



**FACULTAD DE MEDICINA  
Y ODONTOLOGÍA**

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO  
FIN DE  
GRADO**

**Eficacia del tratamiento con pregabalina asociado o no a antioxidantes para el tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica: una revisión sistemática de la literatura.**

**Efficacy of pregabalin treatment with or without antioxidants for the treatment of pain in chronic pancreatitis: a systematic review of the literature.**

**Eficacia do tratamento con pregabalina asociado ou non a antioxidantes para o tratamento da dor na pancreatite crónica: unha revisión sistemática da literatura.**

**Autor:** Pablo Freire González.

**Tutor:** Juan Enrique Domínguez Muñoz.

**Departamento de Psiquiatría,  
Radiología, Salud Pública, Enfermería y  
Medicina.**

Junio 2025

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina.

## Índice:

1. Resumen.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
2. Introducción.....	7
2.1. Etiología.....	7
2.2. Patogenia.....	9
2.3. Diagnóstico.....	10
2.4. Tratamiento.....	11
2.5. Complicaciones.....	12
2.6. Justificación.....	13
2.7. Hipótesis.....	14
3. Objetivos.....	15
4. Material y métodos.....	16
4.1. Diseño del estudio.....	16
4.2. Criterios de elegibilidad.....	16
4.3. Fuentes de información.....	16
4.4. Estrategia de búsqueda.....	17
4.5. Proceso de selección de estudios.....	17
4.6. Método de evaluación de la calidad.....	17
4.7. Método de evaluación del riesgo de sesgo.....	17
4.8. Método de evaluación del sesgo de publicación.....	18
4.9. Método de evaluación de la certeza de la evidencia.....	18
5. Resultados.....	19
5.1. Artículo excluido.....	20
5.2. Artículos incluidos.....	20
5.3. Extracción de datos.....	21
5.4. Síntesis cualitativa de los resultados.....	23
5.5. Evaluación de la calidad.....	24

5.6. Evaluación del riesgo de sesgo.....	25
5.7. Sesgo de publicación.....	25
5.8. Certeza de la evidencia.....	26
6. Discusión.....	28
6.1. Interpretación de los resultados.....	28
6.2. Fortalezas y limitaciones.....	28
6.3. Implicaciones clínicas.....	29
6.4. Implicaciones para la investigación futura.....	29
7. Conclusión final.....	31
7.1. Conclusiones sobre los objetivos principal y secundarios.....	31
8. Bibliografía.....	32

### **Índice de figuras:**

1. Figura 1.....	8
2. Figura 2.....	9
3. Figura 3.....	10
4. Figura 4.....	12
5. Figura 5.....	19
6. Figura 6.....	26

### **Índice de tablas:**

1. Tabla 1.....	20
2. Tabla 2.....	20
3. Tabla 3.....	21
4. Tabla 4.....	22
5. Tabla 5.....	23
6. Tabla 6.....	24
7. Tabla 7.....	24
8. Tabla 8.....	25
9. Tabla 9.....	27
10. Tabla 10.....	27

## 1. Resumen:

**Introducción y objetivos:** La pancreatitis crónica es una enfermedad frecuente cuyo síntoma principal es el dolor abdominal intenso y constante. Este dolor tiene dos orígenes: por un lado, el dolor provocado por el daño tisular derivado de la inflamación a la que está sometida el páncreas; y por otro, un dolor neuropático causado por el daño en las fibras nerviosas. Este doble origen del dolor complica el manejo disminuyendo notablemente la calidad de vida de los pacientes afectados de esta enfermedad. En este contexto, la pregabalina, un fármaco que modula la hiperexcitabilidad neuronal, surge como una alternativa prometedora a los tratamientos clásicos debido a su capacidad de aliviar el dolor de origen neuropático, habiendo demostrado su eficacia en otras enfermedades que presentan este tipo de dolor. El presente estudio busca evaluar la eficacia de la pregabalina en la disminución del dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica.

**Material y métodos:** En este estudio se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo los criterios de las guías PRISMA. Las bases de datos empleadas fueron PubMed, Cochrane y Web of Science (WOS)

**Resultados:** Se identificaron un total de 63 artículos de los cuales 3 fueron incluidos en la revisión sistemática.

### Conclusiones:

1. La pregabalina, sola o asociada a antioxidantes, reduce de forma significativa la intensidad y frecuencia del dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica, posicionándose así como una opción prometedora para optimizar el tratamiento sintomático de esta enfermedad.
2. La pregabalina produce un beneficio multidimensional disminuyendo los días mensuales con dolor, los ingresos hospitalarios por dolor y la necesidad de opioides para manejar el dolor. También aumenta el porcentaje de pacientes que logran una remisión completa del dolor.
3. La calidad de la evidencia de la que disponemos es reducida, es necesario realizar estudios adicionales, con más pacientes y prolongados en el tiempo para fortalecer la evidencia y evaluar los efectos adversos y la eficacia a largo plazo del tratamiento con pregabalina.

**Palabras clave:** Pancreatitis crónica, pregabalina, dolor.

## 1. Resumo:

**Introdución e obxectivos:** A pancreatite crónica é una enfermidade frecuente na que o seu principal síntoma é a dor abdominal intenso e constante. Esta ten dúas orixes: por un lado, a dor provocada polo propio dano tisular causado pola inflamación á que está sometido o páncreas; e por outro, unha dor neuropática causada polo dano nas fibras nerviosas. Esta dobre orixe da dor complica o manexo de ésta, diminuíndo notablemente a calidade de vida dos pacientes afectos de esta enfermidade. Neste contexto a pregabalina, fármaco que modula a hiperexcitabilidade neuronal, surxe como una alternativa prometedora aos tratamentos clásicos debido a súa capacidade para reducir a dor neuropática, tendo demostrado xa a súa eficacia noutras enfermidades que presentan este tipo de dor. O presente estudo busca avaliar a eficacia da pregabalina na diminución da dor abdominal causada pola pancreatite crónica.

**Material e métodos:** Neste estudo realizouse unha revisión sistemática da literatura seguindo os criterios das guías PRISMA. As bases de datos empregadas foron PubMed, Cochrane e Web of Science (WOS).

**Resultados:** Identificáronse un total de 63 artigos, dos cales 3 foron incluídos na revisión sistemática.

### Conclusións:

1. A pregabalina, soa ou asociada a antioxidantes, reduce de forma significativa a intensidade e frecuencia da dor abdominal causada pola pancreatite crónica, posicionándose así como unha opción prometedora para optimizar o tratamento sintomático desta enfermidade.
2. A pregabalina produce un beneficio multidimensional, diminuíndo os días mensuais con dor, reducindo os ingresos hospitalarios por dor e diminuíndo a necesidade de opiáceos para manexar a dor. Tamén aumenta a porcentaxe de pacientes que logran una remisión completa da dor.
3. A calidade da evidencia dispoñible é reducida; é necesario realizar estudos adicionais, con máis pacientes e máis prolongados no tempo para reforzar a evidencia e avaliar os efectos adversos e a eficacia a longo prazo do tratamento con pregabalina.

**Palabras clave:** Pancreatite crónica, pregabalina, dor.

## 1. Abstract:

**Introduction and objectives:** Chronic pancreatitis is a common disease whose main symptom is intense, constant abdominal pain. This pain has two origins: on the one hand, pain caused by tissue damage resulting from the inflammation to which the pancreas is subjected; and on the other, neuropathic pain caused by damage to the nerve fibers. This dual origin of pain complicates its management, markedly reducing the quality of life of patients suffering from this disease. In this context, pregabalin, a drug that modulates neuronal hyperexcitability, emerges as a promising alternative to classical treatments due to its ability to relieve neuropathic pain, having demonstrated its efficacy in other conditions characterized by this type of pain. The present study seeks to evaluate the efficacy of pregabalin in reducing the abdominal pain caused by chronic pancreatitis.

**Materials and methods:** In this study, a systematic review was conducted following the PRISMA guidelines. The databases used were PubMed, Cochrane, and Web of Science (WOS).

**Results:** A total of 63 articles were identified, of which 3 were included in the systematic review.

### Conclusions:

1. Pregabalin, alone or combined with antioxidants, significantly reduces the intensity and frequency of abdominal pain caused by chronic pancreatitis, thereby positioning itself as a promising option to optimize the symptomatic treatment of this disease.
2. Pregabalin provides a multidimensional benefit by decreasing the number of pain days per month, hospital admissions for pain, and the need for opioids to manage pain. It also increases the percentage of patients who achieve complete pain remission.
3. The quality of the available evidence is limited; additional studies with more patients and longer follow-up are needed to strengthen the evidence and assess the adverse effects and long-term efficacy of pregabalin treatment.

**Keywords:** Chronic pancreatitis, pregabalin, pain.

## 2. Introducción:

La pancreatitis crónica es una enfermedad progresiva que se caracteriza por un daño irreversible del páncreas, causado por diversos factores etiológicos como el consumo crónico de alcohol o enfermedades hereditarias como la fibrosis quística(1). Esta patología conlleva una elevada morbilidad y mortalidad, además de una considerable reducción en la calidad de vida de los pacientes, lo que implica una creciente demanda de recursos sanitarios(1–3).

