |
|                  | RR<br>(IC 95%)       | Valor P | RR (IC 95%)        | Valor P | RR (IC 95%)        | Valor P |
| HTA              | 0,88<br>(0,1-9,2)    | 0,911   | 1,13<br>(0,4-3,1)  | 0,808   | 1,02<br>(0,3-3,2)  | 0,978   |
| DM               |                      |         | 0,97<br>(0,2-6,3)  | 0,976   | 1,15<br>(0,2-7,5)  | 0,885   |
| Asma             |                      |         |                    |         | 2,4<br>(0,4-13,1)  | 0,351   |
| Hipotiroidismo   |                      |         | 4,26<br>(1,7-10,7) | 0,008   | 3,11<br>(0,9-10,7) | 0,097   |
| Mastalgia        | 1,53<br>(0,1-15,9)   | 0,723   | 1,88<br>(0,7-5,0)  | 0,218   | 1,68<br>(0,6-5,1)  | 0,362   |
| Radioterapia     | 18,75<br>(2,7-131,4) | 0,001   | 3,08<br>(0,7-13,5) | 0,211   | 3,65<br>(0,8-16,4) | 0,152   |
| Quimioterapia    | 0,96<br>(0,1-10,1)   | 0,974   | 1,54<br>(0,5-5,1)  | 0,469   | 4,71<br>(0,6-34,7) | 0,078   |

HTA: Hipertensión arterial RR: Riesgo Relativo DM: Diabetes Mellitus IC95%: Intervalo de confianza del 95%

**7.2.8 Efectos adversos a la pregabalina.** La incidencia de eventos adversos fue de 23% (n=8), no obstante, no fueron de la gravedad suficiente para suspender la administración del medicamento por parte de las pacientes (Ver figura 3).

**Figura 3.** Incidencia de efectos adversos a la pregabalina



### 7.3 DISCUSIÓN

Nuestro trabajo es un estudio observacional y prospectivo, es el primero reportado en nuestro país y en la búsqueda de datos en PubMed no hay reportes de estudios similares en este tipo de patología. Nuestro estudio que a pesar de no ser un Ensayo Clínico Controlado, los grupos expuesto y no expuesto fueron muy similares en cuanto a las características basales y sociodemográficas y por lo

tanto sus resultados si pudiesen ser comparables a un estudio de tal magnitud pero con las debidas y grandes limitaciones.

La analgesia preventiva sigue siendo una estrategia válida para el manejo de dolor y más aún cuando ciertas patologías e intervenciones presentan una mayor incidencia del mismo, como lo es la mastectomía por cáncer, y el SDCN, tipo de dolor referido por las pacientes que disminuye su calidad de vida y es de difícil tratamiento. (8)

En nuestra población se documentó una incidencia de SDCN del 13,5% en el grupo expuesto y 15,8% en el grupo no expuesto a pregabalina, lo cual es inferior a lo reportado por otros estudios como el de Meijuan et al donde encontraron una incidencia de 27,6% en la población China. (8) Esta diferencia pudiera estar apoyada en que en nuestro estudio el medicamento se administró profiláctica y de forma terapéutica y con el tiempo necesario para alcanzar niveles séricos terapéuticos. Igualmente nosotros realizamos seguimiento al egreso, a los 30 y 90 días de la cirugía, momentos en los cuales la pregabalina mostró menores riesgos absolutos y unos riesgos relativos tipo factor protector para SDCN postmastectomía, aunque sin significancia estadística, probablemente por el bajo tamaño muestral.

El uso de pregabalina disminuyó la percepción del dolor de las pacientes según escala visual análoga en todos los momentos evaluados con diferencias estadísticamente significativas al egreso hospitalario y a los 30 días del postoperatorio ( $p < 0,05$ ), lo cual concuerda con lo reportado en la literatura en ensayos clínicos doble ciegos y aleatorizados realizados con pregabalina en dosis única o dos dosis preoperatorias en pacientes llevadas a mastectomía por cáncer. (24,25) Esta tendencia no sólo se percibe para el dolor agudo postoperatorio de mastectomía sino también se ha encontrado con el uso de pregabalina profiláctica en otros tipos de dolores postoperatorios como por ejemplo el trabajo de Acín et al

quien realizó un ECC en el que administró 75 mg de pregabalina en las noches iniciando 3 días antes de herniorrafía inguinal, umbilical o femoral con malla hasta completar 15 días y documentó menores puntuaciones de dolor en el grupo intervenido (3) y el estudio de Cordero (26) tipo abierto, quien comparó la administración de 150 mg de pregabalina 1 hora antes de la cirugía por trauma en miembro superior versus placebo y encontró una menor intensidad del dolor agudo postoperatorio en el grupo intervenido con diferencias significativas ( $p < 0.005$ ).

