



PREVENTIVE EFFECTIVENESS OF PREGABALIN IN CHRONIC NEUROPATHIC PAIN SYNDROME AFTER MASTECTOMY DUE TO CANCER

Authors: Aura Milena Poveda Díaz, Héctor Julio Meléndez Flórez, Omar Fernando Gomezese, Luz Elena Cáceres Jeréz, Carlos Ortiz Anaya

Submitted: 4. April 2018

Published: 23. April 2018

Volume: 5

Issue: 4

Languages: Spanish, Castilian

Keywords: Pregabalin, mastectomy, breast cancer, chronic pain

DOI: 10.17160/josha.5.4.413

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content

**PREVENTIVE EFFECTIVENESS OF PREGABALIN IN CHRONIC
NEUROPATHIC PAIN SYNDROME AFTER MASTECTOMY DUE TO CANCER**

**EFFECTIVIDAD PREVENTIVA DE LA PREGABALINA EN EL SÍNDROME
DOLOROSO CRÓNICO NEUROPÁTICO EN MASTECTOMÍA POR CÁNCER**

Aura Milena Poveda Díaz*

Héctor Julio Meléndez Flórez**

Omar Fernando Gomezese***

Luz Elena Cáceres Jeréz***

Carlos Ortiz Anaya****

*Médico, Anestesiólogo, Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga, Colombia

**Médico Anestesiólogo, Intensivista, MSc Epidemiología, profesor titular Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

***Médico Anestesiólogo, Especialista en dolor y cuidado paliativo, profesor Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

****Médico Anestesiólogo, Especialista en docencia Universitaria, profesor Asociado. Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Contacto

Aura Milena Poveda Díaz

Dirección: Carrera 21 B 111-62 Provenza, Bucaramanga, Colombia

e-mail: aura110204@hotmail.com

Conflictos de interés: ninguno

SUMMARY:

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 strategies and interventions. Pregabalin is a therapeutic option because of its antineuropathic mechanism, of which its preventive efficacy in this syndrome is not clear.

Materials and Methods: Study type prospective cohort, analytic including 74 patients, divided into two groups, according to exposure or not to the drug, whose allocation was for availability of the same. Pregabalin was administered at a dose of 50 mg every 12 hours from the night before surgery until day 14 of the postoperative period. CNPS was evaluated with the DN4 questioner during three moments: before discharge, at one month and 90 days postoperatory, considering positive a score ≥ 4 . The data were collected from the clinical history and the monitoring instrument of the pain clinic service. The analysis was performed with STATA 14.

Results: 49% (n = 38) of the cohort remained 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 postoperatory was of 3% versus 5%, 13,51% versus 20,51% and 13,51% versus 15,79% respectively in the exposed group versus unexposed group, but without significant differences between them ($p > 0,05$). The Relative Risks (RR) in the exposed group were minor and protective (RR 0.51-0.86), but without differences with respect to the unexposed group, $P > 0.05$. Adverse effects were presented in 23% of the patients, the most common being somnolence (17%) without requiring discontinuation of the medication.

Conclusions: Pregabaline administered prophylactically was not effective for CNPS in patients that will be undergoing mastectomy due to breast cancer. Presenting the group exposed to pregabalin lower RA and RR of SDCN, but without significant differences, allows us to postulate the need to perform a controlled clinical trial (ECC) study that demonstrates its effectiveness.

RESUMEN:

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 estrategias e intervenciones preventivas. La pregabalina es una opción terapéutica por su mecanismo antineuropático del cual no es clara su eficacia preventiva en éste síndrome.

Materiales y métodos: Estudio tipo Cohorte prospectiva, analítico incluyendo 74 pacientes, dividida en dos grupos, según exposición o no al medicamento, cuya asignación fue por disponibilidad del mismo. La pregabalina se administró en dosis de 50 mg cada 12 horas desde la noche previa a la cirugía hasta el día 14 del posoperatorio. El SDCN se evaluó utilizando el cuestionario validado DN4 en 3 momentos: previo al alta, al mes y 90 días del posoperatorio (POP), considerándose positiva una puntuación ≥ 4 . Los datos fueron recogidos de la Historia clínica y del instrumento de seguimiento del servicio de clínica del dolor. El análisis se realizó con STATA 14.