Con una incidencia estimada de entre 5-14 casos por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de entre 30-50 casos por 100.000 habitantes(4) se trata de una enfermedad relativamente frecuente. Dado el impacto que tiene sobre la vida de los pacientes resulta fundamental avanzar en el conocimiento y la optimización del tratamiento de los síntomas de la enfermedad, en particular el dolor.

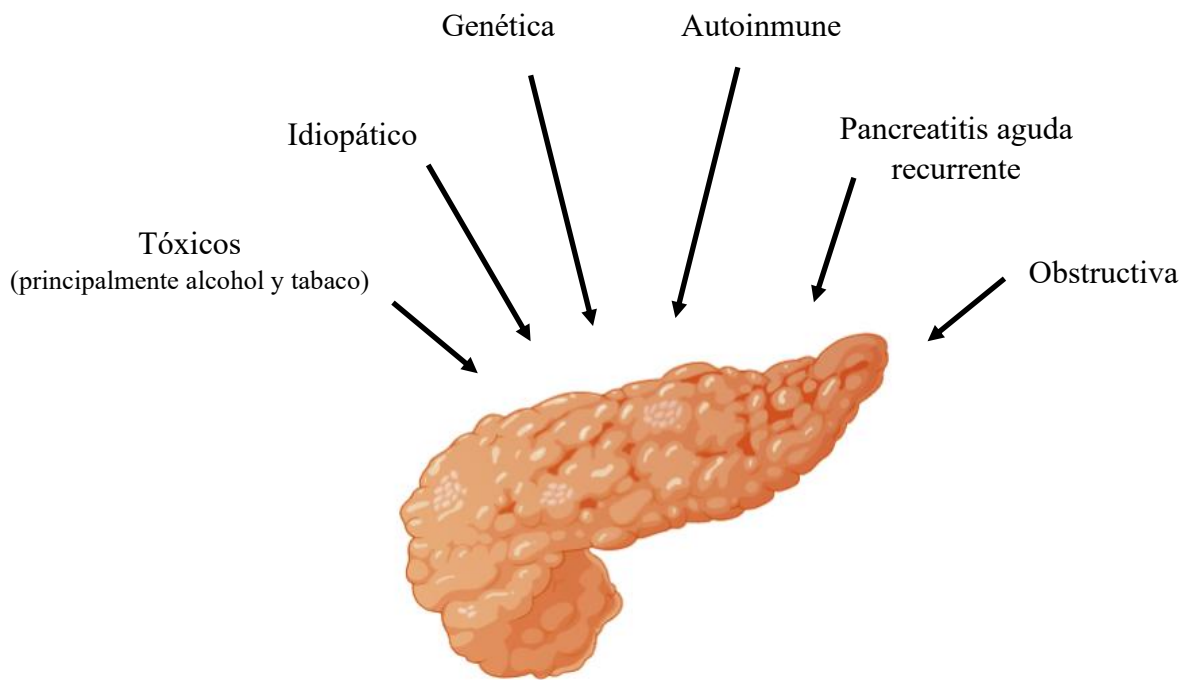
### 2.1. Etiología:

La pancreatitis crónica es una enfermedad de origen multifactorial, en la que interactúan factores ambientales y genéticos. Entre los primeros destacan el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo(4–6), mientras que en el plano genético se han identificado mutaciones asociadas en genes como PRSS1, CFTR y SPINK1(4,7,8).

Para organizar las posibles causas, se emplea la clasificación TIGAR-O(9) que facilita la caracterización de la pancreatitis crónica. La clasificación se estructura en los siguientes subgrupos:

- **T – Tóxico-metabólica:** como por ejemplo el alcohol, tabaco, hipercalcemia, hiperlipidemia, fármacos o toxinas.
- **I – Idiopática.**
- **G – Genética:** alteraciones genéticas, como por ejemplo las mutaciones de los genes PRSS1, CFTR y SPINK1.
- **A – Autoinmune.**
- **R – Pancreatitis recurrente:** Evolución de múltiples pancreatitis agudas a una pancreatitis crónica.
- **O – Obstructiva:** Causada por alteraciones anatómicas con el páncreas divisum, patología del esfínter de Oddi entre otras.

La clasificación TIGAR-O esquematizada puede visualizarse en la Figura 1, que se muestra a continuación.



**Figura 1:** Clasificación TIGAR-O (creación propia mediante *BioRender.com*)

La prevalencia de estas causas varía según el sexo, la región geográfica y el contexto socioeconómico. En hombres, el consumo de alcohol y tabaco es la causa más común, mientras que en mujeres tienden a ser más frecuentes las formas idiopáticas u obstructivas, aunque esto puede variar entre poblaciones y estudios. La prevalencia de esta enfermedad es significativamente mayor en hombres que en mujeres.(4)

Además, el perfil etiológico cambia con el tiempo. Por ejemplo, en China, a principios de los años 90, la principal causa era la enfermedad biliar, pero en la década de los 2000 pasó a ser el alcohol. También se observa un aumento progresivo de los casos de pancreatitis autoinmune, aunque probablemente más por la mejora en su diagnóstico que por un incremento real de incidencia(10).

Entre todos los factores, el alcohol y el tabaco son los más ampliamente reconocidos a nivel mundial. Se estima que el alcohol es responsable de entre un 44% y un 65% de los casos, especialmente en países occidentales(11). El tabaquismo, por su parte, no solo actúa como factor independiente, sino que también potencia los efectos lesivos del alcohol sobre el páncreas. Los fumadores presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar pancreatitis crónica en comparación con los no fumadores(11).

Estas diferencias etiológicas no solo son importantes desde el punto de vista epidemiológico, sino que tienen repercusiones directas en el tratamiento. Algunos enfoques terapéuticos pueden ser más eficaces en ciertos subtipos etiológicos que en otros. Por ello, es esencial realizar estudios en distintas regiones del mundo y en poblaciones diversas, que permitan desarrollar estrategias más personalizadas y eficaces para el manejo de esta compleja enfermedad.

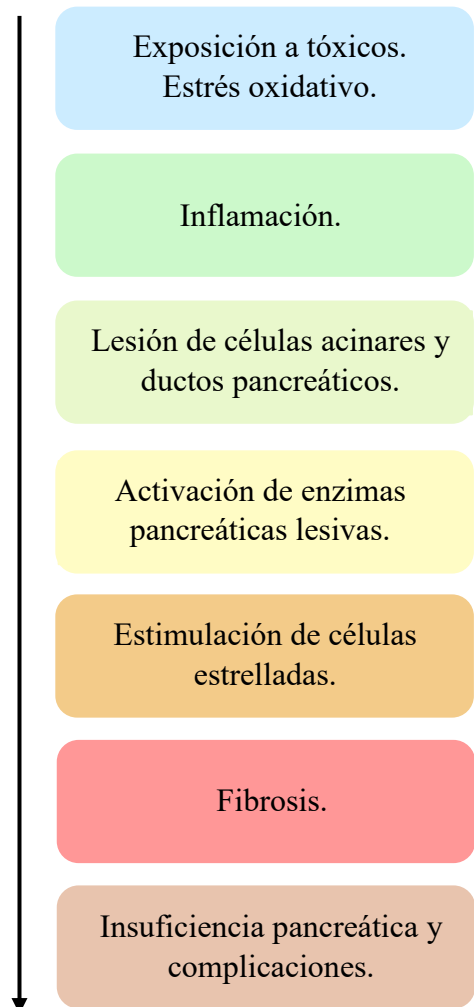
## 2.2. Patogenia:

La patogenia de la pancreatitis crónica es compleja y multifactorial, pues combina la acción de factores ambientales (especialmente alcohol y tabaco) con predisposiciones genéticas. Estos detonantes inducen una cascada de eventos inflamatorios y de fibrosis que, de forma sostenida, lesionan el parénquima pancreático, conduciendo a una pérdida progresiva tanto de la función exocrina (digestiva) como de la endocrina (metabólica) de la glándula(4).

El proceso patológico se inicia con una lesión en las células acinares pancreáticas, desencadenada por mecanismos como el estrés oxidativo y la exposición a tóxicos(4). Esta agresión celular provoca una respuesta inflamatoria sostenida y altera la función de los conductos pancreáticos, permitiendo que enzimas digestivas (en particular la tripsina) se activen de forma inapropiada. La liberación de estas enzimas digestivas potencia el daño tisular y perpetúa el ciclo inflamatorio y la progresiva fibrosis en la glándula(12).

En este proceso son protagonistas unas células que se localizan en el páncreas llamadas células estrelladas. Estas células reaccionan a la inflamación y a los tóxicos promoviendo la fibrosis del tejido glandular(2,13). La inflamación constante y la sustitución del tejido glandular por tejido fibroso desencadena una insuficiencia pancreática tanto exocrina como endocrina(2,4,13).

