

Marc Bautista Cortiella

i

Pablo Ferrando Gil

**L'ÚS DE PREGABALINA I GABAPENTINA EN EL CONTROL
DEL DOLOR AGUT POSTOPERATORI DE LES
ARTROPLÀSTIES TOTALS DE GENOLL I MALUC.
REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA**

TREBALL DE FI DE GRAU

dirigit pel Dr. Enric Sirvent Díaz

Grau de Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

Tortosa

2021

ABSTRACT

Els darrers anys ha incrementat considerablement l'ús de la pregabalina i la gabapentina en diferents règims en el control del dolor agut postoperatori. Molts estudis han demostrat la seva eficàcia en diferents intervencions quirúrgiques. En aquesta revisió bibliogràfica, es recullen els diferents estudis existents que tracten sobre l'ús de pregabalina o gabapentina en les artroplasties totals de maluc i genoll.

En la major part dels articles es demostra un clar benefici d'aquests gabapentinoides en el control postoperatori agut d'aquestes dues cirurgies. La pregabalina i la gabapentina reduirien significativament el consum total d'opiacis així com la incidència d'efectes adversos principals dels mòrfics i oferirien al mateix temps uns millors resultats en els paràmetres funcionals d'aquestes dues articulacions. És per això que, tot i que serien encara necessaris més estudis per tal d'establir la dosi òptima d'aquests fàrmacs, es recomana la seva inclusió en els protocols analgèsics rutinaris de les artroplasties totals de maluc i genoll.

- Paraules clau: Pregabalina, Gabapentina, ATG, ATM.

In recent years, the use of pregabalin and gabapentin has been increased in different acute postoperative pain regimens. Lots of studies have proved its efficacy in different interventions. In this bibliographic review, different studies about the use of pregabalin or gabapentin in total knee arthroplasty or total hip arthroplasty are collected.

In the vast majority of the articles it's proved gabapentinoids clearly benefits in acute postoperative pain control after these two surgeries. Pregabalin and gabapentin would reduce significantly the total opioids use as well as its most common adverse effects offering a better functionality of both joints. Because of that, even if its necessary more studies for set an optimal dose of these drugs, the inclusion of them in the routine analgesic protocols of total knee arthroplasty and total hip arthroplasty is recommended.

- Key words: Pregabalin, Gabapentin, TKA, THA.

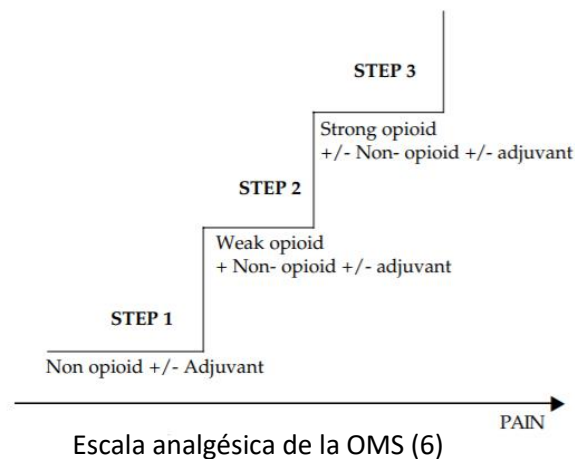
INTRODUCCIÓ

El dolor representa una experiència nociceptiva subjectiva que constitueix una important limitació funcional en els pacients que l'experimenten. Si bé és cert que el dolor es pot catalogar en diferents subtipus i que hi ha un ampli ventall d'eines terapèutiques per tal de contrarestar-lo, el dolor postoperatori representa un dels de major intensitat. El dolor agut postoperatori s'evidencia en la major part de pacients després d'un procediment quirúrgic tot i que s'han proposat diferents règims terapèutics amb l'objectiu de millorar-lo. A dia d'avui, el control del dolor postoperatori representa un dels principals aspectes a abordar dintre del control del pacient que ha estat sotmès a una cirurgia. La seva importància creix de forma exponencial els darrers anys, tal i com ho demostra l'elevat nombre d'articles que en parlen. Un control del dolor postoperatori eficaç no només es traduirà en un major satisfacció i confort, sinó que permetrà una mobilització i millora funcional precoces, una disminució dels risc de complicacions de causa pulmonar (embòlia pulmonar) i/o cardíaca (isquèmia cardíaca), un risc disminuït de trombosis venosa profunda i una ràpida recuperació. D'aquesta manera, els costos sanitaris derivats del control d'aquest dolor seran menors (1). D'aquí la importància d'aprofundir en el bon control del dolor postoperatori més enllà del benefici antiàlgic que comporta per al pacient.

El concepte actual d'analgèsia postoperatoria multimodal està basat en la combinació d'opiacis, antiinflamatoris no esteroïdals (AINEs) o paracetamol, baixes dosis de ketamina i l'administració perioperatoria d'anestèsics locals. Les intervencions tècniques com l'anestèsia epidural són efectives però comporten un risc potencial de complicacions severes. L'ús d'opiacis es veu notablement limitat pels efectes adversos que provoquen, des de nàusees, vòmits i sedació, fins a picor, retenció urinària, sedació excessiva i depressió respiratòria en els casos més greus (2). Si bé és cert que el consum d'opiacis està àmpliament estès als Estats Units, el seu consum a Espanya és inferior i per tant, aquests efectes adversos s'observen en menys freqüència. Els AINEs lesionen la mucosa gastrointestinal ocasionant sagnat, també presenten toxicitat renal, i poden donar lloc a reaccions al·lèrgiques i fallada cardíaca. Els inhibidors de la ciclooxygenasa-2 són més selectius que els AINEs, però presenten lleugeres propietats protrombòtiques que augmentarien el risc d'infart de miocardi (3). L'interès recent que ha despertat l'efecte estalviador d'opiacis pels fàrmacs adjuvants ha produït un augment de la recerca en aquest camp i s'ha evidenciat que els AINEs disminueixen els efectes adversos relacionats amb opiacis –nàusees, vòmits i sedació– i que el paracetamol disminueix el consum d'opiacis (4). La ketamina, per la seva part, és efectiva en la reducció de la demanda d'opiacis i de les nàusees i vòmits postoperatoris, però té nombrosos efectes adversos propis (5).

Per tal de parlar de coadjuvants en l'analgèsia s'ha de conèixer quin patró es segueix a l'hora de pautar els diferents analgèsics per al dolor. Per controlar el dolor es posen en pràctica les pautes de l'escala analgèsica de la OMS. Aquesta escala va ser publicada al 1986 principalment per al control del dolor del pacient oncològic. A dia d'avui s'ha implementat en tots els àmbits del dolor i és l'escala que es fa servir en el dia a dia de la pràctica clínica. Es divideix en tres esglaons els diferents fàrmacs utilitzats en funció de la seva potència antiàlgica:

- ➔ **Primer esglaó:** es tractaria del dolor lleu i s'utilitzarien fàrmacs no opiacis com els AINEs, el metamizol o el paracetamol +/- coadjuvants.
- ➔ **Segon esglaó:** en aquest cas tractaríem un dolor moderat amb opiacis febles com el tramadol, la codeïna i la dihidrocodeïna mantenint els AINEs del primer esglaó i amb la possibilitat d'afegir un coadjuvant .
- ➔ **Tercer esglaó:** es tractaria el dolor greu amb opiacis forts com la morfina i derivats, com la hidromorfona, el fentanil i l'oxycodona entre altres, mantenint els AINEs del primer esglaó i podent afegir també altres coadjuvants. No es recomanable associar els fàrmacs d'aquest esglaó amb els del segon esglaó, tot i que en alguns casos es podrien associar.



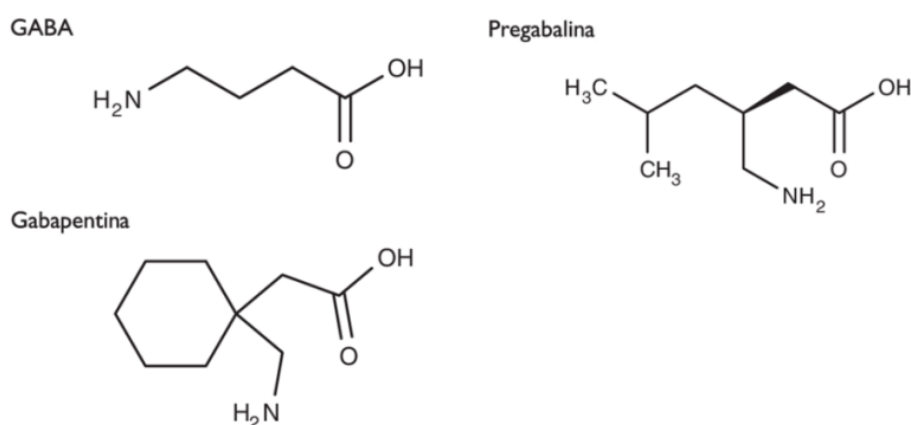
Un fàrmac que tingués propietats analgèsiques efectives, estalviés el consum d'opiacis i tingués pocs efectes adversos constituïria un adjuvant excel·lent per al control del dolor postoperatori. Tant la gabapentina com la pregabalina, emprats inicialment com a antiepilèptics, han demostrat presentar propietats beneficioses per al control del dolor neuropàtic i nociceptiu. Sembla que aquests propietats podrien ser extensives a altres tipus de dolors, com el dolor postoperatori agut, tal i com assenyalen Dahl et al. (7) en la que representa la primera revisió d'aquests dos fàrmacs en el control del dolor postoperatori, realitzada al 2004. S'obre d'aquesta manera un nou camp de recerca en què analitzarem al llarg d'aquesta revisió bibliogràfica les troballes més transcendents i mirarem d'esclarir-ne les principals incògnites.