Al comparar nuestros resultados con otro tipo de intervenciones para SDCN postmastectomía vemos que Arm et al en su metaanálisis concluyó que la venlafaxina disminuye la incidencia con resultados estadísticamente significativos a diferencia de nuestros hallazgos. (6)

Los estudios de Mingyang et al con flurbiprofeno en los mismos momentos de seguimiento empleados en nuestro estudio, si disminuyó significativamente la incidencia del SDCN postmastectomía. (5)

Jain et al estudió el efecto de la administración perioperatoria de dexmedetomidina intravenosa y documentó la disminución del SDCN postmastectomía con resultados de significancia estadística. (19)

Terkawi et al realizaron un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado para estudiar el efecto de la infusión intraoperatoria de lidocaína intravenosa y encontró que disminuye significativamente el dolor crónico postmastectomía y lo explicaron como debido a sus propiedades antiinflamatorias y antihiperalgésicas al bloquear los canales de sodio que se sobreexpresan con la injuria nerviosa evitando así la producción de descargas ectópicas anormales (18)

Evaluando otros factores de riesgo para SDCN, encontramos que el hipotiroidismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus y asma se comportan como

factores de riesgo, aunque sin significancia estadística, posiblemente por el bajo tamaño muestral de nuestro trabajo.

En cuanto al tratamiento coadyuvante administrado previo a la cirugía tipo radioterapia (RR: 3,65) y quimioterapia (RR: 4,71) presentan RR altos pero no significativos para SDCN, posiblemente por el bajo tamaño de muestra, pero con mecanismo fisiopatológicos claros dados por la neurotoxicidad ocasionada por algunos quimioterápicos y la radioterapia por si misma pueden generar fibrosis y dolor neuropático. (18,27,28). Este hallazgo es consistente con lo reportado por Terkawi et al quienes encontraron que la radioterapia aumenta significativamente la incidencia de dolor crónico postmastectomía con OR: 28,6 y  $p=0,008$ .

En nuestro estudio se encontró que la mastalgia previa a la cirugía es un factor de riesgo para el SDCN postmastectomía (RR: 4,71 con  $p=0,078$ ) lo cual es consistente con lo reportado en una revisión sistemática al respecto realizada por Andersen et al. (27,28)

En el estudio de Kanbayashi et al, el 15,4% de pacientes suspendieron el tratamiento con pregabalina por presencia de efectos adversos a la misma a diferencia de lo sucedido en nuestro estudio, que a pesar de ser mayor (23%) ninguna paciente suspendió el tratamiento, posiblemente porque el evento adverso solo fue la somnolencia (22), lo cual podría explicarse porque la administración de pregabalina se dio durante los primeros días del postoperatorio, tiempo en el cual las pacientes permanecieron en reposo, sin requerir enfocar su atención ni mantener sus habilidades cognitivas por completo para su total desempeño laboral o social.

Así como tuvimos nuestras fortalezas, no estamos exentos de debilidades, que estuvieron dadas por el pequeño tamaño muestral lo cual disminuye su poder estadístico, no evaluamos posibles factores psicológicos que influyen el dolor

crónico y posiblemente las escalas validadas para dolor crónico tipo Magil pudiesen darnos otra explicación, pero nosotros usamos el instrumento DN4 (10,12) está validado, es altamente reproducible para SDCN.

Finalmente, este estudio sirve de base para realizar un ECC que nos permita demostrar la tendencia observada con la pregabalina.

#### **7.4 CONCLUSIONES**

La pregabalina administrada profilácticamente mostró tendencia a comportarse con factor protector al disminuir la incidencia de SDCN postmastectomía por cáncer.

En nuestra población se encontró que la incidencia de SDCN postmastectomía es menor a la reportada en la población mundial.