En resumen, la pancreatitis crónica es el resultado de una agresión constante al páncreas mediante diversos mecanismos patogénicos como la inflamación, el estrés oxidativo o los tóxicos, que produce una sustitución del tejido glandular por tejido fibroso, proceso en el que participan las células estrelladas, desencadenando todos estos elementos una insuficiencia tanto endocrina como exocrina además del dolor que causa esta enfermedad.



**Figura 2:** Evolución de la pancreatitis crónica.

### 2.3. Diagnóstico:

La pancreatitis crónica es una enfermedad de diagnóstico complejo, especialmente en sus fases iniciales, debido a la heterogeneidad de los síntomas y a la ausencia de criterios diagnósticos universales para sus formas más precoces(5). El síntoma más característico que puede orientar al diagnóstico es el dolor abdominal, sin embargo, este puede no estar presente en todos los casos, lo que dificulta aún más la sospecha clínica. Otros signos y síntomas frecuentes derivados del daño en el páncreas incluyen la diabetes mellitus, la pérdida de peso y la esteatorrea(4).

No existe una prueba que nos dé el diagnóstico de la pancreatitis crónica y menos en las primeras fases de la enfermedad(14). En estadios finales de la enfermedad es fácil diagnosticarla, pero el problema radica en identificarla en sus estadios más precoces para evitar la progresión del daño. Se calcula que en el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad tiene una mediana de 30-55 meses en pacientes alcohólicos y en no alcohólicos el diagnóstico puede demorarse incluso más (con una mediana de 81 meses) (4).

El diagnóstico de la enfermedad puede sospecharse ante signos y síntomas típicos de la enfermedad en pacientes con factores de riesgo(14). Esta sospecha clínica tendrá que ser reafirmada mediante:

- **Hallazgos radiológicos:** como pueden ser alteraciones del conducto pancreático principal y sus ramas o calcificaciones intrapancreáticas(5,15). La prueba inicial de elección suele ser la tomografía computarizada (TC) con contraste, que puede revelar calcificaciones o alteraciones ductales compatibles con enfermedad avanzada. Otras pruebas que podrían aportarnos información podrían ser la colangiorresonancia magnética, que puede complementarse con la administración de secretina intravenosa para mejorar la visualización del sistema ductal y la evaluación funcional exocrina. Otra herramienta útil en fases precoces es el ultrasonido endoscópico(15).
- **Evidencia histológica** de inflamación crónica(5)
- **Pruebas de función pancreática**(5)

El diagnóstico de la pancreatitis crónica se esquematiza en la **Figura 3**.

En pacientes jóvenes y sin causa aparente debe valorarse una causa genética como podrían ser las mutaciones de genes como PRSS1, SPINK1 o CFTR(15).



**Figura 3:** Diagnóstico de la pancreatitis crónica.

## 2.4. Tratamiento:

El abordaje de la pancreatitis crónica se basa en 3 aspectos fundamentales:

1. **Control del dolor.**
2. **Suplementación de la función pancreática.**
3. **Prevención y manejo de las complicaciones.**

El tratamiento de la pancreatitis crónica se esquematiza en la **Figura 4**.

El objetivo del tratamiento será reducir el dolor, mejorar la calidad de vida y disminuir la morbi-mortalidad asociada a la insuficiencia pancreática tanto endocrina como exocrina(14,16).

En primer lugar, lo más importante es eliminar los tóxicos que puedan favorecer la progresión de la enfermedad, los más importantes a destacar son el alcohol y el tabaco(4,14–16).

A nivel farmacológico el dolor se maneja siguiendo la escalera analgésica de la OMS, comenzando con AINES o paracetamol y escalando a opioides en caso de ser necesario; si persiste, se añaden neuromoduladores como la pregabalina, los antidepresivos o antioxidantes buscando paliar el dolor por el estrés oxidativo que existe en la glándula(14–16).

Cuando el dolor se hace refractario al tratamiento médico se pueden valorar opciones invasivas entre las que destacamos técnicas endoscópicas de drenaje y desobstrucción del conducto pancreáticos o, en caso de ser necesario, intervenciones quirúrgicas de resección o derivación(4,14–16). Cambios en el estilo de vida como un cambio de dieta también pueden resultar útiles en algunos pacientes para manejar el dolor(14,16).

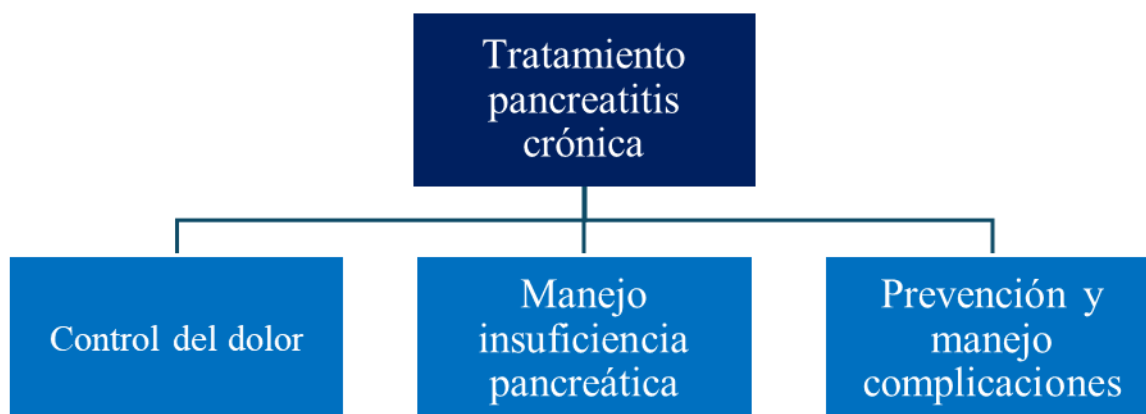
Por otro lado, hay que tratar la insuficiencia pancreática tanto exocrina como endocrina que padecen los pacientes. La insuficiencia pancreática exocrina se manifiesta como esteatorrea y pérdida de peso por déficit de enzimas pancreáticas. Para tratarla se requiere de la administración de enzimas digestivas (principalmente lipasa), suplementación de vitaminas liposolubles (A, D, E, K), oligoelementos y mantener una dieta equilibrada(4,15,16). La insuficiencia pancreática endocrina da lugar a una diabetes mellitus, esta deberá manejarse de forma individualizada en cada paciente(16).

El manejo óptimo de la pancreatitis crónica exige un enfoque multidisciplinar y una estrecha colaboración entre los distintos especialistas en cada materia de forma que se consiga un control óptimo tanto de los síntomas principales (dolor y disfunción pancreática) como del estado nutricional y psicológico(16).

El dolor abdominal es el síntoma más limitante y el que más condiciona la calidad de vida de los pacientes, estando presente en la mayoría de los pacientes afectos de pancreatitis crónica(4). Su presentación es muy variable tanto en intensidad como en localización y frecuencia, abarcando desde cuadros leves hasta dolor muy intenso que requiere del manejo con opioides(1). Este dolor tiene diversos posibles orígenes como la inflamación, la isquemia del tejido o la obstrucción de los ductos pancreáticos entre otros<sup>(4)</sup>, sin embargo lo más relevante a la hora de estudiarlo es conocer que presenta dos componentes: el nociceptivo (por el daño tisular) y el neuropático (por la afectación del sistema nervioso), lo cual complica su abordaje terapéutico(17).

Tradicionalmente, el manejo del dolor se ha centrado en las alteraciones estructurales como la obstrucción ductal, dejando de lado el componente neuropático(4). Las estrategias actuales incluyen diversos tratamientos como modificaciones del estilo de vida (como por ejemplo disminuir el consumo de alcohol y tabaco), analgésicos no opioides, analgésicos opioides, técnicas intervencionistas o aporte de enzimas(18), ninguno de los cuales ha demostrado ser completamente eficaz e incluso llegando a producir efectos adversos como tolerancia o hiperalgesia inducida por opioides(19).

Frente a esta situación en la que no hay un tratamiento optimizado se ha propuesto el uso de fármacos moduladores del dolor neuropático, entre ellos los gabapentinoides como la pregabalina(20,21). La pregabalina es un ligando de alta afinidad del canal de calcio dependiente de voltaje que ejerce su acción inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitatorios como el glutamato o la sustancia P a la hendidura sináptica en el sistema nervioso(22), este fármaco ya ha demostrado su eficacia en otras enfermedades causantes de dolor neuropático como en la neuralgia postherpética(22,23) , la neuralgia del trigémino o la fibromialgia(22). Esta capacidad para modular el dolor neuropático nos permite considerar a la pregabalina como una opción para optimizar el manejo del dolor en la pancreatitis crónica.



**Figura 4:** Tratamiento de la pancreatitis crónica.

## 2.5. Complicaciones:

Las complicaciones en las pancreatitis crónicas son diversas y pueden afectar tanto a la función exocrina como endocrina del páncreas, así como a estructuras adyacentes.