En els darrers anys, la gabapentina i la pregabalina han estat introduïdes com a coadjuvants en el control multimodal del dolor postoperatori i semblen guanyar importància en aquest camp terapèutic. El que es busca tractant el dolor amb aquests neuromoduladors, a part de produir una disminució del dolor, és disminuir la dosi d'opiacis ja que són fàrmacs que acaben produint molts efectes adversos i poden generar un síndrome d'abstinència notable una vegada s'eliminen del tractament. Per aquesta raó en molts estudis s'utilitza el consum de morfina a les 24h postoperatories com a paràmetre per mesurar l'eficàcia analgèsica de la gabapentina o la pregabalina. Els primers estudis semblaven encoratjadors pel que respecta a l'èxit d'aquests fàrmacs en aquest àmbit i el seu ús en el control del dolor postoperatori s'ha estès notablement arreu, tot i que el seu ús continua sent a dia d'avui *off-label*, (s'empra terapèuticament sense que estigui específicament indicat a la fitxa tècnica del fàrmac). Fins ara, molts metanàlisis han investigat la seva eficàcia en la prevenció del dolor postoperatori. No

obstant, el rol d'aquests dos gabapentinoides continua sent incert i imprecís malgrat l'elevat nombre de publicacions. Com bé anirem detallant més endavant, són necessàries més evidències pel que fa a la seva eficàcia, dosi, perfil d'efectes adversos, moment d'administració i duració del tractament abans que la seva recomanació sigui àmpliament estesa en la rutina clínica.

La pregabalina és un anàleg estructural dels inhibidors de l'àcid γ -aminobutíric (GABA) i actua unint-se al receptor $\alpha_2\delta$ que modula l'activitat dels canals de calci voltatge dependents presinàptics –no actua funcionalment com ho fa el GABA–, reduint doncs l'alliberació de neurotransmissors excitadors a l'espai sinàptic. Com a resultat, es suprimeix l'alliberament de glutamat, noradrenalina, dopamina i serotonina en les fibres primàries aferents, fet que comporta un bloqueig de l'hiperalgèsia i de les vies centrals de sensibilització. La gabapentina actua mitjançant el mateix mecanisme d'acció. La reducció de la sensibilització central a mans d'aquests fàrmacs podria reduir doncs el dolor postoperatori. Contràriament als analgèsics tradicionals, aquests fàrmacs redueixen la hiperexcitabilitat de les neurones de la banya dorsal induïda pel dany tissular en comptes de reduir l'*input* aferent des del lloc d'agressió tissular. Els efectes adversos propis de la pregabalina són la sedació i l'edema perifèric dosi-dependents (8) (9).

La gabapentina, administrada oralment, assoleix una concentració plasmàtica màxima en 3-4h i la seva vida mitja és de 5-9h, no es metabolitza i s'elimina per la orina sense patir canvis metabòlics. En l'administració oral de gabapentina es produeix un procés d'absorció saturable no lineal, fent que la seva concentració plasmàtica sigui menys predictable. Degut a la manca de metabolisme hepàtic i a la baixa unió a proteïnes, la gabapentina no presenta cap interacció farmacològica rellevant. Per altra banda, la pregabalina presenta un perfil farmacocinètic més favorable que la gabapentina: la seva biodisponibilitat és de més del 90% sigui quina sigui la dosi, una ràpida absorció gastrointestinal assolint el seu pic plasmàtic en 1h, una vida mitja d'aproximadament 6h i amb una concentració plasmàtica dosi-dependent, seguint un perfil farmacocinètic predictable i gairebé lineal. La potència farmacològica és major a la de la pregabalina i els seus efectes adversos són menors (10).



Estructura química de la pregabalina i la gabapentina (11)

Totes aquestes propietats terapèutiques de la gabapentina i la pregabalina han sigut estudiades específicament en l'artroplàstia de genoll i maluc. Aquests són dos procediments quirúrgics que consisteixen a reemplaçar les superfícies articulars lesionades o degenerades per una articulació artificial o pròtesi. Aquesta cirurgia té com a objectiu eliminar o millorar el dolor i reprendre la mobilitat articular millorant la qualitat de vida del pacient. Tot i que aquest tractament suposarà una millora en el dolor que presenta el pacient, l'operació cursa amb un dolor postoperatori d'intensitat moderada o severa en un important nombre de pacients. Així doncs, a dia d'avui i malgrat totes les eines terapèutiques de què disposem, el dolor continua sent una de les principals queixes manifestades pels pacients després d'una artroplàstia total de genoll i maluc, fet que induirà problemes significatius tant en la rehabilitació postoperatoria com en la satisfacció del pacient (12). A més, aquest dolor provoca una contractura del quàdriceps que pot empitjorar el dolor i la funció muscular.

En aquest treball realitzem una revisió de la bibliografia existent sobre l'ús perioperatori de gabapentina i pregabalina, específicament sobretot l'ús d'aquests en el perioperatori i postoperatori immediat de pròtesis totals de maluc i genoll. Aquest es veu molt als EEUU on s'ha instaurat com a protocol d'analgèsia en alguns hospitals. Tot i això, a Espanya s'utilitza un protocol d'analgèsia diferent. Un exemple seria el protocol de l'Hospital Verge de la Cinta de Tortosa (HTVC), el qual va ser consensuat conjuntament entre traumatòlegs i anestesiòlegs del mateix:

- Les primeres 24h s'instaura una bomba de perfusió contínua de 300mg de Tramadol amb 150mg de Dexketoprofé i 20mg de Metoclopramida. Com a rescat s'usa el Paracetamol 1g endovenós i 50mg de Petidina cada 6h com a últim recurs, si el pacient presenta dolor tot i el tractament pautat anteriorment.
- Un cop transcorregudes les primeres 24h postoperatories es passa a via oral quedant el Diclofenac 50mg cada 8h i Paracetamol 1g cada 8h. Com a rescat s'utilitza el Metamizol 575mg cada 8h.

Podem veure que el protocol s'adequa a l'escala d'analgèsia de la OMS tenint en compte que el dolor postoperatori de les artroplasties totals de maluc i genoll és un dolor moderat-greu. Aquest protocol és tan sols un exemple dels molts que hi pot haver i ofereix un bon control del dolor postoperatori (queda reflectit en un estudi intern que es va realitzar al centre, en el qual es va valorar l'escala EVA del dolor postoperatori així com el nombre de rescats amb petidina que els pacients necessitaven durant l'ingrés).

Com apuntàvem en l'apartat anterior, l'equip dirigit per Dahl et al. publica el 2004 la primera revisió d'aquests dos fàrmacs en el control del dolor postoperatori, en la qual es posa de manifest una reducció significativa de la demanda analgèsica i de dolor durant les primeres 24h en 6 dels 7 assajos inclosos.

Seguint en la mateixa línia d'investigació, al 2007 Tiippana et al. duen a terme una revisió sistemàtica per tal d'avaluar l'eficàcia i seguretat d'aquestes dos fàrmacs valorant la intensitat del dolor, el consum d'opiacis en les primeres 24h i els efectes adversos reportats. Amb un total de 22 assajos inclosos en aquesta revisió de diferents tipus d'intervencions quirúrgiques, l'alleujament del dolor és significativament major en els grups que reben gabapentina o pregabalina respecte al grup placebo. S'evidencia també un efecte estalviador d'opiacis i una reducció dels efectes adversos propis dels opiacis

en el grup que rep gabapentina. Del total de 1909 pacients que formen part de la revisió, tan sols 99 reben pregabalina, fet que apunta a un anàlisi dels resultats enfocat més aviat en la gabapentina (786 pacients). Ben entrada la dècada 2010, Zhang et al. (13) realitzen un metanàlisi que avalua els mateixos tres paràmetres que l'equip de Tiippana centrant-se en la pregabalina en diferents assajos controlats, aleatoritzats i amb doble cec publicats fins a 2010. Dels 45 assajos trobats, només 11 compleixen el conjunt de criteris d'inclusió especificats. Un total de 899 pacients s'analitzen, dels quals 521 reben pregabalina (dividits en <300mg/dia i >300mg/dia). Ambdós grups ofereixen un estalvi d'opiacis estadísticament significatiu a les 24h postoperatòries en les diferents intervencions. No obstant, no s'observa una reducció de la intensitat del dolor, resultat que difereix d'altres metanàlisis que estudien la pregabalina. Pel que fa als efectes adversos, la troballa més interessant és l'augment d'alteracions visuals en els pacients que reben pregabalina i una reducció dels vòmits postoperatoris.

Tant l'estudi de Tiippana com el de l'equip de Zhang remarquen una àmplia variació del dolor en funció dels diferents tipus de cirurgies, de la mateixa manera que l'estudi de Lam et al. (14) del 2015, que mostra una reducció del dolor agut postoperatori a les 2h en operacions com procediments cardiotoràcics, operacions otorrinolaringològiques, ginecològiques, ortopèdiques i colecistectomies laparoscòpies, entre d'altres. A l'estudi es van incloure 74 publicacions de les 1700 inicials. Es va veure com en funció de la intervenció, la reducció del dolor amb la pregabalina era major o menor, existint una clara relació directament proporcional entre la dosi i el control del dolor, és a dir, a major dosi, major control del dolor. L'estudi va trobar una reducció del consum de morfina a les 24h als pacients tractats amb pregabalina en operacions ginecològiques, colecistectomia laparoscòpica, ortopèdics, espinals i miscel·lanis. A més, es va estudiar la reducció del consum de morfina resultant en una reducció significativa a les 24h en procediments ginecològics, colecistectomia laparoscòpica, ortopèdics, espinals i miscel·lanis. Com a objectius secundaris es van estudiar els efectes adversos que podia provocar o reduir la pregabalina. Es va observar que, exceptuant les operacions otorrinolaringològiques, la colecistectomia laparoscòpica i cirurgies ginecològiques, la pregabalina s'associava amb un augment de la sedació. En totes les operacions es van associar problemes visuals. Tot i això, es va observar que en tots els procediments la pregabalina s'associava a una disminució dels vòmits i nàusees postoperatòries.

Aquest metanàlisi és el primer en demostrar que l'analgèsia perioperatoria és dependent del procediment. També és el primer en estudiar l'eficàcia de la pregabalina en diferents procediments quirúrgics. L'equip de Lam et al. ofereix doncs, un important recolzament científic demostrant que l'ús de la pregabalina en el dolor postoperatori és molt específic del procediment quirúrgic.

És important remarcar que tot i que s'ha trobat una reducció del dolor estadísticament significativa en tots els procediments, la magnitud de la reducció és petita. Hi ha molts estudis al metanàlisi que mostren menys de 1 punt de disminució a l'escala visual analògica (EVA). S'ha demostrat que disminucions clínicament significatives de l'EVA serien d'almenys 1,80 punts al NRS o entre 1,3 i 2,8 a l'EVA (15) (16). A més, es sap que el dolor no s'afecta només del gènere, l'edat o l'estat psicològic correcte, sinó que té implicats diferents elements poligenètics. Un enzim amb molta rellevància en els opiacis és el citocrom p450 (17). Com que s'ha vist que els polimorfismes que afecten

al metabolisme dels opiacis es troben en un 30% dels individus, els futurs estudis clínics utilitzant el consum d'opiacis podrien prendre en consideració la variabilitat genètica.