Resultados: El 49% (n=38) de la cohorte quedó 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% versus 5%, 13,51% versus 20,51% y 13,51% versus 15,79% respectivamente en el grupo expuesto versus no expuesto, sin diferencias significativas entre ellos ($p > 0,05$). Los Riesgos Relativos (RR) en el grupo expuesto fueron menores y protectores (RR 0.51-0.86), pero sin diferencias respecto al grupo no expuesto, $P > 0,05$. Se presentaron efectos adversos en el 23% de los pacientes, siendo la somnolencia el más frecuente (17%) sin requerir la suspensión del medicamento.

Conclusiones: La pregabalina administrada en forma profiláctica para SDCN en pacientes que van a ser sometidas a mastectomía por cáncer no fue efectiva. El presentar el grupo expuesto a pregabalina menores RA y RR de SDCN, pero sin diferencias significativas, nos permite postular la necesidad de realizar un estudio tipo ensayo clínico controlado (ECC) que demuestre su eficacia.

Key words: Pregabalin, mastectomy, breast cancer, chronic pain

Palabras clave: Pregabalina, mastectomía, cáncer de mama, dolor crónico.

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 (SDCN) 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 γ -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)

MATERIALES Y MÉTODOS:

Estudio analítico descriptivo, tipo cohorte prospectiva que contó con la aprobación del comité de ética de la Universidad Industrial de Santander. Se incluyeron 77 pacientes

mayores de 18 años intervenidas por cáncer de mama entre Enero de 2016 a Julio de 2017, en el Hospital Universitario de Santander (HUS), Bucaramanga, Colombia. Se excluyeron las pacientes que no tenían el consentimiento informado para la cirugía o si había ausencia de datos en la Historia Clínica (HC) o en el instrumento de recolección de datos utilizado por clínica del dolor para el seguimiento de las mismas.

Nuestro objetivo principal fue evaluar la efectividad de la administración preventiva de la pregabalina en la aparición del SDCN postmastectomía por cáncer. Los objetivos secundarios fueron describir la incidencia, los Riesgos Relativos, la intensidad del SDCN, los posibles factores asociados con SDCN y describir los eventos adversos asociados al uso de la pregabalina.

En la cohorte, el grupo expuesto (pregabalina), recibió profilácticamente 50 mg cada 12 horas iniciando el día anterior a la cirugía, el día de la cirugía y hasta el día 14 postoperatorio. Los demás pacientes fueron clasificados como no Expuestos. Los datos se extrajeron directamente de la HC y 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 y a los 3 meses de la cirugía. Las pacientes y sus respectivos instrumentos de recolección de datos fueron codificados con el fin de preservar la identidad y garantizar la confidencialidad de los datos. Posteriormente se digitaron en una base de datos en Excel que fue validada y luego se exportó a Stata 14 para su análisis.

RESULTADOS

La cohorte quedó integrada por 77 pacientes, se presentó un 4% de pérdidas durante el seguimiento, 2.7% del grupo expuesto, el cual quedó para análisis final con un 49% (n=38) de participantes.

✓ Variables sociodemográficas:

La edad promedio fue de 53,6 años, el estadio del cáncer más prevalente fue el IIIB (32%) y el 75,5% tenían comorbilidad cardiovascular (HTA y Cardiopatía), un 68% habían recibido quimioterapia previa a la cirugía. Al evaluar los dos grupos, no encontramos

diferencias significativas entre ellos respecto a las características basales y sociodemográficas. (Ver tabla No 1)

Tabla No 1. Variables Basales y sociodemográficas

	Grupo expuesto 49% (N=38)	Grupo no expuesto 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)	0,78
IIA	28,9(11)	25,6(10)	
IIB	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 Min=Mínimo Max=Máximo ECOG: Escala del estado general del paciente oncológico ASA:

✓ **Variables intraoperatorias:**

El bloqueo nervioso más utilizado fue el pectoral (PEC) en el 15,6%, en ningún grupo se utilizó bloqueo paravertebral. Respecto a las demás variables intraoperatorias tales como necesidad de terapia transfusional o de soporte vasoactivo, uso de bloqueos periféricos analgésicos entre los grupos analizados, no se presentaron diferencias significativas. (Ver tabla No 2)