El uso de pregabalina de forma preoperatoria disminuye la intensidad del dolor percibido por las pacientes al egreso y a los 30 días del seguimiento.

Este estudio muestra que en nuestra población el antecedente de asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hipotiroidismo, quimioterapia o radioterapia coadyuvante se comportan como factores de riesgo para desarrollar SDCN postmastectomía por cáncer.

Los efectos adversos presentados con la administración de pregabalina no interfirieron en la culminación del estudio por parte de nuestras pacientes.

Se requiere realizar estudios de mayor potencia estadística tipo Ensayo Clínico Controlado para evaluar la verdadera eficacia preventiva de la pregabalina en el SDCN postmastectomía por cáncer.

**8. CRONOGRAMA (Ver Anexo 8)**

**9. PRESUPUESTO (Ver Anexo 9)**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acín MP, Bono MC, Rodrigo MD, Martínez R, Faci A, Escartín R. Analgesia preventiva con pregabalina en intervenciones de hernia con malla: Revisión al año. *Rev Soc Esp Dolor*. mayo de 2009;16(4):215-21.
2. Amr YM, Yousef AAA-M. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of Venlafaxine or gabapentin on acute and chronic postmastectomy pain. *Clin J Pain*. junio de 2010;26(5):381-5.
3. Analgesia preventiva con pregabalina oral para el manejo del dolor postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía traumatológica de miembro superior. Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” período Junio – Octubre 2014 [Internet]. [citado 19 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://mriuc.bc.uc.edu.ve/handle/123456789/1000>
4. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain Off J Am Pain Soc*. julio de 2011;12(7):725-46.
5. ASA Physical Status Classification System - American Society of Anesthesiologists (ASA) [Internet]. [citado 9 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/asa-physical-status-classification-system>
6. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther*. diciembre de 2016;5(2):149-69.
7. Breast cancer statistics | World Cancer Research Fund International [Internet]. [citado 3 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/data-specific-cancers/breast-cancer-statistics>
8. C. E. Restrepo-Garcés , H. Marrique-Valencia , L. F. Botero-Posada. Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio?

[Internet]. Revista Sociedad Española de Dolor; 2007 [citado 19 de septiembre de 2015]. Disponible en:

<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n6/evidencia.pdf>

9. Carga de enfermedad por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia [Internet]. Colombia: Ministeros salud y proteccion social.; 2015 jun [citado 26 de julio de 2015]. Report No.: V edicion. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INS/informe-ons-5.pdf>
10. Concepción Pérez, Rafael Gálvez, Joaquín Insausti, Michael Bennett, Manuel Ruiz, Javier Rejas. Adaptación lingüística y validación al castellano de la escala LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) para el diagnóstico diferencial del dolor neuropático [Internet]. Medicina Clínica; 2006 [citado 5 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://scihub.tw/10.1157/13093266>
11. Deng Y, Luo L, Hu Y, Fang K, Liu J. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. BMC Anesthesiol [Internet]. diciembre de 2015 [citado 3 de febrero de 2018];16(1). Disponible en: <http://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-015-0150-5>
12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. febrero de 2015;14(2):162-73.
13. Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa JC, Ríos AM. Manejo farmacológico del dolor neuropático. Rev Colomb Anesthesiol. noviembre de 2009;37(4):356-72.
14. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. Pain Ther. diciembre de 2017;6(S1):25-33.
15. Gerar Correa-Illanes. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales [Internet]. 2014 [citado 19 de septiembre de 2015].

Disponible en:

[https://www.clinicalascondes.cl/Dev\\_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/2%20marzo/3-Dr.Correa.pdf](https://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2014/2%20marzo/3-Dr.Correa.pdf)