Singla et al. (18) estudien al 2015 l'eficàcia i seguretat de la pregabalina en el control del dolor postoperatori en 3 assajos tenint en compte 3 cirurgies radicalment diferents: hernioplàstia inguinal, artroplàstia total de genoll i histerectomia via abdominal. Prenent com a variable principal d'estudi la mitjana del pitjor valor de dolor en les primeres 24h, no s'observa cap diferència estadísticament significativa en les diferents cirurgies. No s'observen tampoc en cap dels tres grups diferències en les mesures d'intensitat del dolor. Tot i això, quan s'analitzen altres paràmetres secundaris, hi ha una evidència clara de l'efecte estalviador d'opiacis en els grups que reben pregabalina, fet que concorda amb els resultats d'estudis realitzats anteriorment.

Altres autors com Eloy et al. (19) van realitzar un estudi en el que avaluava la qualitat de la son als pacients tractats amb gabapentina. Es van incloure 29 pacients que es varen dividir en 2 grups: 12 al grup control i 17 pacients tractats amb gabapentina. Aquests pacients van ser sotmesos a una artroplàstia total de genoll o de maluc. L'objectiu era avaluar l'efecte de la gabapentina postoperatoria en la qualitat de la son i el nivell de dolor en pacients que rebien també 200mg celecoxib dos vegades al dia fins el tercer dia postoperatori, un bloqueig perifèric amb bupivacaïna i una bomba de morfina o hidromorfona a demanda. La dosi de 400mg de gabapentina s'administrava a les 9pm i al matí següent s'avaluava amb el *Pittsburg sleep quality index (PSQI)* i amb l'escala EVA els paràmetres esmentats. El PSQI és un qüestionari autoaplicable que proporciona una qualificació global de la qualitat de la son a través de l'avaluació de set paràmetres. Cada paràmetre puntua entre 0-3 punts i poden sumar un total de 21. Obtenir més de 15 punts evidenciaria un problema greu de la son. Tot i que es van trobar diferències en la millora de la son en els dos grups, aquestes no van acabar sent significatives. Si més no, aquest estudi ens mostra una manera diferent de valorar el dolor postoperatori de manera indirecta amb la qualitat de la son.

Al 2017 l'equip de Fabritius et al. (20) va estudiar el benefici i també els inconvenients que podia provocar la pregabalina postoperatoriament. Com a objectiu primari tenien el consum de morfina a les 24h postoperatories i la incidència d'esdeveniments majors (SAEs), definits per la *International Conference of Harmonisation Good Clinical Practice Guideliness* com a esdeveniments mèdics que amenacen la vida i poden resultar en la mort, discapacitat o una pèrdua funcional significativa causant un ingrés hospitalari. Es van acabar incloent 97 estudis. Com a aspecte a favor de l'ús de pregabalina es va reportar en 11 estudis amb baix risc de biaix una reducció del consum de morfina de 5,8mg a les 24h. Quant als SAEs, se'n va reportar la incidència a 21 articles. Un total de 55 SAEs van ser declarats en 13 articles i 22 d'aquests van ser observats també en 10 articles amb un risc de biaix baix. Aquests SAEs van ser el reingrés al hospital, l'estada hospitalària perllongada, l'operació posposada per la sedació de la pregabalina, la reacció al·lèrgica, l'ictus, l'embolisme pulmonar, l'IAM, la fallada renal aguda, la pneumònia, la infecció de ferida, el sagnat o hematoma i la mort. A més es va veure que a més dosi augmentava el risc relatiu de patir SAEs. No obstant, la meitat d'aquests SAEs no es troben inclosos en la fitxa tècnica del fàrmac, especialment els més greus.

Com a objectius secundaris es va veure una reducció en la intensitat del dolor a les 6h mesurada amb una disminució de l'EVA. Respecte als efectes secundaris, el risc de

nàusea, sedació i mal de cap no era significativament diferent entre grups. Els articles que reportaven els vòmits i nàusees postoperatoris van trobar un descens en la incidència al grup que prenia pregabalina.

Recentment, Hu et al. (21) han dut a terme el primer metanàlisi en xarxa (*network meta-analyses*) en què comparen l'eficàcia analgèsica i la incidència d'efectes adversos en diferents dosis de gabapentina o pregabalina en un ampli grup d'intervencions quirúrgiques. Amb tot, s'estudien 79 assajos, comptant amb un total de 6201 pacients que reben pregabalina o bé gabapentina en diferents dosis. Els pacients estudiats ha estat dividits en 8 grups: PBO (placebo), PGB 75mg, PGB 150mg, PGB 300g, GBP 300gm, GBP 600mg, GBP 900mg i GBP 1200mg. L'objectiu principal ha valorat el consum d'opiacis i la intensitat del dolor en repòs a les 24h, amb uns resultats notablement favorables per als fàrmacs en qüestió. En totes les intervencions s'han consumit menys opiacis comparat amb el grup placebo. A més, l'administració de dosis majors de pregabalina i gabapentina s'han relacionat amb una disminució del consum d'opiacis major, posant de manifest la probable existència d'un efecte dosi-dependent. Quant a la segona variable principal –la intensitat del dolor en repòs–, els pacients tractats amb PGB (150mg/300mg) i GBP (900mg/1200mg) han presentat una intensitat de dolor postoperatori menor comparada amb el grup control. La pregabalina a alta dosi (300mg o 150mg) seria més efectiva que a una dosi menor (75mg) i una alta dosi de gabapentina (900mg) reduiria més la intensitat del dolor que dosis de 600mg o 300mg. Val a destacar que no s'ha trobat cap diferència entre el grup que ha rebut 75mg de pregabalina i el grup placebo en cap de les dues variables principals estudiades.

Pel que fa a l'estudi de les variables secundàries, s'ha observat una reducció de la incidència de vòmits i nàusees postoperatories en el grup de pacients que reben 300mg de pregabalina, tot i que han presentat una major incidència de marejos. Paradoxalment, els pacients que han rebut altes dosis de gabapentina (1200mg) han presentat un augment de nàusees i vòmits postoperatoris respecte el grup control.

MATERIALS I MÈTODES

El present treball constitueix una àmplia recerca bibliogràfica sobre l'ús de gabapentinoides per al control del dolor agut postoperatori posteriors a una artroplàstia total de genoll i de maluc.

Els criteris d'inclusió per a la selecció d'articles són els següents:

- Articles complets amb data de publicació posterior a 2007 (any de publicació del primer estudi en aquest àmbit) publicats a la plataforma de divulgació d'articles científics PubMed, principalment els publicats durant els darrers 6 anys.
- Escrits en llengua espanyola, anglesa o francesa.
- Nivells d'evidència alts (1 o 2).
- Intervencions quirúrgiques d'artroplasties totals de genoll i/o maluc.

Els criteris d'exclusió en la selecció d'articles són els següents:

- Articles que només presenten un abstract.
- Nivells d'evidència baixos (3, 4 i 5).

Per a la seva elaboració, s'han buscat diferents articles publicats a partir de 2010 majoritàriament, si bé també s'hi inclouen altres articles i/o estudis que tracten sobre l'administració d'aquests fàrmacs en diferents àmbits per primera vegada, a partir dels quals s'elaboren posteriors estudis per tal d'estudiar-ne els efectes en altres àrees. És a partir d'aquests estudis, que se'n deriven altres articles més recents –de 2015 cap endavant– que es centraran específicament en l'àrea d'estudi d'aquest treball, és a dir, les artroplasties primàries de genoll i maluc.

S'ha utilitzat la plataforma de divulgació d'articles científics PubMed cercant amb les paraules claus: "TKA" (*total knee arthroplasty*), "TKR" (*total knee replacement*), "THA" (*total hip arthroplasty*), "THR" (*total hip replacement*), "pregabalin", "gabapentin", "postoperative pain". Pel que fa a les restriccions lingüístiques, es parteix d'articles redactats en llengua anglesa principalment per ser la llengua comuna dintre del món de la ciència, tot i que també s'han inclòs l'espanyol i el francès com a llengües de cerca d'articles. L'última cerca electrònica realitzada té lloc el 31 de març de 2021. Per a la realització del treball no es tenen en compte els articles que només ofereixen un abstract i el contingut total dels quals no està disponible a la comunitat científica. Tampoc s'inclouen els estudis amb nivells d'evidència científica baixos, és a dir, aquells que presenten un nivell d'evidència de 4 o 5.

Com que aquesta revisió bibliogràfica es realitza a partir d'altres estudis i metanàlisis publicats prèviament, no ha estat necessari l'aprovació per part d'un comitè ètic.

No s'ha contactat amb cap autor de cap article i/o estudi per tal de precisar informació que no aparegués reflectida en el conjunt de l'escrit consultat. La informació que no hi apareix s'ha considerat com a no avaluada o no mesurada.

RESULTATS SOBRE L'ARTROPLÀSTIA TOTAL DE GENOLL

L'artroplàstia total de genoll (ATG) constitueix una de les intervencions quirúrgiques traumatològiques més freqüents, habitualment indicada en casos de gonàlgia moderada o severa que no es controla amb mesures físiques i farmacològiques, i estudi radiològic compatible amb artrosi. L'ATG és una intervenció quirúrgica molt dolorosa, en la qual aproximadament la meitat dels pacients refereixen un dolor agut postoperatori sever els primers dies postoperatoris tot i l'administració d'analgèsia multimodal (22) (23). Aquest fet representa un obstacle significatiu tant en la rehabilitació postoperatoria com en la satisfacció del pacient.

A més a més, la causa més comú de retard en la deambulació amb càrrega parcial de l'extremitat és el dolor, així com també representa la causa més freqüent de readmissió (24). Una millora en els programes terapèutics de recuperació ha demostrat reduir la morbiditat i la mortalitat tant a llarg com a curt termini, una millora dels resultats funcionals i una reducció de la durada d'estada hospitalària (25).