Entre las complicaciones más comunes podemos encontrar:

- **Insuficiencia endocrina (Incidencia >40%):** La llamada diabetes tipo 3c. La inflamación afecta a las células beta del páncreas sustituyéndolas por tejido fibrótico de modo que disminuye la producción de insulina y con ella se desarrolla una hiperglucemia(14,24).
- **Insuficiencia exocrina:** Debido a la incapacidad del páncreas de producir enzimas digestivas. Esta falta de enzimas puede derivar en las siguientes complicaciones:

- **Malabsorción de grasas y esteatorrea (10-15%):** Debería perderse el 90% de la función pancreática para desarrollar esta complicación(14).
- **Pérdida de peso (>40%)(14)**
  
- **Déficit de vitaminas liposolubles (A, D, E, K)(24):** La prevalencia de déficits de estas vitaminas sería:
  - A. 16,8%.
  - D. 57,6%.
  - E. 29,2%.
  - K. Sin datos significativos
- **Enfermedad ósea metabólica (osteopenia y osteoporosis) (prevalencia de 65%):** Tiene diversas causas, pero destacamos la deficiencia de vitamina D, por lo que es recomendable una dieta y suplementación adecuadas para mantener buenos niveles de calcio y vitamina D(14,24).
- **Cáncer de páncreas:** El cáncer es la complicación más importante a largo plazo en la pancreatitis crónica. Un estudio analizó el riesgo de que la pancreatitis crónica degenerara en un cáncer de páncreas y como resultado se calculó que el riesgo acumulado de cáncer fue del 1,8% a los 10 años (con un IC al 95%, 1-2,6%) y del 4% a los 20 años (con un IC al 95%, 2-5,9%)(25).
- Otras complicaciones a destacar son los pseudoquistes pancreáticos (prevalencia de entre 20-40%), obstrucción duodenal (con una incidencia entre 5-10%)(14),(24), y obstrucción biliar (con una incidencia de entre 5-10%)(14,24).

Este trabajo de investigación pretende evaluar la eficacia de la pregabalina, sola o en combinación con antioxidantes, como tratamiento sintomático del dolor producido por la pancreatitis crónica mediante una revisión sistemática de la literatura científica actual basada en las principales bases de datos (PubMed, Cochrane y Web of Science) siguiendo la metodología de las guías PRISMA. La investigación se estructura siguiendo el modelo PICO:

- **P (Paciente):** Personas con pancreatitis crónica y dolor abdominal.
- **I (Intervención):** Pregabalina sola o asociada a antioxidantes.
- **C (Comparación):** Placebo.
- **O (Resultado):** Reducción del dolor.

## 2.6. Justificación:

La pancreatitis crónica supone un reto clínico debido a la complejidad de su dolor, que involucra tanto componentes nociceptivos como neuropáticos. Debido a la ausencia de un tratamiento óptimo y teniendo en cuenta los efectos adversos que presentan las terapias convencionales, es necesario estudiar nuevas alternativas de tratamiento. Ante esta situación la pregabalina surge como una opción prometedora para el manejo del dolor neuropático debido a que ya ha demostrado su utilidad en reducción de dolor de estas características en otras patologías que producen un dolor de características similares(26–29).

## **2.7. Hipótesis:**

La pregabalina, sola o en combinación con antioxidantes, es útil para reducir el dolor de características neuropáticas causado por la pancreatitis crónica.

### **3. Objetivos:**

**Principal:** Evaluar la eficacia del tratamiento con pregabalina, sola o asociada a antioxidantes, en la reducción del dolor abdominal causada por la pancreatitis crónica.

**Secundarios:**

- Evaluar la eficacia medida en reducción de días con dolor.
- Evaluar la capacidad de disminuir la necesidad de opioides para calmar el dolor.
- Evaluar la eficacia medida en reducción de número de ingresos hospitalarios.
- Evaluar la proporción de pacientes con resolución completa del dolor

## **4. Material y métodos:**

### **4.1. Diseño del estudio:**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo la metodología de las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)(30) con el objetivo de estudiar la eficacia de la pregabalina, sola o en combinación con antioxidantes, en el tratamiento del dolor en pacientes con pancreatitis crónica.

### **4.2. Criterios de elegibilidad:**

#### *4.2.1. Criterios de inclusión:*

- Ensayos clínicos que evalúen la eficacia de la pregabalina asociada o no a antioxidantes como tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica.
- Estudios llevados a cabo en personas mayores de 18 años
- Estudios publicados en inglés o español
- Estudios que evalúen el grado de eficacia mediante la reducción del dolor analizado mediante la escala visual analógica EVA.

#### *4.2.2. Criterios de exclusión:*

- Estudios en población pediátrica.
- Estudios en animales o modelos in vitro.
- Estudios en idiomas distintos al inglés o español.
- Abstracts de congresos, series de casos, casos clínicos, editoriales, cartas al editor que no reporten resultados originales, revisiones literarias, conferencias de congresos o libros.
- Estudios que evalúen la eficacia de fármacos distintos a la pregabalina, con o sin antioxidantes.
- Estudios que evalúen la eficacia en reducción del dolor mediante un procedimiento distinto a la escala visual analógica (EVA).

### **4.3. Fuentes de información:**

Las bases de datos empleadas para la búsqueda de información son PubMed, Cochrane y Web of Science (WOS).

#### 4.4. Estrategia de búsqueda:

- La búsqueda en **Pubmed** se realizó empleando los siguientes criterios : **(Chronic pancreatitis) AND (pregabalin)** : ("pancreatitis, chronic"[MeSH Terms] OR ("pancreatitis"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic pancreatitis"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "pancreatitis"[All Fields])) AND ("pregabalin"[Supplementary Concept] OR "pregabalin"[All Fields] OR "pregabalin"[MeSH Terms] OR "pregabalin s"[All Fields] OR "pregabaline"[All Fields])
- La búsqueda en **Cochrane** se realizó empleando los siguientes criterios: **(Chronic pancreatitis) AND (Pregabalin)**: "chronic pancreatitis" in Title Abstract Keyword AND pregabalin in Title Abstract Keyword
- La búsqueda en **WOS** se realizó empleando los siguientes criterios: **(Chronic pancreatitis) AND (Pregabalin)**: (ALL=(Chronic pancreatitis)) AND ALL=(Pregabalin)

#### 4.5. Proceso de selección de estudios:

Tras la búsqueda en las bases de datos se procedió a filtrar los artículos obtenidos con el fin de excluir aquellos que no tuviesen relevancia para esta revisión. El primer paso fue apartar todos los artículos que no estuviesen escritos en inglés o español. Seguidamente se revisaron todos los títulos y abstracts de los artículos para eliminar todos aquellos que no estuviesen enfocados en el tratamiento con pregabalina del dolor causado por la pancreatitis crónica. Por último, se procedió a la lectura de los textos completos de los artículos con el fin de confirmar que estos cumplieran todos los criterios de inclusión y no cumplieran ninguno de los criterios de exclusión.

#### 4.6. Método de evaluación de la calidad:

Para evaluar de la calidad de los artículos emplearemos la escala Jadad.

Esta escala evalúa la calidad de los ensayos clínicos por medio de 5 preguntas relacionadas con el estudio, las 3 primeras suman un punto si la respuesta es SI y 0 si es NO, las últimas dos suman 1 punto si la respuesta es SI y restan 1 si la respuesta es NO. Si la puntuación de un artículo es menor a 3 puntos se considera que es un artículo de baja calidad

#### 4.7. Método de evaluación del riesgo de sesgo:

Para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos emplearemos la metodología de Rob2, esta estudia los ensayos clínicos en 5 dominios de posibles sesgos y finalmente le da una valoración según el riesgo de sesgo en “alto riesgo”, “alguna preocupación” o “bajo riesgo de sesgo”.

Los dominios de sesgos evaluados son los siguientes:

- Sesgo que surge del proceso de aleatorización.
- Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista.
- Sesgo debido a la falta de datos del resultado.
- Sesgo en la medición del resultado.
- Sesgo en la selección del resultado informado.

#### **4.8. Método de evaluación del sesgo en la publicación.**

Para evaluar el sesgo de publicación realizaremos un funnel plot (diagrama de embudo). Este sitúa de forma gráfica los estudios alrededor de un eje de forma que permite analizar de forma visual si solo se están publicando aquellos artículos que demuestren asociaciones positivas o, por el contrario, se publican también los artículos que demuestran resultados negativos.

#### **4.9. Método de evaluación de la certeza de la evidencia.**

Para evaluar la certeza de la evidencia se realizará un análisis según la valoración GRADE. En esta valoración los ensayos clínicos comienzan con la puntuación más alta posible que son 5 puntos y dependiendo de sus características pueden ir perdiendo puntos, lo cual disminuye la certeza de la evidencia.

## 5. Resultados:

En la búsqueda en las bases de datos se recopilamos un total de 63 artículos. En un primer paso fueron eliminados un total de 30 artículos duplicados.

En un segundo paso fueron leídos los títulos y abstracts de los 33 artículos restantes siendo eliminados en el proceso 29 artículos.

Por último, fue leído el texto completo de los 4 artículos restantes excluyendo únicamente 1 artículo que no se adaptaba a mis criterios de inclusión y exclusión dejando finalmente 3 artículos que fueron incluidos en esta revisión.