16. Gómez Senent S, Gómez Raposo C, Segura Cabral JM. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clínica*. mayo de 2007;128(19):741-8.
17. Jain G, Ahmad B, Yadav G, Bansal P, Singh D. Effect of the perioperative infusion of dexmedetomidine on chronic pain after breast surgery. *Indian J Palliat Care*. 2012;18(1):45.
18. Kanbayashi Y, Onishi K, Hosokawa T. Factors predicting adverse events associated with pregabalin administered for neuropathic pain relief. *Pain Res Manag J Can Pain Soc*. 2014;19(6):e164-7.
19. Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Acta Anaesthesiol Scand*. marzo de 2011;55(3):290-6.
20. Luis Felipe Cuellar Guzmán. Dolor Neuropático Post Mastectomía, Prevalencia y Manejo Óptimo. ¿Son los cannabinoides una alternativa eficaz? [Internet] [Trabajo de grado]. [México]: INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA; 2013 [citado 20 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/altaespecialidad/Tesis%20Alg%20Cuellar.pdf>
21. Mansor SH, Choy CY. Effect of preoperative oral pregabalin on postoperative pain after mastectomy. *Middle East J Anaesthesiol*. febrero de 2015;23(1):63-8.
22. Meijuan Y, Zhiyou P, Yuwen T, Ying F, Xinzhong C. A Retrospective Study of Postmastectomy Pain Syndrome: Incidence, Characteristics, Risk Factors, and Influence on Quality of Life. *Sci World J*. 2013;2013:1-6.
23. Nir R-R, Nahman-Averbuch H, Moont R, Sprecher E, Yarnitsky D. Preoperative preemptive drug administration for acute postoperative pain: A

- systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. agosto de 2016;20(7):1025-43.
24. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5(1):66.
  25. Resolución -8430-DE-1993 [Internet]. 1993 [citado 3 de febrero de 2018]. Disponible en:  
<https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/RESOLUCION-8430-DE-1993.PDF>
  26. S.L.U 2018 Viguera Editores. Pregabalina. Aportaciones de los ligandos  $\alpha 2\delta$  de canales de calcio en el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático : *Neurología.com* [Internet]. [citado 3 de febrero de 2018]. Disponible en:  
<http://www.neurologia.com/articulo/2006038>
  27. Schreiber KL, Kehlet H, Belfer I, Edwards RR. Predicting, preventing and managing persistent pain after breast cancer surgery: the importance of psychosocial factors. *Pain Manag*. noviembre de 2014;4(6):445-59.
  28. Schug S., Pogatzki-Zahn E. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain Clin Updat*. enero de 2011;XIX(1):5.
  29. Sun M, Liao Q, Wen L, Yan X, Zhang F, Ouyang W. Effect of perioperative intravenous flurbiprofen axetil on chronic postmastectomy pain. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. julio de 2013;38(7):653-60.
  30. Terkawi AS, Sharma S, Durieux ME, Thammishetti S, Brenin D, Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician*. abril de 2015;18(2):E139-146.

## **ANEXOS**

**Anexo A.** Variables independientes

|                               | Cuantitativas |          | Cualitativas |         |
|-------------------------------|---------------|----------|--------------|---------|
|                               | Interválica   | De razón | Ordinal      | Nominal |
| Edad                          |               | XXXX     |              |         |
| Peso                          |               | XXXX     |              |         |
| Talla                         |               | XXXX     |              |         |
| Escolaridad                   |               |          |              | XXXX    |
| ASA                           |               |          | XXXX         |         |
| Tiempo quirúrgico             |               | XXXX     |              |         |
| Comorbilidades                |               |          |              | XXXX    |
| Estadio del cáncer            |               |          | XXXX         |         |
| Mastalgia previa a la cirugía |               |          |              | XXXX    |

**Anexo B.** Clasificación del estado físico de la sociedad americana de anestesiología

| GRADO | CARACTERÍSTICA DEL PACIENTE                                            |
|-------|------------------------------------------------------------------------|
| I     | Normal, sano                                                           |
| II    | Enfermedad sistémica moderada a leve, sin limitaciones funcionales     |
| III   | Enfermedad sistémica moderada a grave, limitante pero no incapacitante |
| IV    | Enfermedad sistémica grave incapacitante con amenaza para su vida      |
| V     | Moribundo, no se espera que sobreviva 24 horas con o sin cirugía       |
| VI    | Muerte cerebral, potencial donante de órganos                          |

Fuente: Traducido y adaptado por la autora de: American Society of Anesthesiologists <http://www.asahq.org/quality-and-practice-management/standards-guidelines-and-related-resources/asa-physical-status-classification-system> (último acceso: 09/02/2018) (29)