Malgrat que l'ús dels gabapentinoides en diferents intervencions quirúrgiques ha estat àmpliament estudiat al llarg d'aquests anys d'ençà del primer estudi que suggeria un probable efecte terapèutic beneficiós, no és fins al 2009 que apareix el primer assaig específic en el camp de l'artroplàstia total de genoll, que examina l'efecte de la gabapentina en pacients sotmesos a aquesta intervenció. Aquest estudi, realitzat per l'equip de Clarke et al. (26), mesura l'efecte postoperatori –quatre dies després de la intervenció d'ATG– de l'administració de gabapentina valorant el consum d'opiacis, els valors de dolor i alguns paràmetres funcionals com la flexió del genoll després d'una ATG.

En total, 36 pacients s'inclouen dintre de l'estudi i es divideixen en 5 grups: el primer rep placebo preoperatori i postoperatoriament (7 individus); el segon, 600mg GBP preoperatoriament i placebo postoperatoriament (7 individus); el tercer, 600mg GBP preoperatoriament i 3 dosis de 100mg GBP postoperatoriament (8 individus); el quart, 600mg de GBP preoperatoriament i 200mg GBP tres vegades al dia postoperatoriament (7 individus); i el cinquè, 600 mg GBP preoperatoriament i 300mg GBP tres vegades al dia postoperatoriament (7 individus). Tant la gabapentina com el placebo es mantenen durant 4 dies després de la intervenció.

Clark et al. no observen diferències entre els diferents grups pel que fa a paràmetres d'avaluació de dolor ni en el consum total d'opiacis. Ara bé, quan es té en compte els que reben placebo postoperatori respecte els que reben GBP postoperatori, s'observa una diferència significativa. Els pacients que han rebut GBP postoperatoriament utilitzen una dosi total d'opiacis menor per al control de l'analgèsia a les 24h, 36h i 48h postoperatories.

Hamilton et al. (27) realitzen al 2016 el primer metanàlisi que avalua l'eficàcia i seguretat dels gabapentinoides en el control del dolor agut postoperatori de l'ATG. Aquest inclou un total de 12 estudis (5 estudis amb gabapentina i 7 amb pregabalina). L'objectiu principal és l'avaluació de la intensitat del dolor al moviment a les 48h. Entre els objectius secundaris es troben la intensitat del dolor en altres moments (a les 12h, 24h, 48h i 72h), el consum d'opiacis, els efectes adversos i la incidència de dolor crònic.

El resultat no mostra cap diferència en el valor de la intensitat del dolor a les 12h, 24h, 48h ni 72h entre gabapentina i placebo. La pregabalina s'associa a una reducció dels valors de dolor a les 24h i 48h, la reducció és de 0'3 i 0'5 punts en l'escala EVA.

La intensitat del dolor a les 48h apareix mesurada en 8 dels estudis. A les 48h, els que havien rebut gabapentinoides tenen valors de dolor més baixos que aquells que reben placebo. Tot i això, un subgrup d'anàlisi demostra que aquest efecte es limita als pacients que reben pregabalina, sense observar diferència significativa en els grups que reben gabapentina. La magnitud de l'efecte és petita i interpretar el resultat és força complicat. L'efecte dels gabapentinoides correspon a una reducció de 0,3 punts en l'escala EVA.

La intensitat del dolor es valora també en altres moments. A les 24h, 10 estudis aporten valors de dolor. El subgrup d'anàlisi revela que els pacients que reben pregabalina tenen valors de dolor més petits que els que no en reben. En l'escala EVA, la reducció amb pregabalina seria de 0,5 punts. No obstant, estudiant els dos fàrmacs de forma conjunta no s'observa aquesta diferència estadística. A les 72h, només 4 estudis aporten dades per valorar-ne la relació i no s'observen diferències entre els pacients que reben gabapentinoides i els pacients que sí que en reben, ni tampoc s'observa en cap subgrup de tractament.

Pel que fa al consum total d'opiacis a les 48h, els pacients tractats amb gabapentinoides consumeixen significativament menys opiacis que els pacients que no en reben, efecte avaluat a partir de 6 estudis. El subgrup d'anàlisi revela que aquest efecte està limitat a la pregabalina, sense observar diferència significativa amb la gabapentina. En general, la reducció es situa a un 15% del consum d'opiacis.

5 estudis aporten detalls dels efectes adversos. No s'observa un increment del risc de sedació en els pacients que reben gabapentinoides, però el subgrup d'anàlisi revela que en la gabapentina no hi ha cap associació, mentre que sí que s'observa una associació estadística en els pacients tractats amb pregabalina, que tindrien un risc augmentat de sedació. Quant al risc de marejos, no s'observa associació amb gabapentinoides ni en els subgrups.

Quant a l'efecte de la dosi, altes dosis de gabapentina (>900mg/dia, 206 participants) s'associa amb valors de dolor més baixos estadísticament significatius a les 48h, mentre que els pacients que reben baixes dosis de gabapentina (<900mg/dia, 153 participants) no mostren cap diferència en el dolor respecte als que reben placebo. L'efecte d'alta dosi correspon a una reducció del dolor de 0,4 punts, disminució considerada com a clínicament no significativa. No s'aprecia cap diferència de dolor en altres moments ni en el consum total d'opiacis tenint en compte les diferents dosis. Tampoc s'observa cap canvi en la valoració del dolor ni el consum d'opiacis en pacients que reben altes (>300mg/dia, 277 participants) o baixes (<300mg/dia, 248 participants) dosis de pregabalina.

El mateix any, l'equip de Dong et al. (28) duen a terme el primer metanàlisi que avalua l'efecte de la pregabalina en el control del dolor postoperatori de l'ATG. L'objectiu principal és el valor de l'EVA en repòs i a la mobilització a les 24h i les 48h postoperatòries. Entre els objectius secundaris es troben el consum total de morfina (per

tal d'avaluar l'estalvi d'opiacis) i les complicacions derivades d'aquest fàrmac (per avaluar la seguretat de la pregabalina).

S'inclouen un total de 6 assajos aleatoritzats i controlats duts a terme entre 2010 i 2015 en què es practica una ATG primària per a l'elaboració del metanàlisi. En total, s'estudien 769 pacients. Les dosis administrades varien de 50mg a 300mg i el moment d'administració no és sempre el mateix.

Pel que respecta als objectius principals, 3 estudis inclouen l'EVA en repòs, observant una disminució significativa del seu valor en repòs tant a les 24h com a les 48h en el grup que rep pregabalina respecte el grup que no en rep; i també 3 estudis aporten valors de l'EVA a la mobilització (313 pacients), posant-se de manifest una disminució estadísticament significativa del valor en el moviment tant a les 24h com a les 48h en el grup que rep pregabalina comparat amb el grup control.

Els objectius secundaris mostren que la pregabalina disminueix significativament el consum total de morfina tant a les 24h com a les 48h en els 5 grups que avaluen aquest paràmetre. Els estudis que paren atenció a les nàusees postoperatòries reporten una disminució significativa de la seva incidència en els grups que reben pregabalina. 5 estudis anoten els marejos i la sedació, efectes que augmenten significativament en els grups en què s'administra pregabalina.

En la mateixa línia, Han et al. (29) realitzen un metanàlisi amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i la seguretat de la pregabalina administrada perioperatòriament en l'ATG en assajos controlats i aleatoritzats. Del total d'assajos de què disposen, només 7 compleixen tots els criteris d'inclusió. Se n'extrauen els requeriments opiacis totals, els valors de l'escala EVA, el grau de flexió passiva del genoll i el risc relatiu de la incidència dels efectes adversos en els grups que reben pregabalina (479 pacients, en els quals s'administren dosis d'entre 50mg i 300mg) i en el grup placebo (483 pacients).

Pel que fa als requeriments d'opiacis totals a les 24h i les 48h postoperatòries, tots els assajos en recullen les dades. S'observa un efecte positiu de la pregabalina en la reducció del consum d'opiacis en ambdós temps respecte el grup control. Tots els assajos avaluen la intensitat del dolor a les 24h i 48h postoperatòries, sense observar cap diferència estadísticament significativa ni a les 24h ni a les 48h entre els dos grups. Quant al grau de flexió passiva a les 48h, 4 assajos avaluen aquest paràmetre. La pregabalina augmentaria significativament el grau de flexió postoperatori a les 48h respecte el placebo.

També s'estudien els efectes adversos en els dos grups de treball, tot i que no tots els assajos inclouen els mateixos efectes adversos. La pregabalina reduiria significativament la incidència de nàusees postoperatòries, picor, vòmits i l'estrenyiment; augmentaria significativament la incidència de sedació, marejos i confusió postoperatoris; i no produiria cap efecte sobre la retenció urinària, les cefalees ni els edemes perifèrics.

Uns anys més tard, al 2019, l'equip de Yik et al. (30) realitza un estudi prospectiu, aleatoritzat i doble cec en la població asiàtica en què avaluen l'eficàcia de la pregabalina administrada perioperatòriament en la reducció dels requeriments de morfina i en la modulació de la intensitat del dolor després d'una ATG –administrada juntament amb la

resta d'analgèsia multimodal-. Aquest estudi representa un dels primers en aquest àmbit realitzats en la població asiàtica. El plantejament inicial és força semblant al metanàlisi realitzat per l'equip de Dong et al., ambdós enfocats en l'eficàcia de la pregabalina en la mateixa intervenció.

Per tal de dur a terme el seu estudi, inclouen 87 pacients sotmesos a ATG electiva sota anestèsia general. 45 individus reben 75mg pregabalina perioperatòria i la resta –48 individus–, placebo. L'objectiu principal és el control del dolor avaluat per consum total de morfina durant les primeres 72h postoperatòries. Entre els objectius secundaris s'engloben l'avaluació del dolor amb l'EVA a 48h i 72h postoperatòries i altres paràmetres funcionals a les 72h postoperatòries. Els paràmetres funcionals inclouen el rang de moviment (ROM, *range of movement*) i les escales Knee Score, SF-36 PCS, KSS Function Score. Aquestes representen diferents escales que avaluen diferents aspectes de la funcionalitat del genoll, tot i que el paràmetre principal més àmpliament emprat és el ROM. Amb tot, els resultats d'aquest estudi posen de manifest que els requeriments de morfina les primeres 48h i 72h postoperatòries no són estadísticament diferents en els grups de treball. Així doncs, els resultats evidencien que la pregabalina no redueix la dosi total o efectiva de morfina en les 48h ni les 72h posteriors a la intervenció quirúrgica. Tampoc sembla haver diferències significatives en la intensitat del dolor postoperatori a les 48 i 72h postoperatòries, ni en els paràmetres de millora funcional a les 72h.