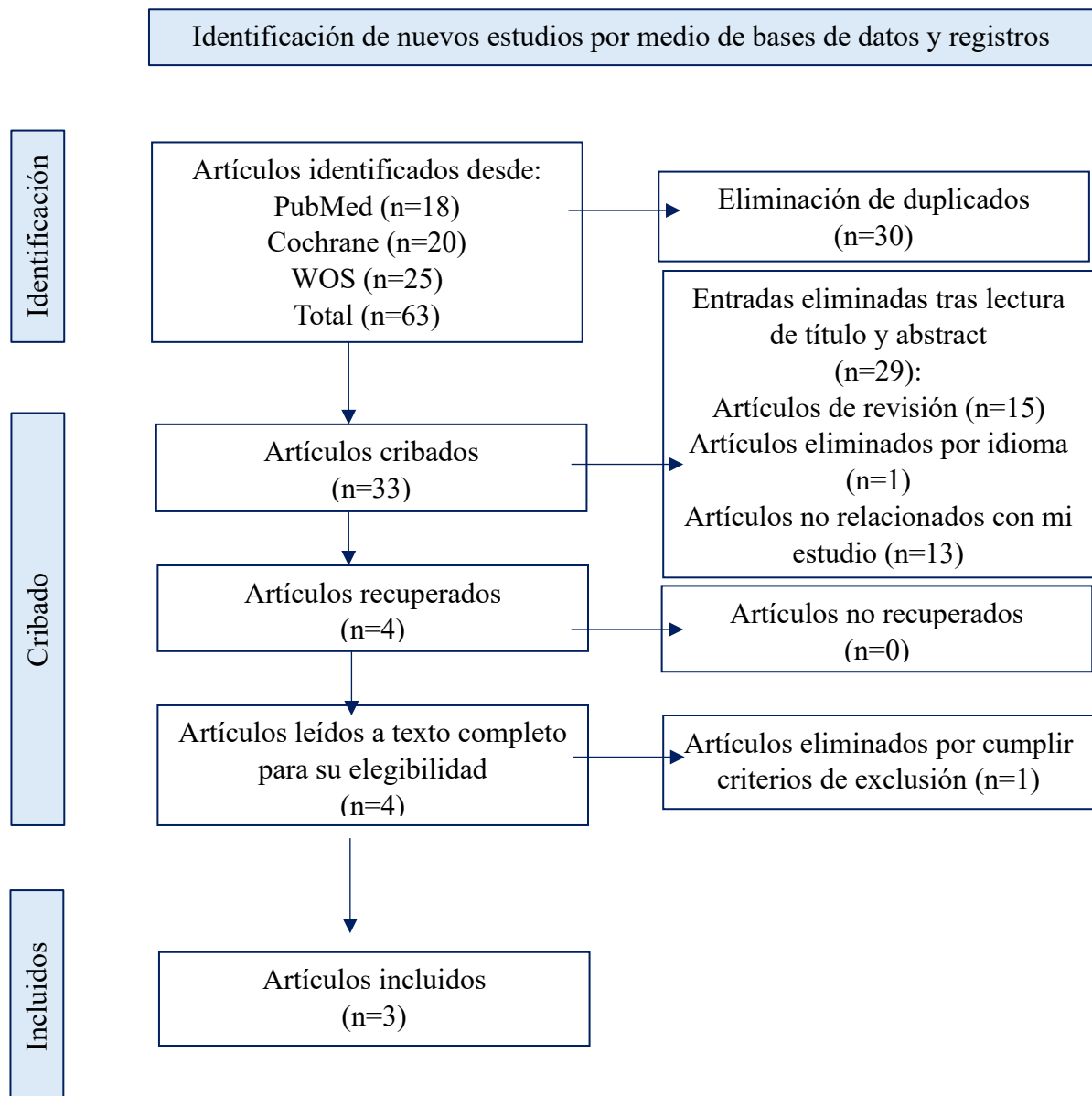


Figura 5: Diagrama de flujo

### 5.1. Artículo excluido:

“Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis”(31): Este artículo fue excluido debido a que aunque es un ensayo clínico que estudia la relación entre el dolor de la pancreatitis crónica y la pregabalina no emplea la escala EVA para evaluar su eficacia, sino que estudian su eficacia mediante la evaluación de respuestas neuronales a impulsos eléctricos.

### 5.2. Artículos incluidos:

Las siguientes tablas incluyen la información sobre los artículos que fueron incluidos para esta revisión:

<i>Estudio (año)</i>	<i>País / Centro</i>	<i>Diseño</i>	<i>N</i>	<i>Intervención</i>	<i>Comparador</i>	<i>Duración</i>
<i>Olesen et al., 2011</i>	Dinamarca y Países Bajos	ECA doble ciego.	64	<b>Pregabalina</b> 75→150→300 mg (2 dosis diarias)	Placebo	3 semanas
<i>Talukdar et al., 2016</i>	India	ECA doble ciego.	87	<b>Pregabalina</b> 75→150 mg (2 dosis diarias) + <b>antioxidantes</b>	Placebo	8 semanas
<i>Sureshkumar et al., 2021</i>	India	ECA doble ciego.	90	<b>Pregabalina</b> 75→150 mg (2 dosis diarias) + <b>antioxidantes</b>	Placebo	8 semanas

**Tabla 1:** Características de los estudios.

<i>Estudio (año)</i>	<i>Edad media (DE) en años</i>	<i>Sexo % (número total)</i>
<i>Olesen et al., 2011</i>	52 (± 10) en tratamiento.	62,5% (40) de hombres
	55 (± 12) en placebo.	37,5% (24) de mujeres
<i>Talukdar et al., 2016</i>	28 (± 4,5) en tratamiento.	74,7% (65) de hombres
	31,5 (± 7,5) en placebo.	25,3% (22) de mujeres
<i>Sureshkumar et al., 2021</i>	44,9 (± 2,55) en tratamiento.	82% (74) de hombres
	45,2 (± 2,02) en placebo.	18% (16) de mujeres

**Tabla 2:** Características demográficas de los pacientes

### 5.3. Extracción de datos:

#### 5.3.1. Olesen et al. (2011)(32):

En el ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Olesen et al., fueron incluidos en el estudio un total de 64 pacientes donde 34 pacientes recibieron pregabalina y 30 placebo. Durante las 3 semanas que duró el estudio se les administró pregabalina mediante un esquema escalonado donde empezaron tomando dosis de 75 mg dos veces al día llegando a 300 mg dos veces al día (600mg/día). Este tratamiento alcanzó una reducción del dolor a las 3 semanas del 36% en la escala EVA frente a un 24% de la gente a la que se le administró placebo con una  $p=0.02$ . Además de esta reducción del dolor se observó una disminución en la necesidad de opioides en el grupo tratado de 30 mg frente a 4 mg en el brazo del placebo con una  $p=0.02$ .

Los eventos adversos más frecuentes que surgieron durante el seguimiento fueron mareo y somnolencia, con escasos abandonos.

Reducción EVA (p)	Días con dolor	Disminución opioides	Ingresos por dolor	Resolución completa dolor
-36 % vs -24 % ( $p=0,02$ )	No cuantificado	-30 mg vs -4 mg ( $p=0,02$ )	No cuantificado	No valorado

**Tabla 3:** Características del estudio de Olesen et al. (2011).

#### 5.3.2. Talukdar et al. (2016)(33):

Es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo con 87 pacientes que fueron sometidos a limpieza ductal. En el evaluaron la eficacia de la pregabalina asociada a antioxidantes en un estudio que duró 6 meses divididos en 2 partes:

- En los primeros dos meses el grupo de tratamiento recibió 75mg de pregabalina 2 veces al día durante la primera semana y después 150 mg dos veces al día las restantes 7 semanas. La combinación de antioxidantes empleada fue 2g de metionina, 600mcg de selenio orgánico, 9000IU de betacaroteno, 0,54g de ácido ascórbico y 270 IU de alfa tocoferol mientras que el otro brazo recibió placebo con lactosa y almidón.
- Los siguientes 4 meses los dos grupos recibieron la misma combinación de antioxidantes que en la primera fase del estudio.

El grupo de tratamiento vio reducido su dolor según la escala EVA de 50% vs un 29.5% con una  $p=0,01$  a los 2 meses.

Otros parámetros evaluados también demostraron diferencias significativas:

- **Reducción de días de dolor:** 10 con pregabalina vs 18 con placebo  $p=0.01$ .
- **Pacientes con desaparición completa del dolor:** 20 (47,6%) con pregabalina vs 12 (26,7%) con placebo  $p=0,04$

El perfil de tolerancia fue bueno, con efectos leves (mareo, somnolencia y náuseas) y una proporción de 78,6 % vs 51,1% (p=0.01) de eventos adversos en tratamiento y placebo, respectivamente.

<b>Reducción EVA (p)</b>	<b>Días con dolor</b>	<b>Disminución opioides</b>	<b>Ingresos por dolor</b>	<b>Resolución completa dolor</b>
-50 % vs -29,5 % (p=0,01)	10 vs 18 (p=0,01)	No cuantificado	No cuantificado	47,6 % vs 26,7 % (p=0,04)

**Tabla 4:** Características del estudio de Talukdar et al. (2016).

### 5.3.3. Sureshkhumar et al. (2021)(34):

Es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo que evalúa la eficacia de la combinación de pregabalina con antioxidantes. En este estudio se estudiaron un total de 90 pacientes a los que a 45 se le administró pregabalina + antioxidantes y a los otros 45 placebo durante un total de 8 semanas.