**Anexo C. Variables dependientes**

|                                         | Cuantitativas |          | Cualitativas |         |
|-----------------------------------------|---------------|----------|--------------|---------|
|                                         | Interválica   | De razón | Ordinal      | Nominal |
| Tipo de cirugía                         |               |          |              | XXXX    |
| IMC                                     |               | XXXX     |              |         |
| Efectos secundarios de pregabalina      |               |          |              | XXXX    |
| Terapia hormonal previa a la cirugía    |               |          |              | XXXX    |
| Radioterapia posterior a la cirugía     |               |          |              | XXXX    |
| Quimioterapia previa a la cirugía       |               |          |              | XXXX    |
| Medicamentos vasoactivos en cirugía     |               |          |              | XXXX    |
| Transfusión de hemoderivados en cirugía |               |          |              | XXXX    |
| Reintervención                          |               |          |              | XXXX    |
| Reconstrucción de la mama               |               |          |              | XXXX    |
| ECOG                                    |               |          | XXXX         |         |
| Bloqueo analgésico                      |               |          |              | XXXX    |
| Analgesia vía oral postoperatoria       |               |          |              | XXXX    |
| Escala visual análoga del dolor         |               |          | XXXX         |         |

**Anexo D.** Escala del estado general del paciente oncológico ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

|        |                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ECOG 0 | Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales                                       |
| ECOG 1 | Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales                                                  |
| ECOG 2 | Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados. Encamado menos del 50% del día. |
| ECOG 3 | Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado más del 50% del día.          |
| ECOG 4 | Encamado todo el día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado                                   |
| ECOG 5 | Paciente moribundo o que morirá en horas                                                               |

Fuente: Adaptado de: Gómez S, Gómez C, Segura J. M. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. Med Clin (Barc). 2007; 128 (19):741-8 Med Clin (Barc). 2007; 128 (19):741-8 (último acceso: 02/11/2015) (30)

**Anexo E.** Instrumento de recolección de datos

Efectividad preventiva de la pregabalina en el síndrome doloroso crónico neuropático postmastectomía por cáncer

**DATOS PREOPERATORIOS GENERALES**

|                                                         |                               |                             |                         |                 |          |   |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------|----------|---|
| Fecha:                                                  | Día                           | Mes                         | Año                     | Consecutivo No. |          |   |
| Nombre:                                                 |                               |                             |                         |                 |          |   |
| Documento de identidad:                                 |                               |                             |                         |                 |          |   |
| Edad:                                                   | Años                          | Escolaridad:                | A                       | P               | S        | U |
| Peso:                                                   | Talla:                        | IMC:                        |                         |                 |          |   |
| Diagnóstico (Tipo de Cáncer):                           |                               |                             |                         |                 |          |   |
| Estadío del cáncer:                                     |                               |                             |                         |                 |          |   |
| USO DE PREGABALINA PROFILÁCTICA                         |                               |                             | SI                      | NO              |          |   |
| TERAPIA COADYUDANTE PREVIA A LA CIRUGIA                 | H                             | R                           | Q                       |                 |          |   |
| COMORBILIDADES (Señale con una X)                       |                               |                             |                         |                 |          |   |
| HTA                                                     | Diabetes                      | EPOC                        | ERC                     | Cardiopatía     | Arritmia |   |
| Neurológica                                             | Hipotiroidismo                | Asma                        | Otra:                   |                 |          |   |
| Clasificación ASA                                       |                               | Clasificación ECOG          |                         |                 |          |   |
| TIPO DE CIRUGIA (X)                                     | C                             | C + VG                      | MRM                     | MR              |          |   |
| Duración de la Cirugía (Min)                            | Tiempo Hospitalización (Días) |                             |                         |                 |          |   |
| ANESTESIA Y EVENTOS INTRAOPERATORIOS (Señale con una X) |                               |                             |                         |                 |          |   |
| Transfusión                                             | Vasoactivos                   | Bloqueo Intercostal         | Bloqueo Paravertebral   |                 |          |   |
| Infiltración local                                      | Reintervención por Infección  | Reintervención por sangrado | Reconstrucción Primaria |                 |          |   |

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Efectividad preventiva de la pregabalina en el síndrome doloroso crónico neuropático postmastectomía por cáncer