Tabla No 2. Variables intraoperatorias

Variable		Grupo expuesto % (n)	Grupo no expuesto % (n)	Valor P
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

✓ **Variables quirúrgicas y hospitalización:**

Se realizó reconstrucción primaria en el 20,8% de las pacientes, en ninguno de los grupos se realizó reintervención por sangrado. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a las variables quirúrgicas. (Ver tabla No 3)

Tabla No 3. Variables quirúrgicas y hospitalización

Variable	Grupo expuesto Promedio (IC95%)	Grupo no expuesto 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%

✓ **Riesgos Absolutos y Relativos de dolor neuropático postmastectomía**

La incidencia o riesgo absoluto (RA) de SDCN se calculó en los grupos y en los tres momentos propuestos. Estos riesgos oscilaron entre 2,6% y 15,8%. siendo menores en el grupo expuesto, pero sin significancia estadística. Al calcular los riesgos relativos (RR) en los tres momentos, tomando como RR de 1 el grupo no expuesto, estos RR fueron menores, pero no significativos en los expuestos a pregabalina, y oscilaron entre 0,56 y 0.86. Hallazgo que será motivo de discusión (Ver tabla No 4).

Tabla No 4. Riesgos Absolutos y Relativos de dolor neuropático

	Riesgo Absoluto (IC 95%)		Valor p	Grupo Expuesto
	Grupo Expuesto	Grupo No Expuesto		Riesgo Relativo* (IC 95%)
Egreso 30 días	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

✓ **Analgesia regional y SDCN postmastectomía:**

El bloqueo pectoral (PEC) ni el bloqueo Brilma, mostraron significancia estadística en los momentos evaluados y solo a los 30 días, el bloqueo PEC mostró tendencia a comportarse

como un factor protector, (RR: 0,97); los demás bloqueos en todos los momentos del seguimiento mostraron tendencia a comportarse como factores de riesgo, pero sin diferencias estadísticamente significativas. (Ver tabla 5)

Tabla 5. 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 y al compararlo con el consumo de Analgésicos no esteroideos (AINES) y opioides, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. (Ver tabla No 6)

Tabla No 6. Consumo de analgésicos durante el seguimiento

Variable		Grupo expuesto % (n)	Grupo no expuesto % (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

RR: Riesgo relativo IC95%: Intervalo de confianza del 95%

✓ **Severidad del Dolor según EVA (Escala Visual Análoga):**

La evaluación del SDCN según EVA presentó tendencia ascendente en los tres momentos evaluados en ambos grupos. Los puntajes alcanzados fueron menores en el grupo expuesto.

Igualmente, el dolor severo según escala análoga con (EVA) ≥ 7 alcanzó valores cercanos al 20% en el grupo no expuesto versus 8,1% en los expuestos. (Ver tabla No 7)

Tabla No 7. Incidencia de dolor severo (EVA ≥ 7) según grupo

	Grupo expuesto % (n)	Grupo no expuesto % (n)	Valor p
Egreso	2,6(1)	7,7(3)	0,317
30 días	2,7(1)	15,4(6)	0,056
90 días	8,1(3)	18,4(7)	0,189

✓ **Factores Asociados**

Con el deseo de cumplir otro de los objetivos específicos, se realizó un análisis bivariado teniendo como referencia toda la cohorte de pacientes a los 90 días del seguimiento. Dentro de los factores de riesgo analizados, se documentó que el antecedente de hipotiroidismo, asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus, haber recibido radioterapia o quimioterapia coadyuvante se comportan como factores de riesgo para el desarrollo de SDCN postmastectomía por cáncer pero sin significancia estadística con ninguno de ellos. (Ver tabla No 8)

Tabla No 8. Factores de riesgo para dolor neuropático a los 90 días

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo (IC95%)	Valor p
Quimioterapia	4,71 (0,6-34,7)	0,078
Radioterapia	3,65 (0,8-16,4)	0,152
Hipotiroidismo	3,11 (0,9-10,7)	0,097
Asma	2,4 (0,4-13,1)	0,351
Mastalgia	1,68 (0,6-5,1)	0,362
DM	1,15 (0,2-7,5)	0,885
HTA	1,02 (0,3-3,2)	0,978

HTA: Hipertensión arterial RR: Riesgo Relativo DM: Diabetes Mellitus

IC95%: Intervalo de confianza del 95%

✓ **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.