En el grupo a tratar se administró 75mg de pregabalina 2 veces al día durante la primera semana y después 150 mg dos veces al día las restantes 7 semanas. La combinación de antioxidantes empleada fue 2g de metionina, 600mcg de selenio orgánico, 9000IU de betacaroteno, 0,54g de ácido ascórbico y 270 IU de alfa tocoferol dividido en 3 dosis. El otro brazo del estudio recibió placebo.

Se evaluó a los pacientes a la semana, a las 8 semanas (al acabar el tratamiento) y 4 semanas después.

Al acabar el tratamiento a las 8 semanas la disminución en la EVA fue de media - 32,5% en el grupo de tratamiento y de -23,9% en el grupo de placebo con una p=0.0001. (Pasa de 6,4 ±1,4 a 4,32 en tratamiento y de 6,02 ±1,3 a 4.72 con placebo).

El estudio siguió a los pacientes durante 4 semanas más, durante las cuales tanto los participantes en el grupo de tratamiento como los que pertenecían al grupo de placebo recibieron los mismos antioxidantes. Tras una nueva evaluación del dolor se seguían observando diferencias significativas en la reducción del dolor en el grupo de pregabalina en relación con el grupo de placebo aun habiendo cesado la administración de pregabalina 4 semanas antes.

Otros objetivos secundarios relevantes que recoge la investigación son los siguientes:

- **Días mensuales con dolor (de media):** 14±4 en tratamiento vs 26±6 en placebo P=0.0001.
- **Pacientes con resolución total del dolor:** 26 (57,7%) en tratamiento vs 10 (22.2% en placebo) P=0.04.
- **Ingresos hospitalarios por dolor (media):** 0.22 ±0.5 en tratamiento vs 0.62± 0,7 con placebo P=0.002

La disminución de la necesidad de opioides da un resultado no significativo con una  $p=0.0856$  con una mediana de 0 (0–4) en el grupo de tratamiento vs 3 (0–5) con placebo ( $p= 0.0856$ ).

<b>Reducción EVA (p)</b>	<b>Días con dolor</b>	<b>Disminución opioides</b>	<b>Ingresos por dolor</b>	<b>Resolución completa dolor</b>
-32,5% vs 23,9 % ( $p=0,0001$ )	14 vs. 26 ( $p=0,0001$ )	No significativo $p=0.0856$ (0(0-4) vs 3 (0-5))	0,2 ± 0,5 vs 0,6 ± 0,7 ( $p=0,002$ )	26 (57,7%) vs 10 (22.2%) ( $p=0,04$ )

**Tabla 5:** Características del estudio de Sureshkumar et al. (2021).

#### 5.4. Síntesis cualitativa de los resultados:

Los tres ensayos clínicos incluidos coinciden en que la pregabalina, ya sea en monoterapia o en combinación con antioxidantes, produce un alivio rápido y mantenido en el tiempo del dolor en pacientes con pancreatitis crónica. En el estudio de Olesen et al., tras solo tres semanas de tratamiento, la intensidad del dolor medida por la escala visual analógica (EVA) se redujo un 12 % en comparación con el grupo de placebo ( 36 % en tratamiento vs 24 % en placebo), acompañado de una disminución media de 30 mg en la dosis diaria de opioides frente a 4 mg en el grupo placebo ( $p=0,02$ ). A las ocho semanas, Talukdar et al. observaron una caída aún mayor en la EVA (un 20,5 %) junto a una reducción de los días mensuales con dolor, siendo de 10 en el grupo tratado con pregabalina sobre los 18 del grupo placebo ( $p=0,01$ ) y un 47,6 % de pacientes lograron una remisión completa del dolor, frente al 26,7 % en el brazo de control. Estas mejoras se reflejaron también en el estudio de Sureshkumar et al., donde a las ocho semanas la reducción relativa del EVA alcanzó el 8,6 % ( $p=0,0001$ ), los días con dolor se recortaron de 26 a 14 ( $p=0,0001$ ), los ingresos por dolor cayeron de 0,62 a 0,22 ingresos/paciente ( $p=0,002$ ) y el 57,7 % de los tratados lograron una resolución completa del dolor ( $p=0,04$ ) frente a un 22,2% en el grupo de placebo. Además, los beneficios se mantuvieron a las 12 semanas, con una reducción del 9,66 % en la EVA. En conjunto, estos datos demuestran que la pregabalina alivia de forma significativa no sólo la intensidad del dolor, sino también su frecuencia y las complicaciones asociadas, reafirmando su papel como terapia adyuvante en la pancreatitis crónica.

	<i>Escala EVA</i>	<i>Días dolor</i>	<i>con</i>	<i>Disminución de opiodes</i>	<i>Ingresos por dolor</i>	<i>Resolución completa del dolor</i>
<i>Olesen et al.</i>	<b>3 semanas:</b> - 12% (22-2%) (36-24)	-		30mg vs 4 mg p=0,02	-	-
<i>Talukdar et al.</i>	<b>8 semanas:</b> - 20.5% (50- 29,5)	10 vs 18		-	-	20(47,6%)- 12(26,7%)
<i>Sureshkumar et al.</i>	<b>8 semanas:</b> 8,6% (32,5- 23.9) <b>12semanas:</b> 9,66% (31,25- 21,59)	14 vs 26		No significativo	0.22±0.5 vs 0.62±0.7	26 (57,7%) vs 10 (22,2%)

**Tabla 6:** Síntesis de resultados de los artículos incluidos en la revisión.

### 5.5. Evaluación de la calidad:

<i>Criterios</i>	<i>Olesen et al. 2011</i>	<i>Talukdar et al. 2016</i>	<i>Sureshkumar et al. 2021</i>
<i>¿Se describe el estudio como aleatorizado?</i>	SI	SI	SI
<i>¿Se describe el estudio como doble ciego?</i>	SI	SI	SI
<i>¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?</i>	SI	SI	SI
<i>¿Es adecuado el método de aleatorización?</i>	SI	SI	SI
<i>¿Es adecuado el método de doble ciego?</i>	SI	SI	SI
<i>Puntuación total</i>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

**Tabla 7:** Evaluación de la calidad mediante la escala Jadad.

Los 3 artículos alcanzan el máxima de 5 puntos en la escala Jadad por lo que podemos afirmar que los tres presentan una buena calidad.

## 5.6. Evaluación del riesgo de sesgo:

El siguiente análisis hace referencia al riesgo de sesgo en la evaluación del objetivo principal de esta revisión que es la disminución del dolor mediante la escala EVA.

	D1	D2	D3	D4	D5	Promedio
<i>Olesen et al.</i>	+	+	+	+	-	-
<i>Talukdar et al.</i>	+	+	+	+	-	-
<i>Sureshkumar et al.</i>	+	+	+	+	-	-

### DOMINIOS:

D1: Sesgo que surge del proceso de aleatorización.


D2: Sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista.


D3: Sesgo debido a la falta de datos de resultados.

D4: Sesgo en la medición del resultado.

D5: Sesgo en la selección del resultado informado.

### Significado:

 Bajo riesgo

 Alguna preocupación

**Tabla 8:** Evaluación del riesgo de sesgo mediante RoB 2.

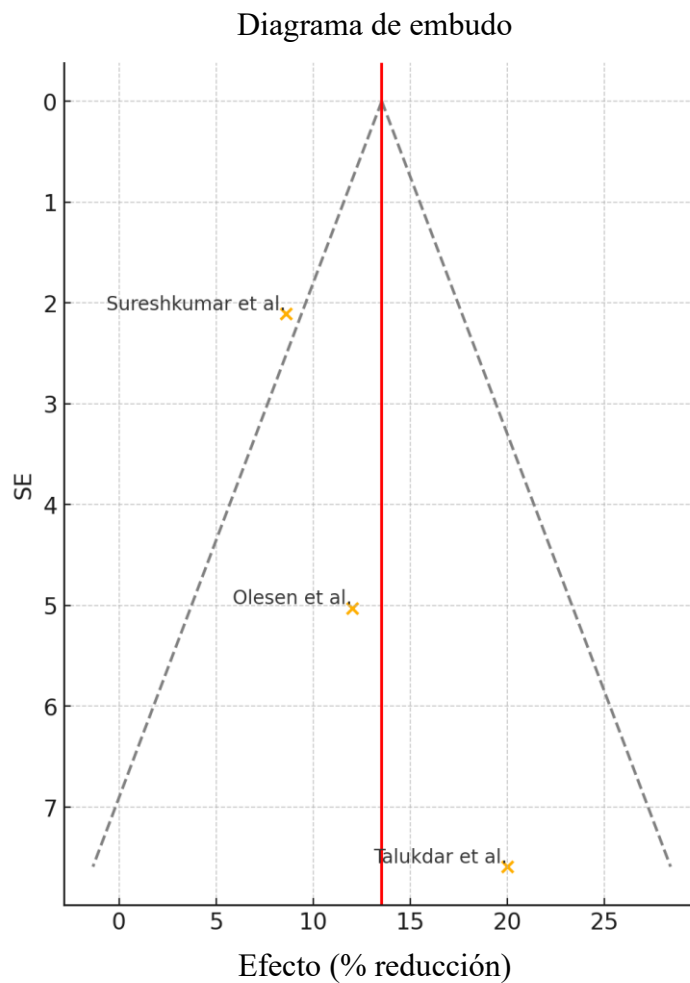
En este gráfico podemos observar que todos los estudios evaluados tuvieron una puntuación de bajo riesgo en la mayoría de los dominios evaluados. Todos presentaron “alguna preocupación” en el dominio de sesgo en la selección del resultado informado debido a que ninguno presentó un plan de análisis de los datos preespecificado antes de que se conociesen los resultados.