### VALORACIÓN POSTOPERATORIA Y VALORACIÓN POSTQUIRÚRGICA

|                                          |                  |      |              |                 |                  |    |   |
|------------------------------------------|------------------|------|--------------|-----------------|------------------|----|---|
| Fecha:                                   | Día              | Mes  | Año          | Consecutivo No. |                  |    |   |
| Nombre:                                  |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Documento de identidad:                  |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Edad:                                    |                  | Años | Escolaridad: | A               | P                | S  | U |
| Peso:                                    | Talla:           | IMC: |              |                 |                  |    |   |
| Diagnóstico (Tipo de Cáncer):            |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Estadío del cáncer:                      |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| USO DE PREGABALINA PROFILÁCTICA          |                  |      |              | SI              | NO               |    |   |
| Medicamento recibido                     | Egreso           |      | 30 días      |                 | 90 días          |    |   |
|                                          | SI               | NO   | SI           | NO              | SI               | NO |   |
| AINE<br>(Antiinflamatorio no esteroideo) |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Opiodes                                  |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Otro (s)                                 |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Escala visual análoga del dolor (0 – 10) |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| EFECTOS ADVERSOS DE LA PREGABALINA       |                  |      |              |                 |                  |    |   |
| Somnolencia                              | Edema periférico |      | Mareo        |                 | Ganancia de peso |    |   |
| Cefalea                                  | Diplopía         |      | Otro (s)     |                 |                  |    |   |

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Efectividad preventiva de la pregabalina en el síndrome doloroso crónico neuropático postmastectomía por cáncer

### ESCALA DN4

|                                 |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------|--------------|-----------------|----|---------|----|---------|----|
| Fecha:                          | Día                                                                        | Mes  | Año          | Consecutivo No. |    |         |    |         |    |
| Nombre:                         |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| Documento de identidad:         |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| Edad:                           |                                                                            | Años | Escolaridad: | A               | P  | S       | U  |         |    |
| Peso:                           | Talla:                                                                     | IMC: |              |                 |    |         |    |         |    |
| Diagnóstico (Tipo de Cáncer):   |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| Estadío del cáncer:             |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| USO DE PREGABALINA PROFILÁCTICA |                                                                            |      |              | SI              | NO |         |    |         |    |
| CUESTIONARIO DN4                |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| ENTREVISTA DEL PACIENTE         |                                                                            |      |              | Egreso          |    | 30 días |    | 90 días |    |
| Pregunta                        |                                                                            |      |              | SI              | NO | SI      | NO | SI      | NO |
| A                               | Tiene su dolor alguna de éstas características:                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 1.                              | Quemazón                                                                   |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 2.                              | Sensación de frío doloroso                                                 |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 3.                              | Descargas eléctricas                                                       |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| B.                              | Tiene la zona donde le duele alguno de éstos síntomas:                     |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 4.                              | Hormigueo                                                                  |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 5.                              | Pinchazos                                                                  |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 6.                              | Entumecimiento                                                             |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 7.                              | Escozor                                                                    |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| EXPLORACIÓN DEL PACIENTE        |                                                                            |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| C.                              | Se evidencia en la exploración alguno de éstos signos en la zona dolorosa: |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 8.                              | Hipoestesia al tacto                                                       |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 9.                              | Hipoestesia al pinchazo                                                    |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| D.                              | El dolor se provoca o intensifica por:                                     |      |              |                 |    |         |    |         |    |
| 10.                             | El roce                                                                    |      |              |                 |    |         |    |         |    |

## INSTRUCTIVO PARA LA RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Índice de masa corporal: Definido como el peso del paciente en kg (kilogramos) dividido en la talla en metros al cuadrado.

Tipo de cirugía: Se refiere a la técnica quirúrgica utilizada a saber: (C): Cuadrantectomía (C + VG): Cuadrantectomía con vaciamiento ganglionar (MRM): Mastectomía radical modificada (MR): Mastectomía radical

Reconstrucción de la mama: Hace referencia a si se hace o no reconstrucción de la mama en el mismo tiempo quirúrgico de la mastectomía o durante el tiempo del seguimiento.