DISCUSIÓN:

Nuestro trabajo es un estudio observacional y prospectivo, es el primero reportado en nuestro país según búsqueda de datos en PubMed. Nuestra investigación, 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. (14)

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 en población china con una incidencia de 27,6% (14) 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.

Nuestra incidencia a pesar de ser baja y el seguimiento que no pasó de los 90 días, la tendencia fué a disminuir y creemos que una mayor duración de la terapia, y un seguimiento aún mayor, estos valores pudiesen seguir con igual tendencia y podría soportar el uso del medicamento. La no significancia estadística, probablemente fue por el bajo tamaño muestral.

Al comparar nuestros resultados con otro tipo de intervenciones para SDCN postmastectomía, que fueron reportados como “disminución estadísticamente significativa” como los de Mingyang con flurbiprofeno (3), Jain con dexmedetomidina (10)

preoperatoria, Terkawi (9) con infusión intraoperatoria de lidocaína intravenosa y los reportes del metanálisis de Arm et al (8), que concluye que la venlafaxina disminuye la incidencia de SDCN. Todo lo anterior, a pesar de no ser comparables dados los diferentes tipos de diseño, intervenciones, seguimiento y evaluación del SDCN, nos sugiere una realización de un estudio comparando pregabalina con este medicamento, homogenizando la muestra, momento y duración de la intervención, con seguimiento mínimo de 6 meses y óptimo de un año.

Otros factores como 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 mecanismos fisiopatológicos claros dados por la neurotoxicidad ocasionada por algunos quimioterápicos y la radioterapia por si misma pueden generar fibrosis y dolor neuropático (9,15,16). 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. (15,16)

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 el estudio de Kanbayashi et al (13), más del 50% de pacientes presentaron efectos adversos a pregabalina pero de esas el 15,4% suspendieron el tratamiento debido a esto, a diferencia de lo sucedido en nuestro estudio, donde el 23% de pacientes presentaron eventos adversos pero ninguna suspendió el tratamiento, posiblemente porque el evento adverso sólo fué la somnolencia, lo cual podría explicarse porque la administración de pregabalina se dió 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 tipo de estudio, el muestreo no aleatorio y el número reducido de pacientes, lo cual disminuye su poder estadístico, sin que pierda validez. Nosotros 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 usamos el instrumento DN4 (7) el cual está validado y 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.

CONCLUSIONES:

En nuestra población la incidencia de SDCN postmastectomía es menor a la reportada en la población mundial. El uso de pregabalina en el preoperatorio, presenta menores riesgos absolutos y relativos de presentar SDCN, pero no fue efectivo para disminuir el SDCN postmastectomía por cáncer, ni para disminuir la intensidad del dolor severo percibido por las pacientes.

Los antecedentes de asma, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipotiroidismo, así como el haber recibido quimioterapia o radioterapia antes de la cirugía se comportan como factores de riesgo (no significativos) para desarrollar SDCN. Los efectos adversos presentados con la administración de pregabalina no mostraron la severidad suficiente como para evitar el cumplimiento del régimen de administración del medicamento por parte de las pacientes.

REFERENCIAS:

1. 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>

2. Schug S., Pogatzki-Zahn E. Chronic Pain after Surgery or Injury. *Pain Clin Updat.* enero de 2011;XIX(1):5.

3. 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.

4. 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

5. 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://sci-hub.tw/10.1157/13093266>

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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>

12. 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>

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.



Aura Milena Poveda Díaz is a specialist in Anesthesiology and Reanimation from Colombia. She studied medicine at the Universidad Industrial de Santander – UIS in Colombia where she also got her Anesthesiology degree. In her free time she likes to sing, play the guitar, go shopping and whenever possible travel to meet new countries.