Ninguno de los estudios presentó alto riesgo de sesgo en alguno de sus dominios.

Podemos afirmar que los 3 estudios presentan “algunas preocupaciones” en el conjunto de todos los dominios. De esta forma a la hora de valorar estos estudios hay que tener en cuenta que existe la posibilidad de que existan sesgos.

## 5.7. Sesgo de publicación:

En el caso de esta revisión el funnel plot (diagrama de embudo) tiene más un carácter ilustrativo que estadísticamente robusto debido al reducido número de estudios de los que disponemos.



**Figura 6:** Diagrama de embudo (creación propia)

En el gráfico podemos observar que no existe una gran asimetría en los estudios, aunque si una dispersión relevante de estos. Sin embargo, esta interpretación está muy condicionada por la falta de estudios.

### 5.8. Certeza de la evidencia:

En la valoración GRADE los ítems valorados que pueden reducir la puntuación son los siguientes:

1. **Riesgo de sesgo:** Fue evaluado mediante la escala Rob2 dando un riesgo general de sesgo con “algunas preocupaciones” de forma que disminuye un punto en este aspecto.
2. **Inconsistencia:** Aunque todos los estudios reflejan un efecto positivo en la reducción del dolor abdominal en la escala EVA existe una variabilidad grande entre sus resultados por lo tanto en este aspecto pierde un punto.
3. **Evidencia indirecta:** Existe una leve variabilidad en sus poblaciones y en la intervención, pero el comparador y los desenlaces son equiparables entre todos los estudios por tanto en este aspecto no pierde puntuación.

4. **Imprecisión:** En este aspecto el limitado tamaño muestral y amplios intervalos de confianza le hacen perder un punto al estudio.
5. **Sesgo de publicación:** El reducido número de estudios no permite evaluar correctamente el sesgo de publicación de forma que en este aspecto se pierde un punto.

<b>Riesgo de sesgo</b>	-1
<b>Inconsistencia</b>	-1
<b>Evidencia indirecta</b>	No pierde
<b>Imprecisión</b>	-1
<b>Sesgo de publicación</b>	-1
<b>Total</b>	<b><u>1</u></b>

**Tabla 9:** Certeza de la evidencia por método GRADE.

Tras esta evaluación podemos afirmar que la calidad de la evidencia es muy baja al recibir una puntuación de 1 sobre 5. Por tanto, nuestra confianza en la estimación del efecto es muy limitada, existe la posibilidad de que el verdadero efecto podría ser diferente al observado.

En la siguiente tabla SoF (*summary of findings*) se recoge la información relativa al resultado de la disminución del dolor por la escala EVA.

<i>N</i>	<i>Riesgo de sesgo</i>	<i>Inconsistencia</i>	<i>Evidencia indirecta</i>	<i>Imprecisión</i>	<i>Sesgo de publicación</i>	<i>Calidad de la evidencia</i>
241 (3 estudios)	Serio	Serio	No serio	Serio	Serio	Muy baja

**Tabla 10:** Tabla SoF (*summary of findings*).

## **6. Discusión:**

### **6.1. Interpretación de los resultados:**

En esta revisión sistemática de tres ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, la pregabalina, tanto en monoterapia como en combinación con antioxidantes, mostró una reducción consistente y significativa del dolor en pacientes con pancreatitis crónica. Olesen et al. (2011) documentó una reducción del 36 % frente al 24 % del placebo ( $p=0,02$ ), mientras que Talukdar et al. (2016) observó un 50 % vs 29.5 % ( $p=0,01$ ) tras dos meses de tratamiento. En el estudio de Sureshkumar et al. (2021), la reducción absoluta del VAS fue de 2,08 vs 1,44 puntos ( $p=0,0001$ ), equivalente a una disminución relativa del 20,8 % vs 14,4 %, con una ventaja relativa del 8,6 %. Además, la pregabalina contribuyó a reducir los días sintomáticos, el consumo de opioides y los ingresos hospitalarios, confirmando su eficacia analgésica en múltiples dimensiones del dolor.

La escala GRADE les otorgó a estos estudios una puntuación de 1 sobre 5 de forma que la calidad de la evidencia es muy reducida y se recomienda precaución a la hora de interpretar estos resultados. Aunque los tres estudios demuestran resultados a favor de la pregabalina, con o sin antioxidantes, tanto en reducción de dolor como en otros aspectos como la reducción de ingresos hospitalarios por dolor, necesidad en el uso de opioides para calmar el dolor o días sintomáticos, hay que tomar estos resultados con precaución ya que la calidad de la evidencia es muy baja.

### **6.2. Fortalezas y limitaciones:**

Una de las grandes fortalezas de esta revisión sistemática radica en haberse llevado a cabo conforme a las pautas PRISMA, lo que le otorga un elevado grado de rigor metodológico. Se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de la evidencia científica y se realizó una evaluación rigurosa de la calidad y del riesgo de sesgo.

Los tres estudios incluidos presentan diseños robustos (aleatorización adecuada, doble ciego, control con placebo) y alta calidad metodológica (5/5 en Jadad; aunque posible riesgo de sesgo por Rob2), lo que refuerza la validez interna de los resultados. Sin embargo, existen limitaciones importantes: el número reducido de ensayos (solo tres) y tamaños muestrales moderados pueden limitar la generalización; y el posible sesgo de publicación, derivado de la ausencia de estudios suficientes para evaluarlo correctamente, afecta a la certeza global de la evidencia.

Otra limitación para destacar es que solo se han evaluado estudios en inglés y español dejando fuera posibles ensayos clínicos que podrían haber dado más validez a esta revisión, sin embargo, la gran mayoría de estudios son publicados en inglés así que la posibilidad de haber dejado fuera de esta revisión estudios, aunque posibles, son reducidas.

Hemos analizado únicamente 3 bases de datos (PubMed, WOS y Cochrane) dejando de lado otras posibles fuentes de información, sin embargo, estas tres son de las más relevantes y la posibilidad de que se hayan publicado ensayos clínicos relevantes y que no hayan sido publicadas en alguna de estas tres (en especial PubMed) es reducida.

Una de las principales fortalezas del estudio radica en la heterogeneidad de las poblaciones analizadas: mientras un ensayo reclutó participantes europeos, los otros dos se llevaron a cabo en India. Estas poblaciones no solo difieren en su perfil genético, sino también en la distribución relativa de las diversas causas de pancreatitis crónica. A pesar de estas diferencias, la pregabalina demostró eficacia para aliviar el dolor en todos los grupos evaluados.

### **6.3 Implicaciones clínicas:**

Aunque los tres ensayos aleatorizados muestran que la pregabalina, con o sin antioxidantes, alivia el dolor abdominal de la pancreatitis crónica, una certeza tan baja de la evidencia obliga a ser cautelosos antes de generalizar estos hallazgos. No obstante, cabe destacar que la pregabalina ya ha demostrado su eficacia en otras patologías de dolor neuropático como, por ejemplo, la neuralgia postherpética o la neuropatía diabética periférica(26,28,29), donde ha demostrado una eficacia mantenida en el tiempo y una tolerabilidad por parte de los pacientes aceptable, lo que refuerza su potencial como tratamiento sintomático de la pancreatitis crónica.

En la práctica clínica, la pregabalina puede considerarse opción terapéutica adyuvante en pacientes con dolor refractario que no respondan a AINE o a opioides débiles, controlando posibles efectos adversos que pudieran surgir tanto a corto como a largo plazo.

A la hora de pautar pregabalina sería recomendable seguir las siguientes pautas:

- Individualizar la indicación, prestando atención a la naturaleza neuropática del dolor, las comorbilidades y posibles interacciones farmacológicas.
- Iniciar con dosis bajas y escalar progresivamente según respuesta y efectos adversos (mareo, somnolencia).
- Supervisar el consumo de opioides, aprovechando la capacidad de la pregabalina para reducir la dependencia, disminuir sus posibles efectos adversos y minimizar los riesgos de adicción.