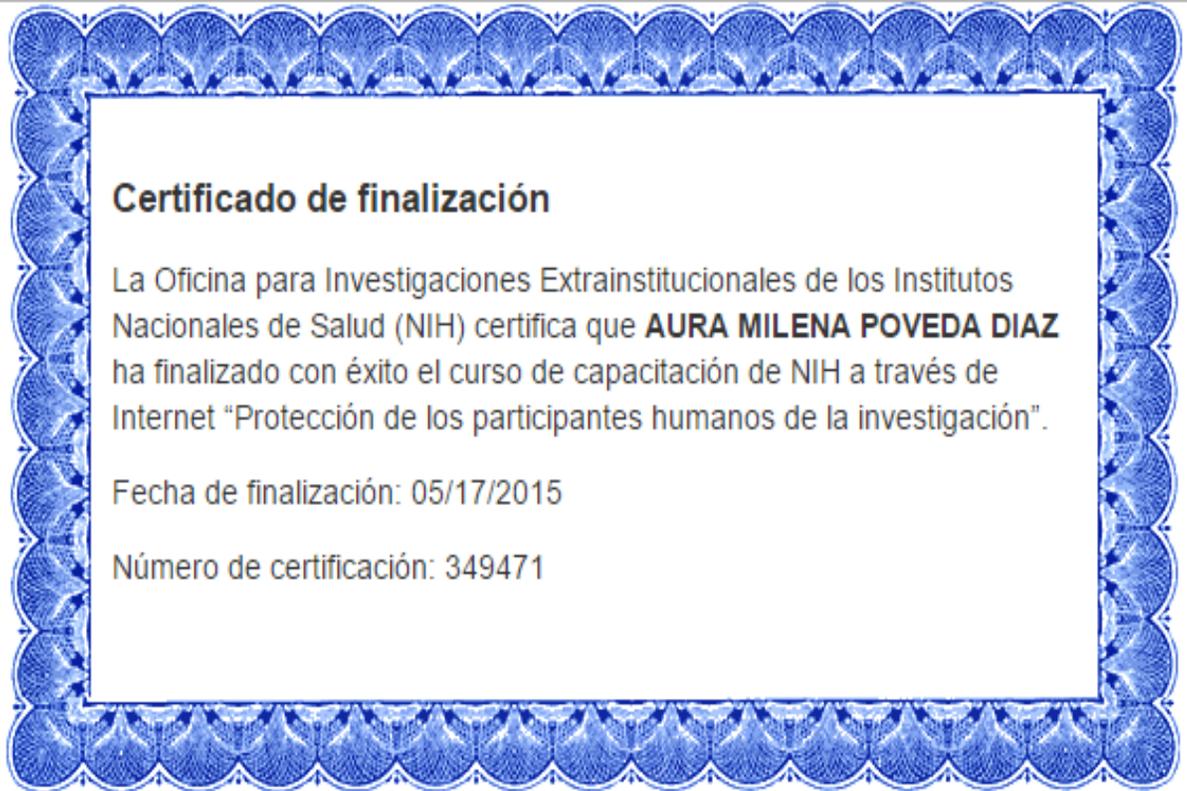
ECOG (EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP): Clasificación del estado general del paciente oncológico a los 3 meses de la cirugía

|        |                                                                                                        |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ECOG 0 | Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales                                       |
| ECOG 1 | Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales                                                  |
| ECOG 2 | Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados. Encamado menos del 50% del día. |
| ECOG 3 | Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado más del 50% del día.          |
| ECOG 4 | Encamado todo el día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado                                   |
| ECOG 5 | Paciente moribundo o que morirá en horas                                                               |

Fuente: Adaptado de: Gómez S, Gómez C, Segura J. M. Guía para el diagnóstico, estadificación y tratamiento del hepatocarcinoma. Med Clin (Barc). 2007; 128 (19):741-8 Med Clin (Barc). 2007; 128 (19):741-8 (último acceso: 02/11/2015) (26)

Escala visual análoga del dolor: Calificación subjetiva del paciente del dolor que la aqueja siendo 0 la ausencia de dolor y 10 un dolor insoportable.