L'augment de la severitat de l'operació quirúrgica i la magnitud de dany tissular es relacionen amb augments dels nivells plasmàtics de citoquines proinflamatòries (31). A més a més, diferents estudis apunten que el dany quirúrgic es correlaciona amb els nivells sèrics d'IL-6 com un marcador sensible del grau d'estrès quirúrgic. D'altra banda, una analgèsia postoperatòria eficaç desacceleraria l'activació proinflamatòria mitjançant la inhibició de la migració de citoquines i accelerant la recuperació de la ferida (32). L'any 2018, l'equip de Erkılıç et al. (33) realitza un estudi un pèl diferent als que hem anat comentant fins ara. Prospectiu, doble cec, aleatoritzat i controlat amb placebo sobre la gabapentina en l'ATG, Erkılıç et al. analitza la resposta a nivell molecular que produeix aquest anàleg del GABA. L'objectiu de l'estudi és avaluar si l'administració oral perioperatòria de 800mg gabapentina redueix el dolor agut postoperatori i si modula la resposta inflamatòria a través de les citoquines (IL-6 i TNF-R) en comparació amb un grup control en pacients intervinguts d'ATG sota anestèsia general. 52 pacients són distribuïts aleatòriament en un grup o en l'altre. Els pacients del grup d'estudi reben 800mg de gabapentina 1h abans de l'inici de l'operació. Posteriorment a la intervenció, es registren els requeriments analgèsics i la quantificació del dolor a través de l'escala EVA als 15 minuts i a les 4h i 24h postoperatòries. S'analitzen els nivells d'interleucina-6 (IL-6) i del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF-R) 1h després de l'administració de gabapentina, a les 4h i a les 24h postoperatòries. Ambdós paràmetres representen marcadors estretament lligats amb la inflamació.

Els valors de dolor quantificats per l'escala EVA a les 4h postoperatòries resulten ser significativament més elevats en ambdós grups comparats amb els valors als 15 minuts postquirúrgics i a les 24h posteriors a la intervenció. Entre els dos grups no s'observen diferències significatives en cada moment d'avaluació del dolor. Els dos grups no presenten diferències significatives en termes de requeriments analgèsics addicionals, com tampoc en el temps que tarden a administrar-se el primer bolus d'opiacis.

Els valors d'IL-6 i TNF-R són significativament menors a T₀ (abans de l'operació) que a T₁ i T₂ (després de l'operació), fet coherent en la resposta de l'organisme a la lesió quirúrgica. En el grup que rep gabapentina, els nivells d'IL-6 a les 4h i les 24h postoperatòries són significativament menors respecte als valors en el grup placebo al mateix moment. No s'observa diferència significativa respecte als nivells de TNF-R. Tot i la milloria de la resposta inflamatòria amb l'administració de gabapentina, aquesta no es traduiria en una millora clínica.

El 2020, Akdoğan et al. (34) realitza un estudi per tal d'avaluar els efectes de l'administració oral de pregabalina perioperatòria en el control del dolor agut postoperatori en pacients sotmesos a ATG a partir de 126 pacients intervinguts, dels quals 65 reben 150mg de pregabalina 2h abans de la intervenció i 61 no en reben. Ambdós grups reben el mateix tractament analgèsic postoperatori i anestèsia intradural. El dolor es quantifica amb l'escala EVA a les 4h, 12h i 48h postoperatòries, anotant també els efectes adversos. S'enregistren la freqüència d'ús de l'analgèsia controlada pel pacient (PCA, un dispositiu de dispensació d'analgèsia via endovenosa mitjançant el qual el pacient s'administra ell mateix la medicació antiàlgica de rescat en funció del dolor que percep) i la dosi total d'equivalent analgèsic en cada pacient.

Els valors de dolor quantificats per l'EVA a les 4h, 12h i 48h postoperatòries són significativament menors en el grup que rep pregabalina, així com la freqüència d'ús del PCA i la dosi total d'equivalent analgèsic, també significativament menors en el grup que rep pregabalina.

No obstant, quant als efectes adversos, no s'observen diferències significatives en cap dels dos grups, ni el grup que rep pregabalina ni el que rep placebo.

RESULTATS SOBRE L'ARTROPLÀSTIA TOTAL DE MALUC

Martínez et al. (35) van fer el primer estudi clínic que avaluava la combinació preoperatoria de pregabalina i intraoperatoria de la ketamina en 142 pacients intervinguts d'ATM. Aquest article va sorgir arrel d'un estudi de Van Elstraete et al. (36) que havia estudiat en animals d'experimentació (rates) la hiperalgèsia induïda pels opiacis i havia trobat una interacció sinèrgica entre la gabapentina i la ketamina. L'objectiu primari d'aquest estudi va ser avaluar el consum de morfina les 48h postoperatories. Com a objectius secundaris van considerar-se els següents: intensitat del dolor agut postoperatori en moviment i en repòs les 48h postoperatories, incidència d'efectes adversos relacionats amb els opiacis (vòmits, sedació, retenció urinària, picor i restrenyiment) i hiperalgèsia secundària després d'una ATM.

A l'estudi es van formar els següents 4 grups de pacients aleatoritzats en funció del tractament administrat:

- Grup 1: placebo.
- Grup 2: bolus de 0,5mg/kg de ketamina al moment de la inducció seguit d'una infusió de 3µg/kg/h.
- Grup 3: dosi oral preoperatoria única de 150mg de pregabalina.
- Grup 4: pregabalina i ketamina conjuntament, segons pauta descrita en els grups 2 i 3.

Respecte a l'objectiu primari es va considerar que un estalvi de 15mg de morfina a les 48h era significatiu. Com a resultats es va trobar que l'ús separat de ketamina (grup 2) i pregabalina (grup 3) produïa un estalvi d'opiacis respecte al grup control (grup 1), però aquest estalvi no tenia impacte sobre el dolor agut postoperatori ni sobre els efectes secundaris dels opiacis. També es va veure que l'ús conjunt de pregabalina amb ketamina (grup 4) tenia millors resultats que cada fàrmac per separat (grups 2 i 3), però amb un impacte clínic escàs.

Al metanàlisis de Mao et al. (37) es van incloure 312 estudis potencials dels quals es van acabar analitzant 7 estudis que van complir tots els criteris d'inclusió formant una mida mostral de 769 pacients als que se'ls administrava gabapentina o pregabalina abans d'una artroplàstia total de maluc. Aquest, representa el primer metanàlisis que compara l'ús de gabapentina o pregabalina amb placebo per al control del dolor després d'una artroplàstia total de maluc.

Les dosis que s'utilitzaven no eren uniformes en tots els estudis. La dosi de pregabalina anava de 150mg a 300mg al dia segons l'estudi i la de gabapentina de 600mg a 1200mg al dia. Els dos fàrmacs es donaven preoperatoriament 1h o 2h abans de la cirurgia. Com a analgèsia postoperatoria es donava PCA, morfina i celecoxib.

Es va veure que en els pacients que prenen gabapentina o pregabalina preoperatoria disminuïa el consum d'opiacis total a les 24h i 48h. Aquesta dada va ser evidenciada per 5 dels 7 estudis del metanàlisis. En canvi, es va trobar en 5 estudis (451 pacients) que no hi havia diferències significatives en el dolor postoperatori mesurat amb l'EVA ni amb mobilització ni amb repòs a les 24h i 48h dels pacients que prenen gabapentina o pregabalina comparat amb placebo.

Les complicacions postoperatories van ser reportades per diferents estudis. 7 estudis van monitoritzar els vòmits postoperatoris dels quals no es va trobar cap diferència significativa en el grup que prenia gabapentina respecte al placebo. Respecte als marejos i el picor tampoc es van trobar diferències significatives. Per altra banda, els 6 estudis que van monitoritzar la incidència de nàusees van demostrar que la gabapentina reduïa significativament el risc de patir nàusees postoperatories.

El metanàlisis realitzat per Kang et al. (38) va incloure 7 estudis que comparaven l'administració de gabapentina amb l'administració de placebo per al tractament del dolor postoperatori en l'artroplàstia total de maluc i genoll. D'aquests 7 estudis aleatoritzats hi havia 5 que comparaven l'ús de gabapentina després d'una artroplàstia total de genoll i 2 després d'una artroplàstia total de maluc. Dels 837 pacients que s'inclouen en l'estudi, 621 van ser operats d'ATG i 216 d'ATM. Com a objectius primaris de l'estudi hi havia el dolor postoperatori amb activitat a les 48h mesurat amb l'EVA. El dolor en repòs es va utilitzar com a dada quan no es reportava en activitat. Respecte als objectius secundaris es va mesurar el dolor postoperatori a les 24h i 72h amb l'EVA. També es va mesurar el consum de morfina acumulat a les 48h i els efectes adversos, entre els que s'inclouen sedació, nàusees, picor i marejos.

Envers als resultats, no van resultar ser molt encoratjadors en l'ús de la gabapentina. Es va concloure que no hi havia diferències significatives de dolor al grup tractat amb gabapentina a les 24h, 48h i 72h. Tampoc va haver diferències al grup tractat pel que fa a la dosi total de morfina a les 48h. La incidència d'efectes adversos dels opiacis tampoc va ser menor al grup tractat amb la gabapentina. Tot i això es va trobar una menor incidència de picor en el grup tractat amb gabapentina dels pacients operats d'artroplàstia de genoll.

Han et al. (39) va realitzar un altre metanàlisis on va incloure 5 estudis amb un total de 573 pacients. D'aquests pacients, 269 van ser tractats amb gabapentina i 304 amb placebo. L'objectiu d'aquest metanàlisis era investigar l'efecte de la gabapentina, la seguretat i l'eficàcia de la mateixa al postoperatori de les artroplàsties totals de maluc. Es va avaluar el dolor postoperatori amb l'EVA a les 24h i 48h i el consum total d'opiacis postoperatori. Es va trobar al grup que prenia gabapentina una disminució significativa del consum de morfina a les 24h comparat amb el grup control. A més, el dolor postoperatori mesurat amb l'EVA en repòs a les 48h era menor al grup tractat amb gabapentina.

Tot i aquests bons resultats no es van veure diferències en els requeriments postoperatoris d'opiacis a les 48h ni una disminució del dolor agut postoperatori mesurat amb l'EVA a les 24h en repòs i en moviment. A les 48h tampoc es va veure disminució de dolor al moviment. Respecte als efectes adversos no es van trobar diferències significatives en nàusees, sedació, picor i marejos.