En definitiva, aunque hacen falta estudios más robustos para confirmar estos datos en la pancreatitis crónica, la experiencia acumulada en otras neuropatías respalda el uso prudente de la pregabalina como parte de un manejo multidisciplinar del dolor, que incluya soporte nutricional, psicológico y, cuando proceda, intervenciones endoscópicas o quirúrgicas, especialmente en pacientes con un componente neuropático predominante.

### **6.4 Implicaciones para la investigación futura:**

Los hallazgos de esta revisión, aunque positivos, revelan varias áreas donde futuros ensayos podrían fortalecer la evidencia sobre el uso de pregabalina en el dolor de la pancreatitis crónica. En primer lugar, son necesarios ensayos con mayor tamaño muestral y diseños multicéntricos que permitan una estimación más precisa de la magnitud del efecto y reduzcan la imprecisión actual mejorando la calidad de la evidencia de la que disponemos. Asimismo, sería recomendable estandarizar las medidas de desenlace, por ejemplo, acordar el uso de EVA o de

Izbicki y reportar siempre sus intervalos de confianza, para facilitar comparaciones y metaanálisis futuros.

En segundo lugar, convendría prolongar los períodos de seguimiento más allá de dos meses, evaluando la durabilidad del alivio del dolor y el perfil de seguridad y tolerabilidad a largo plazo, con especial atención a la dependencia de opioides y a la calidad de vida.

Por último, dado que en los estudios incluidos se observaron diferencias poblacionales (pacientes europeos vs. de la India) y etiológicas, futuras investigaciones deberían explorar si factores genéticos o de comorbilidad (p. ej., fibrosis quística, pancreatitis autoinmune) modulan la respuesta a pregabalina, así como evaluar estrategias de combinación (antioxidantes u otros neuromoduladores) en distintos subgrupos clínicos. Estos datos contribuirán a optimizar el tratamiento y a consolidar a la pregabalina como un fármaco protagonista en los esquemas de tratamiento del dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica.

## **7. Conclusión final:**

La evidencia disponible, a pesar de su limitada certeza, muestra de manera consistente que la pregabalina, tanto en monoterapia como asociada a antioxidantes, ejerce un efecto analgésico significativo en pacientes con dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica. Este beneficio se traduce no solo en una reducción de la intensidad y la frecuencia del dolor, sino también en un menor consumo de opioides y una menor carga asistencial por ingresos relacionados con el dolor.

Aunque la confianza en estos hallazgos es muy baja, debido al escaso número de ensayos, la falta de intervalos de confianza precisos y el posible sesgo de publicación, los estudios demuestran que la pregabalina tiene un efecto positivo en la reducción del dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica, si a esto le sumamos el hecho de que la pregabalina ha demostrado su utilidad en el tratamiento del dolor de otras patologías que presentan un dolor de características neuropáticas similares se puede afirmar que es un fármaco prometedor en el manejo sintomático del dolor de estas enfermedades. En consecuencia, la pregabalina se perfila como una opción terapéutica adyuvante válida en el manejo del dolor crónico pancreático, siempre en el contexto de un enfoque multidisciplinar y con una monitorización rigurosa de la respuesta y la seguridad.

Para avanzar hacia recomendaciones sólidas, se recomienda llevar a cabo nuevos estudios con mayor tamaño muestral y un seguimiento más prolongado que permitan confirmar y matizar estos resultados, optimizar dosis y secuencias de tratamiento, para lograr así una optimización del dolor y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### **7.1 Conclusiones sobre los objetivos principal y secundarios:**

En relación con los objetivos principal y secundarios podemos afirmar que:

- La pregabalina, con o sin antioxidantes, es eficaz para reducir el dolor abdominal causado por la pancreatitis crónica.
- La pregabalina permite disminuir la cantidad de opioides necesarios para tratar el dolor de los pacientes con pancreatitis crónica.
- El empleo de pregabalina permite disminuir el número de ingresos por dolor en pacientes con pancreatitis crónica.
- La pregabalina aumenta la proporción de pacientes que logran una remisión completa del dolor.
- La pregabalina permite reducir el número de días con dolor de los pacientes con pancreatitis crónica.

## 8. Bibliografía:

1. Conwell DL, Banks PA, Greenberger NJ. Pancreatitis aguda y crónica. Interamericana McGraw-Hill. Harrison principios de medicina interna. 20º Ed. Ciudad de México: Interamericana McGraw-Hill; 2018. 1-28
2. Brock C, Nielsen LM, Lelic D, Drewes AM. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 14 de noviembre de 2013;19(42):7231-40.
3. Kuhlmann L, Olesen SS, Drewes AM. Pathophysiology, Assessment, and Management of Pain Associated with Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. marzo de 2025;54(1):129-42.
4. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primer*. 7 de septiembre de 2017;3:17060.
5. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. febrero de 2001;120(3):682-707.
6. Olesen SS, Nøjgaard C, Poulsen JL, Haas SL, Vujasinovic M, Löhr M, et al. Chronic Pancreatitis Is Characterized by Distinct Complication Clusters That Associate With Etiological Risk Factors. *Am J Gastroenterol*. abril de 2019;114(4):656-64.
7. Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ, Ahuja M, Barth B, Davis H, et al. Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr*. abril de 2015;166(4):890-896.e1.
8. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D, et al. Early-Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Is Associated with PRSS1 or CTRC Gene Mutations. *J Pediatr*. julio de 2017;186:95-100.
9. Whitcomb DC, North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers. *Clin Transl Gastroenterol*. junio de 2019;10(6):e00027.
10. Li JN, Lai YM, Qian JM, Guo T, Lü H, Tang XY. Trends in etiologies of chronic pancreatitis within 20 years: analysis of 636 cases. *Chin Med J (Engl)*. noviembre de 2011;124(21):3556-9.
11. Conwell DL, Lee LS, Yadav D, Longnecker DS, Miller FH, Morteale KJ, et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. noviembre de 2014;43(8):1143-62.
12. Saluja A, Dudeja V, Dawra R, Sah RP. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. mayo de 2019;156(7):1979-93.

13. Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson JS. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*. abril de 2007;132(4):1557-73.
14. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 de marzo de 2018;97(6):385-93.
15. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 24 de diciembre de 2019;322(24):2422-34.
16. Tłustochowicz K, Krajewska A, Kowalik A, Małeczka-Wojcieszko E. Treatment Strategies for Chronic Pancreatitis (CP). *Pharm Basel Switz*. 24 de febrero de 2025;18(3):311.
17. Saloman JL, Conwell DL, Fogel E, Vege SS, Li L, Li S, et al. Characterizing mechanism-based pain phenotypes in patients with chronic pancreatitis: a cross-sectional analysis of the PROspective Evaluation of Chronic Pancreatitis for EpidEmiologic and Translational StuDies. *Pain*. 1 de febrero de 2023;164(2):375-84.
18. van Zeggeren L, Boelens Nabbi R, Kallewaard JW, Steegers M, Cohen SP, Kapural L, et al. 16. Pain in chronic pancreatitis. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. abril de 2025;25(4):e70030.
19. Shah I, Sheth SG, Kothari DJ. Pain management in chronic pancreatitis incorporating safe opioid practices: Challenge accepted. *World J Gastroenterol*. 21 de junio de 2021;27(23):3142-7.
20. Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. julio de 2017;62(7):1721-8.
21. Zeldin ER, Goddard AR, Boyle MS, Madathil RL, Rosenvall E, Majithia KA, et al. An overview of the non-procedural treatment options for peripheral neuropathic pain. *Muscle Nerve*. mayo de 2025;71(5):791-801.
22. Verma V, Singh N, Singh Jaggi A. Pregabalin in neuropathic pain: evidences and possible mechanisms. *Curr Neuropharmacol*. enero de 2014;12(1):44-56.
23. Wang SL, Wang H, Nie HY, Bu G, Shen XD, Wang H. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. diciembre de 2017;96(51):e9167.
24. Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis. *Dig Dis Sci*. julio de 2017;62(7):1745-50.
25. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Ammann RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 20 de mayo de 1993;328(20):1433-7.

26. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain*. junio de 2005;115(3):254-63.
27. Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrøm ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut*. noviembre de 2008;57(11):1616-27.
28. Vranken JH, Dijkgraaf MGW, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. mayo de 2008;136(1-2):150-7.
29. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. agosto de 2004;110(3):628-38.
30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. septiembre de 2021;74(9):790-9.
31. Olesen SS, Graversen C, Olesen AE, Frøkjær JB, Wilder-Smith O, van Goor H, et al. Randomised clinical trial: pregabalin attenuates experimental visceral pain through sub-cortical mechanisms in patients with painful chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. octubre de 2011;34(8):878-87.
32. Olesen SS, Bouwense SAW, Wilder-Smith OHG, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. agosto de 2011;141(2):536-43.
33. Talukdar R, Lakhtakia S, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Pradeep R, Banerjee R, et al. Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2016;31(9):1654-62.
34. Sureshkumar S, Omang A, Anandhi A, Rajesh BS, Abdulbasith KM, Vijayakumar C, et al. Efficacy of Pregabalin and Antioxidants Combination in Reducing Pain in Chronic Pancreatitis: A Double Blind Randomized Trial. *Dig Dis Sci*. noviembre de 2021;66(11):4017-25.