**Anexo F.** Certificado de finalización del curso virtual protección de los participantes humanos de la investigación



Anexo G. Aval del comité de ética

4110 *p.11.02*

Bucaramanga, **18 DIC 2015** **D15- 17247**

Estudiante  
AURA MILENA POVEDA DÍAZ  
Especialidad en Anestesiología y Reanimación  
Departamento de Cirugía  
Escuela de Medicina  
Facultad de Salud  
Universidad Industrial de Santander

Asunto: Aval Comité de Ética proyecto, "Efecto preventivo de la pregabalina en el síndrome doloroso crónico neuropático en pacientes llevadas a mastectomía por cáncer de mama".

Cordial Saludo. El Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de Santander (CEINCI-UIS) en reunión realizada el 11 de diciembre de 2015, según consta en el acta 29, evaluó el proyecto del asunto, y al respecto se conceptúa.

En consideración a que el proyecto cumple con todos los requerimientos del CEINCI-UIS, el Comité acuerda por consenso **AVALAR** el documento en última versión digital.

Se recomienda aplicar según corresponda a la investigación, la normatividad del Sistema de Gestión Integral de la Universidad, que está disponible en el enlace: <https://www.uis.edu.co/intranet/calidad/calidad.html>, especialmente lo relacionado con el Manual de Gestión Integrado.

De otra parte, adoptar los mecanismos necesarios para garantizar la confidencialidad de la información recabada. Todo ello amparado en lo reglamentado en la Ley Estatutaria 1581 de 2012 del Congreso de la República de Colombia, por la cual se dictan disposiciones para la protección de datos personales y en la Resolución de Rectoría 1227 del 22 de agosto de 2013, sobre el tratamiento de datos personales.

Proyectó Omaira M, revisó Dora I.P. Aprobó Wellman Ribón

El reconocimiento por parte del HHS incluye tres registros. Institution or Organization Number: IRRC0006557-  
Registration Information: IRB00007871 - FWA Approval: FWA00016766.

**Anexo H. Cronograma**

|                                                      | ENERO-<br>MARZO | ABRIL-<br>JUNIO | JULIO-<br>SEPTIEMBRE | OCTUBRE-<br>DICIEMBRE |
|------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------------|-----------------------|
| Revisión de<br>Literatura                            | 2015            | 2015            | 2015                 | 2015                  |
| Estudio y<br>aprobación<br>por el comité<br>de Etica |                 |                 |                      | 2015                  |
| Diseño de<br>investigación                           | 2015            | 2015            | 2015                 | 2015                  |
| Recolección<br>de datos                              | 2016-2017       | 2016-2017       | 2016-2017            | 2016                  |
| Organización<br>de la<br>información                 |                 |                 | 2017                 | 2017                  |
| Análisis e<br>interpretación<br>de resultados        |                 |                 |                      | 2017                  |
| Escritura del<br>informe final                       | 2018            |                 |                      | 2017                  |
| Presentación<br>en evento<br>internacional           |                 |                 |                      | 2017                  |

**Anexo I. Presupuesto**

**PRESUPUESTO DEL PROYECTO**

(Financiable en moneda legal colombiana)

| RUBROS                            | CANTIDAD       | VALOR INDIVIDUAL | VALOR TOTAL       |
|-----------------------------------|----------------|------------------|-------------------|
| <b>MATERIALES</b>                 |                |                  |                   |
| Memoria USB                       | 1              | 25.000           | 25.000            |
| Impresiones                       | 2.000          | 300              | 600.000           |
| Resma hojas papel carta           | 3              | 20.000           | 60.000            |
| Lapicero                          | 6              | 1.500            | 9.000             |
| <b>EQUIPOS</b>                    |                |                  |                   |
| Computador Portátil               | 1              | 1.000.000        | 1.000.000         |
| Stata                             | 1              | 3.500.000        | 3.500.000         |
| <b>OTROS</b>                      |                |                  |                   |
| Honorarios Investigador           | 1.500<br>horas | 6.712            | 10.068.000        |
| Celular/Internet                  | 33 meses       | 50.000           | 1.650.000         |
| Honorarios tutor 1                | 528 horas      | 53.000           | 27.984.000        |
| Honorarios tutor 2                | 528 horas      | 20.000           | 10.560.000        |
| Honorarios epidemiólogo           | 528 horas      | 30.000           | 15.840.000        |
| Viáticos presentación en congreso | 5 días         | 1.200.000        | 6.000.000         |
|                                   |                | <b>TOTAL</b>     | <b>77.296.000</b> |