Al metanàlisis de Li et al. (40) es van incloure 7 assajos formant un total de 823 pacients. Eren assajos amb doble cec —4 d'artroplàstia total de genoll amb 510 pacients en total i 3 d'artroplàstia total de maluc amb 313 pacients en total—. Tenia com a objectius primaris la disminució del dolor agut postoperatori mesurat amb l'EVA a les 24h, 48h i 72h en repòs i a les 24h en moviment. També era un objectiu primari la reducció del consum de morfina total postoperatoria. Respecte als objectius secundaris es va triar la millora del

nivell de flexió del genoll i la mesura dels efectes secundaris del tractament com nàusees, picor, vòmits i marejos. Cada pacient rebia la seva dosi corresponent 1h o 2h abans de la cirurgia i rebien dosis de pregabalina de 150mg o 300mg orals al postoperatori.

Com a resultats es va veure una reducció significativa del consum de morfina al postoperatori i una reducció del dolor postoperatori a les 24h i 48h mesurat amb l'EVA. Tot i això no es van trobar diferències significatives al dolor postoperatori de les 72h ni al dolor amb el moviment de l'articulació. Quant als objectius secundaris, es va trobar un augment dels graus de flexió del genoll al postoperatori a les 24h, 48h i 72h als pacients que s'havien tractat amb pregabalina. Finalment, quan es van estudiar els efectes secundaris es va veure que la pregabalina oral postoperatoria podia reduir la incidència de nàusea i vòmits com ja s'havia vist a altres metanàlisis (41). A més de les nàusees i el vòmits, també es va veure que la pregabalina podia reduir la incidència postoperatoria de picor.

Finalment tenim l'assaig clínic de Zhang et al.(42), que comença al 2020 i encara està en estudi a dia d'avui. Aquest assaig és un estudi prospectiu, aleatoritzat i doble cec amb un disseny paral·lel de 120 pacients operats d'artroplàstia total de maluc que van complir els criteris d'inclusió i van ser classificats 1:1 en grup placebo i en grup de tractament amb pregabalina.

Com a objectiu primari s'estableix la reducció del dolor postoperatori mesurat amb l'EVA i com a objectius secundaris, la reducció de consum d'opiacis total, la millora funcional del maluc mesurada amb el *Harris Hip Score*, la millora del rang de moviment del maluc, la satisfacció del pacient i les possibles complicacions. Els pacients tractats van prendre 300mg de pregabalina orals 1 o 2 hores abans de la cirurgia, dos comprimits de 150mg al dia durant els primers 10 dies postoperatoris, dos de 75mg els dies 11 i 12 i dos de 50mg els dies 13 i 14. El grup placebo rebia el placebo imitant la posologia del grup tractat.

Per tenir els resultats d'aquest assaig hauríem d'esperar que finalitzi l'estudi.

DISCUSSIÓ

Els estudis que ofereixen un efecte beneficiós dels gabapentinoides en el postoperatori agut de les artroplasties totals de maluc i genoll basen la seva eficàcia en la reducció del consum d'opiacis per tal de controlar el dolor. Així doncs, la reducció del consum total d'opiacis representa un bon reflex del control del dolor postoperatori agut ja que es necessiten dosis menors per obtenir els mateixos valors de dolor que els pacients que no reben aquests fàrmacs. És per això que considerem que no es necessària una reducció dels valors en l'escala EVA per demostrar el seu benefici. Per la seva part, la valoració dels paràmetres funcionals durant el postoperatori agut també es tradueix en un bon control del dolor agut postoperatori, ja que la milloria que ofereixen els gabapentinoides permet obtenir resultats més bons en els paràmetres funcionals.

En primer lloc, detallem els estudis que apunten a un benefici dels gabapentinoides. Com que els resultats són semblants tant en l'ATG com en l'ATM, hem agrupat tot seguit els que posen de manifest la seva eficàcia i, posteriorment, els que presenten resultats discordants amb aquests primers.

Pel que fa al primer estudi específic de la gabapentina en les ATG, de l'equip de Clarke et al., tot i que no s'evidencien diferències significatives en els principals paràmetres d'estudi, cap dels 5 grups definits supera els 10 pacients, nombre necessari per a demostrar una diferència, tal i com assenyala l'equip de L'Abbé et al. (43) en el seu estudi de recerca clínica. La ineficàcia per determinar un efecte dosi-resposta podria estar doncs influenciat pel petit nombre de pacients intervinguts. L'estudi no és doble-cec. No obstant, posa de manifest l'eficàcia terapèutica de la gabapentina postoperatoria en la reducció del consum d'opiacis total, fet que implica un millor control del dolor.

Els resultats del primer metanàlisi que estudia l'efecte dels gabapentinoides després d'una ATG, realitzat per l'equip d'Hamilton et al., no ofereixen tampoc millores en els valors de dolor de l'escala EVA. La gabapentina no mostra cap diferència en el valor de la intensitat del dolor a les 12h, 24h, 48h ni 72h respecte el placebo. La pregabalina, per la seva part, sembla que sí s'associa a una reducció dels valors de dolor a les 24h i 48h, de 0,5 punts i 0,3 respectivament en l'escala EVA. Com hem remarcat anteriorment, aquest fet no és el més rellevant per tal de posar de manifest l'eficàcia d'aquests fàrmacs. Els resultats mostren també que els gabapentinoides s'associen a una disminució del consum d'opiacis del 15%, fet que es tradueix en un millor control del dolor postoperatori. Els gabapentinoides també s'associarien a una reducció significativa de la incidència de nàusees postoperatories, malgrat que el risc de sedació augmentaria amb l'ús de pregabalina. Hamilton et al. inclouen un ampli nombre d'intervencions i els assajos seleccionats són d'alta qualitat, amb un risc baix de biaix. El nivell d'evidència d'aquest metanàlisi és 1, el valor de major qualitat.

El metanàlisi de Dong et al. ofereix una clara evidència a favor de l'ús de la pregabalina en el control del dolor postoperatori de l'ATG. Amb un risc de biaix força baix, es posa de manifest la reducció dels valors de dolor en l'escala EVA a les 24h i les 48h en el grup que rep pregabalina, tant en repòs com en moviment. Val a dir que només s'inclouen 6 assajos, amb mostres petites, fet que pot afectar la precisió i el valor de les estimacions. La dosi i el moment d'administració difereixen en els diferents estudis i la pregabalina es combina amb altres fàrmacs anestèsics en els diferents assajos. El

metanàlisi de Hamilton et al. –centrat en els gabapentinoides– assenyalava un benefici de la pregabalina major que la gabapentina en aquest tipus d'intervenció, fet que concorda amb les troballes de Dong et al.

Aquest metanàlisi també remarca la disminució del consum total d'opiacis a les 24h i les 48h en els grups que reben pregabalina (com també ho demostrava un subgrup d'anàlisi en el metanàlisi de Hamilton et al.). La incidència de nàusees i vòmits disminueixen amb l'ús de pregabalina perioperatòria, però augmenta la incidència de mareig i sedació, aquests darrers catalogats com a efectes adversos propis de la pregabalina.

El metanàlisi de Han et al. representa un dels primers metanàlisis que avalua els efectes de la pregabalina sola en el control del dolor postoperatori després d'una ATG. L'administració d'aquest fàrmac reduiria significativament el consum total d'opiacis a les 24h i les 48h postoperatòries, resultat que també coincideix amb les troballes d'estudis anteriors. El grau de flexió passiva postoperatòria augmentaria també respecte el grup control. Aquesta evidència s'explicaria per la milloria del control del dolor. Així, iniciarien abans la rehabilitació i presentarien una recuperació més precoç. La pregabalina demostra doncs la seva eficàcia en la reducció del consum total d'opiacis postoperatoris i un major grau de flexió passiva. A més, produeixen una disminució dels vòmits i nàusees postoperatoris, de l'estrenyiment i del picor. Com hem anat remarcant en altres metanàlisis, el fet de no observar una reducció de la intensitat dolor en el grup que rep pregabalina respecte el grup control s'explica pel fet que el pacient utilitza menys dosis d'opiacis per a mantenir els mateixos nivells de dolor. Malgrat aquest benefici terapèutic, la pregabalina augmentaria la incidència de confusió, somnolència i marejos postoperatoris.

L'estudi Akdoğan et al., dels més recents en l'artroplàstia total de genoll, ofereix resultats favorables a l'administració perioperatòria de pregabalina per tal de millorar el control del dolor postoperatori en pacients intervinguts d'ATG. La pregabalina reduiria el consum total de morfina. No observa diferències pel que fa als efectes secundaris, tot i que la nombrosa bibliografia existent denota un augment de la sedació i marejos produïts per la pregabalina, que podrien no produir-se per no ser una dosi excessivament elevada (150mg preoperatoris). El resultat d'aquest estudi posa de manifest la importància de la dosi, doncs l'estudi de Yik et al. no havia sigut capaç de trobar una diferència estadísticament significativa probablement per una dosi inadequadament baixa de pregabalina.

Els resultats dels metanàlisis de Li et al., proven que els efectes analgèsics ideals es poden obtenir amb menys consum de morfina quan estem utilitzant la pregabalina simultàniament. A més, amb aquesta reducció, podem aconseguir que els pacients sotmesos a artroplàsties totals de genoll o maluc redueixin la possible addicció als opiacis que pot aparèixer al postoperatori d'aquestes operacions. Aquest metanàlisi demostra una reducció significativa del dolor postoperatori en repòs a les 24h i 48h. En quant al dolor postoperatori en moviment no es van trobar diferències significatives. Tot i això, es va veure que els resultats del grup de la pregabalina mostraven un reducció en l'escala EVA en pràcticament tots els estudis comparant-ho amb el placebo tot i que no era una reducció significativa.

Respecte a la millora dels graus de flexió trobada al metanàlisi de Li et al., Buvanendran et al. va demostrar que la pregabalina escurçava el temps per aconseguir el rang de moviment normal de genoll. Com ja hem remarcat, aquests resultats es produïen per la disminució del dolor amb l'ús de pregabalina que comportaria una activitat major millorant la funció del genoll. També Singla et al. va demostrar un augment de moviment actiu del genoll a la quarta setmana postoperatoria i de moviment passiu a les 24h, 72h, 96h, 120h i a la quarta setmana postoperatoria al grup que prenia 300mg de gabapentina.

Quan parlem d'efectes adversos, els marejos han sigut un dels més reportats per part de la pregabalina. A l'estudi de Griffin et al. es van anotar com a efectes secundaris més comuns de la pregabalina, a més, la fatiga i la somnolència.

En l'estudi de Martínez et al. es van trobar diferències significatives en la reducció del consum d'opiacis com ja hem dit anteriorment. Tot i que el resultat trobat és positiu envers l'ús de la pregabalina, l'efecte addicional que es buscava amb l'associació de ketamina i pregabalina era molt discret comparat amb l'efecte de cada fàrmac individual per la qual cosa la interacció sinèrgica d'aquests dos fàrmacs no sembla important.

En el metanàlisi de Mao et al. apareixen resultats favorables envers l'ús de la gabapentina i la pregabalina tot i no trobar diferències significatives en l'EVA en repòs. Tenint en compte la reducció de efectes adversos, la principal raó per la que la gabapentina reduiria significativament el risc de patir nàusees podria ser la disminució del consum d'opiacis que tenen com a efecte secundari aquestes nàusees. A més, aquesta disminució de consum d'opiacis podria portar també una hemodinàmica més estable i una reducció de la depressió respiratòria.

Com a limitacions de l'estudi, la dosi i la posologia variaven entre estudis per la qual cosa no queda clar quina seria la dosi ideal per tal de tenir l'efecte beneficiós del fàrmac sense augmentar els efectes adversos. En altres estudis, com el de Pandey et al., es va suggerir que la millor dosi de gabapentina era de 600mg però Khan et al. va trobar que per a tenir menys dolor la millor dosificació era de 900mg o 1200mg.

Al metanàlisi de Han et al. es va demostrar que la gabapentina és eficaç en la reducció de l'EVA després de l'artroplàstia total de maluc a les 48h en repòs i en la reducció dels requeriments opiacis postoperatoris.

Respecte a l'estudi de Zhang et al. encara no s'han publicat els resultats però es tracta d'un estudi amb un bon nivell d'evidència en el qual es podran extreure importants resultats respecte a l'administració de pregabalina en l'ATM.

Contràriament a tots aquests estudis que hem anat detallant, n'hi ha alguns que posen en entredit aquestes beneficis de la pregabalina i la gabapentina.

L'estudi d'Erkiliç et al., demostra que l'administració de gabapentina no proporciona cap efecte en la millora del control del dolor agut postoperatori d'una ATG respecte el grup control, tot i que disminueix significativament els nivells d'IL-6 les primeres 24h. Si bé és cert que es produiria una resposta inflammatòria favorable amb l'administració de gabapentina, aquesta no es traduiria en una millora clínica. Aquest estudi pot servir

d'exemple per demostrar la importància de la separació entre la resposta inflamatòria i el dolor agut postoperatori.

L'estudi de Yik et al., amb un nivell d'evidència 2 i realitzat sobre l'ús de la pregabalina en població asiàtica, desperta una certa inquietud en no demostrar un efecte favorable d'aquest fàrmac. Si més no, la dosi de pregabalina que utilitzen és menor en comparació a altres estudis que s'han efectuat prèviament, en els quals la pregabalina s'administrava a dosis superiors. Possiblement, aquest factor hagi estat clau en els resultats trobats. El metanàlisi en xarxa realitzat per Hu et al., comentat en altres apartats, evidenciava que no totes les dosis són eficaces a l'hora de demostrar un efecte clínic significatiu. De fet, Hu et al. concloïa que no hi havia diferències estadísticament significatives entre administrar una dosi de 75mg de pregabalina i el placebo, malgrat que aquests resultats fossin les conclusions d'un estudi que engloba molts tipus d'intervencions quirúrgiques. Probablement, una dosi de 75mg de pregabalina preoperatoria no seria suficient per a produir un efecte farmacològic beneficiós, però això no exclou que dosis superiors sí puguin produir aquest efecte. Aquesta dosi tan petita podria haver emmascarat una possible milloria clínica per ser insuficient. Pel que fa als individus tractats, les diferències ètniques podrien representar un factor de confusió a l'hora de descartar aquesta opció com a vàlida. Una població asiàtica difereix d'una occidental o d'una americana, fet que podria indicar una variació de la resposta en funció de l'ètnia, tal i com ocorre en diferents tractaments actualment disponibles per a altres indicacions.

Al metanàlisi de Kang et al. es van trobar uns resultats que no recolzarien l'ús de gabapentina en el postoperatori de l'artroplàstia total de genoll o maluc. Tot i això, els resultats d'aquest metanàlisi són diferents als resultats obtinguts en altres estudis que avaluaven la gabapentina en operacions com la cesària, el càncer de mama o la cirurgia raquídia.

Mishriky et al. va reportar que hi ha una correlació significativa entre els tipus de cirurgia i els resultats de dolor postoperatori. Molt pareguts són els resultats del metanàlisi de Lam et al., que com hem assenyalat anteriorment, demostra també que l'eficàcia de la pregabalina és dependent del procediment quirúrgic.

Com a limitacions del metanàlisi de Kang et al. es pot destacar la petita mida mostral amb només 7 assajos, limitant la potencia estadística. Cal dir també que la varietat de dissenys d'estudis i mètodes analítics pot portar a una heterogeneïtat més alta dels resultats.

Autor	Estudi	Nivell d'evidència	Procediment	Pacients	Dosi GBP/PGB	Resultats significatius
Clarke et al. (2009)	Assaig clínic prospectiu, controlat i aleatoritzat	2	ATG	63 pacients	GBP 600mg +/- pautes postoperatòries	No s'observen diferències en el dolor ni en el consum d'opiacis. Els que usen GBP postoperatori disminueixen el consum total d'opiacis
Hamilton et al. (2016)	Metanàlisis	1	ATG	12 assajos. 1513 pacients	GBP 600-1200mg PGB 100-300mg	Disminució del dolor a les 24h i 48h i del consum total d'opiacis a les 48h menor en el grup que rep PGB. Efecte dosi dependent en la GBP a altes dosis
Dong et al. (2016)	Metanàlisis	1	ATG	6 assajos. 769 pacients	PGB 50-300mg	PGB redueix el dolor a les 24h i 48h tant en repòs com en moviment. També redueix el consum total d'opiacis a les 24h i 48h. PGB augmenta el mareig i la sedació i disminueix nàusees i vòmits
Han et al. (2017)	Metanàlisis	1	ATG	7 assajos. 962 pacients	PGB 50-300mg	PGB redueix el consum total d'opiacis a les 24h i 48h postoperatòries i millora la flexió passiva del genoll. No té efecte sobre el dolor.
Akdoğan et al. (2019)	Estudi de casos	2	ATG	126 pacients	PGB 150mg	Valors d'EVA a les 4h, 12h i 48h menors en el grup de la PGB i disminució del consum total d'opiacis.

Autor	Estudi	Nivell d'evidència	Procediment	Pacients	Dosi GBP/PGB	Resultats significatius
Li et al. (2017)	Metanàlisis	1	ATG i ATM	7 estudis n=823	Dosis corresponent 1 o 2h abans de la cirurgia i PGB 150mg o 300mg orals postoperatori	Pregabalina provoca reducció consum de morfina al postoperatori i del dolor postoperatori a les 24h i 48h. Augment dels graus de flexió del genoll al postoperatori a les 24h, 48h i 72h. Reducció nàusees, vòmit i prurit.
Martinez et al. (2014)	Assaig clínic prospectiu, controlat i aleatoritzat	2	ATM	N=142	PGB 150mg + ketamina 0,5mg/kg (bolus inducció) i 3µg/kg.h (infusió contínua)	La combinació de ketamina i PGB va induir un estalvi addicional de opiacis però no tenia impacte sobre el dolor agut postoperatori o els efectes secundaris dels opiacis.
Mao et al. (2016)	Metanàlisis	1	ATM	7 estudis n=769	PGB 150-300mg diaGBP 600-1200mg dia	Reducció del consum de morfina a les 24h i 48h i la incidència de nàusees postoperatories.
Han et al. (2016)	Metanàlisis	1	ATM	5 estudis n=573	GBP 600mg preoperatori/postoperatori 800mg al dia 0 i 200mg durant 2 dies	Gabapentina redueix dolor postoperatori a les 48h després de artroplàstia de maluc i redueix els requeriments narcòtics a les 24h.
Zhang et al. (2020)	Assaig clínic prospectiu, controlat i aleatoritzat	1	ATM	n=120	PGB 300mg 1 o 2h preoperatori, dos compri- mits de 150mg/24h els primers 10 dies, dos de 75mg els dies 11 i 12 i dos de 50mg els dies 13 i 14.	En curs...

Taula 1: Estudis amb resultats a favor de l'ús de gabapentinoides en les artroplasties totals de maluc i genoll.

Autor	Estudi	Nivell d'evidència	Procediment	Pacients	Dosi GBP/PGB	Resultats significatius
Erkiliç et al. (2018)	Assaig clínic prospectiu, controlat, doble cec i aleatoritzat	2	ATG	52 pacients	GBP 800mg	GBP no disminueix el dolor, tot i disminuir [IL-6] a les 4h i 24h. No disminueix el [TNF-R].
Yik et al. (2019)	Assaig clínic prospectiu, controlat, doble cec i aleatoritzat	2	ATG	87 pacients	PGB 75mg	PGB no redueix el consum total d'opiacis a les 72h. El dolor tampoc es redueix a les 48 i 72h. Els paràmetres funcionals tampoc s'afecten.
Kang et al. (2020)	Metanàlisis	1	ATG i ATM	7 estudis n=837	GBP 600mg/900mg/1200mg 2h operatori +/- 100mg/ 200mg/300mg/600mg/900mg 3 al dia els 2-4 postoperatori	No diferències significatives de dolor a les 24h, 48h i 72h ni dosi acumulada de morfina a les 48h. Menor incidència de prurit a operats d'ATG amb GBP.

Taula 2: Estudis amb resultats en contra de l'ús de gabapentinoides en les artroplasties totals de maluc i genoll

CONCLUSIONS

Aquesta revisió bibliogràfica posa de manifest l'eficàcia de la pregabalina i la gabapentina en el postoperatori agut de les artroplasties totals de genoll i maluc. Els beneficis terapèutics que ofereixen estan àmpliament recolzats per la comunitat científica. El conjunt d'estudis apunta a una superioritat de la pregabalina respecte a la gabapentina pel que fa a aquesta milloria clínica.

L'efecte beneficiós s'observa principalment en la disminució del consum d'opiacis quan s'administren aquests fàrmacs preoperatoriament, clar reflex de la seva eficàcia. Aquesta disminució del consum opiaci es tradueix en un millor control de dolor, doncs els pacients necessiten menys dosis per a obtenir un control de dolor similar als pacients que no reben gabapentinoides. Alguns estudis apunten fins i tot a una milloria del dolor, a més de la reducció del consum d'opiacis. Aquesta reducció del consum total d'opiacis tindria també una repercussió evident pel que fa als efectes adversos propis dels mòrfics. Les nàusees i els vòmits, dos dels efectes adversos més comuns d'aquests fàrmacs, disminueixen la seva incidència amb l'administració dels gabapentinoides. Tot i això, no es pot obviar que l'administració de pregabalina produeix un augment dels efectes adversos propis, com són els marejos i la sedació.

Per la seva part, els paràmetres funcionals avaluats en el postoperatori d'aquestes dues artroplasties presenten una clara milloria en els grups que reben gabapentinoides. Així doncs, una millora en el control del dolor d'aquests pacients es veu reflectida en uns millors resultats dels paràmetres funcionals.

La dosi òptima d'aquests fàrmacs continua representant una incògnita a dia d'avui. Per tant, seria necessari que es realitzessin un major nombre d'assajos aleatoritzats i controlats dosi-dependents d'alta qualitat per tal d'establir la dosi i posologia òptims.

Fruit d'aquesta revisió bibliogràfica, es recomana la inclusió dels gabapentinoides com a coadjuvants en el control multimodal del dolor postoperatori agut de les artroplasties totals de maluc i genoll.

BIBLIOGRAFIA

1. Ramsay MAE. *Acute Postoperative Pain Management*. Baylor Univ Med Cent Proc. 2000;13(3):244–7.
2. Dolin SJ, Cashman JN. *Tolerability of acute postoperative pain management: Nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data*. Br J Anaesth. 2005;95(5):584–91.
3. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. *Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety*. Anesth Analg. 2007;104(6):1545–56.
4. Remy C, Marret E, Bonnet F. *Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials*. Br J Anaesth. 2005;94(4):505–13.
5. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. *Peri-operative ketamine for acute post-operative pain: A quantitative and qualitative systematic review (Cochrane review)*. Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49(10):1405–28.
6. Geeta MG, Geetha P, Ajithkumar VT, Krishnakumar P, Suresh Kumar K, Mathews L. *Management of pain in leukemic children using the WHO analgesic ladder*. Indian J Pediatr. 2010;77(6):665–8.
7. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. *“Protective premedication”: An option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain*. Acta Anaesthesiol Scand. 2004;48(9):1130–6.
8. Ben-Menachem E. *Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice*. Epilepsia. 2004;45(SUPPL. 6):13–8.
9. Shneker BF, McAuley JW. *Pregabalin: A new neuromodulator with broad therapeutic indications*. Ann Pharmacother. 2005;39(12):2029–37.
10. Bockbrader HN, Radulovic LL, Posvar EL, Strand JC, Alvey CW, Busch JA, et al. *Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers*. J Clin Pharmacol. 2010;50(8):941–50.
11. Patel R, Dickenson AH. *Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha 2\delta$ -1 calcium channel subunit in neuropathic pain*. Pharmacol Res Perspect. 2016;4(2).
12. Moucha CS, Weiser MC, Levin EJ. *Current strategies in anesthesia and analgesia for total knee arthroplasty*. J Am Acad Orthop Surg. 2016;24(2):60–73.
13. Zhang J, Ho KY, Wang Y. *Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: A meta-analysis*. Br J Anaesth. 2011;106(4):454–62.
14. Lam DMH, Choi SW, Wong SSC, Irwin MG, Cheung CW. *Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain under different surgical categories a meta-analysis*. Med (United States). 2015;94(46):e1944.
15. Hanley MA, Jensen MP, Ehde DM, Robinson LR, Cardenas DD, Turner JA, et al. *Clinically significant change in pain intensity ratings in persons with spinal cord injury*

- or amputation. Clin J Pain. 2006;22(1):25–31.
16. Bird SB, Dickson EW. *Clinically significant changes in pain along the visual analog scale.* Ann Emerg Med. 2001;38(6):639–43.
 17. Bradford LDA. *CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants.* Pharmacogenomics. 2002;3(2):229–43.
 18. Singla NK, Echelly J, Lionberger DR, Gimbel J, Sanin L, Sporn J, et al. *Pregabalin for the treatment of postoperative pain: Results from three controlled trials using different surgical models.* J Pain Res. 2014;8:9–20.
 19. Eloy JD, Anthony C, Amin S, Caparó M, Reilly MC, Shulman S. *Gabapentin does not appear to improve postoperative pain and sleep patterns in patients who concomitantly receive regional anesthesia for lower extremity orthopedic surgery: A randomized control trial.* Pain Res Manag. 2017;2017:10–4.
 20. Fabritius ML, Strøm C, Koyuncu S, Jæger P, Petersen PL, Geisler A, et al. *Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: A systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses.* Br J Anaesth. 2017;119(4):775–91.
 21. Hu J, Huang D, Li M, Wu C, Zhang J. *Effects of a single dose of preoperative pregabalin and gabapentin for acute postoperative pain: A network meta-analysis of randomized controlled trials.* J Pain Res. 2018;11:2633–43.
 22. Chan E, Blyth FM, Cheow S, Fransen M. *Postoperative pain following hospital discharge after knee replacement surgery : a patient survey.* 2013;3:177–88.
 23. Osawa A, Yoshida K, Kanazawa H, Maruyama Y, Kaneko K. *Pain : Pathophysiology.* Osteoarthr Cartil. 22(2014):S415–6.
 24. Husted H, Lunn TH, Troelsen A, Gaarn-larsen L, Kristensen BB. *Why still in hospital after fast-track hip and knee arthroplasty ?* 2011;82(6):679–84.
 25. Paton F, Chambers D, Wilson P, Eastwood A, Craig D, Fox D, et al. *Effectiveness and implementation of enhanced recovery after surgery programmes: A rapid evidence synthesis.* BMJ Open. 2014;4(7).
 26. Clarke H, Pereira S, Kennedy D, Gilron I, Katz J, Gollish J, et al. *Gabapentin decreases morphine consumption and improves functional recovery following total knee arthroplasty.* Pain Res Manag. 2009;14(3):217–22.
 27. Hamilton TW, Strickland LH, Pandit HG, Orth F. *S URGERY , I NCORPORATED A Meta-Analysis on the Use of Gabapentinoids for the Treatment of Acute Postoperative Pain Following Total Knee Arthroplasty.* 2016;1340–50.
 28. Dong J, Li W, Wang Y. *The effect of pregabalin on acute postoperative pain in patients undergoing total knee arthroplasty : A meta-analysis.* Int J Surg. 2016;34:148–60.
 29. Han C, Kuang M. *Is pregabalin effective and safe in total knee arthroplasty? A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized-controlled trials.* :1–9.
 30. Hui J, Wei Y, Wilson Y, Kwang T, Tay H, Shen L, et al. *Perioperative pregabalin does not reduce opioid requirements in total knee arthroplasty.* Knee Surgery, Sport

Traumatol Arthrosc. 2019;27(7):2104–10.

31. Watt DG, Chb MB, Horgan PG, Mcmillan DC. *Infection Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: A systematic review.* Surgery. 157(2):362–80.
32. Giannoudis P V, Hak D, Sanders D, Donohoe E, Tosounidis T, Bahney C. *Inflammation , Bone Healing , and Anti-Inflammatory Drugs: An Update.* 2015;29(12):6–9.
33. Erkılıç E, Kesimci E, Sahin D, Bektaşer B, Yalçın N, Ellik S, et al. *Does preemptive gabapentin modulate cytokine response in total knee arthroplasty? A placebo controlled study.* 2018;3–7.
34. Akdoğan M, Ütebey G, Atilla HA, Öztürk A, Surgery A. *Effects of Preoperative Pregabalin On Postoperative Pain Control in Total Knee Arthroplasty Surgery Effects of Preoperative Pregabalin On Postoperative Pain Control in Total Knee.* J Investig Surg. 2020;0(0):1–5.
35. Martinez V, Cymerman A, Ben Ammar S, Fiaud JF, Rapon C, Poindessous F, et al. *The analgesic efficiency of combined pregabalin and ketamine for total hip arthroplasty: A randomised, double-blind, controlled study.* Anaesthesia. 2014;69(1):46–52.
36. Van Elstraete AC, Sitbon P, Benhamou D, Mazoit J-X. *The median effective dose of ketamine and gabapentin in opioid-induced hyperalgesia in rats: an isobolographic analysis of their interaction.* Anesth Analg. 2011 Sep;113(3):634–40.
37. Mao Y, Wu L, Ding W. *The efficacy of preoperative administration of gabapentin / pregabalin in improving pain after total hip arthroplasty: a meta- analysis.* BMC Musculoskelet Disord. 2016;1–11.
38. Kang J, Zhao Z, Lv J, Sun L, Lu B, Dong B, et al. *The efficacy of perioperative gabapentin for the treatment of postoperative pain following total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis.* 2020;6:1–9.
39. Han C, Li X, Jiang H, Ma J, Ma X. *The use of gabapentin in the management of postoperative pain after total hip arthroplasty: a meta-analysis of randomised controlled trials.* J Orthop Surg Res. 2016;1–7.
40. Li F, Ma J, Kuang M, Jiang X, Wang Y, Lu B, et al. *The efficacy of pregabalin for the management of postoperative pain in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis.* 2017;1–10.
41. Grant MC, Betz M, Hulse M, Zorrilla-vaca A, Hobson D, Wick E, et al. *The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis.* 2016;123(5):1–8.
42. Zhang Y, Wang X, Dong G. *The analgesic efficiency of pregabalin for the treatment of postoperative pain in total hip arthroplasty: A randomized controlled study protocol.* Medicine (Baltimore). 2020 Jul;99(27):e21071.
43. L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. *Meta-analysis in clinical research.* Ann Intern Med. 1987 Aug;107(2):224–33.