

Pregabalina como premedicación para ansiólisis en pacientes sometidos a cirugía plástica: estudio controlado aleatorizado doble ciego con placebo

Pregabalin as a premedication for anxiety in patients undergoing plastic surgery: randomized double-blind, placebo-controlled study

Ludivina A. Cortés-Martínez^{1*}, Luis E. Cardoso-García¹, Yazmin Galván-Talamantes¹,
Jesús Morales-Maza², Mario A. Rosas-Sánchez³, Dulce M. Vargas-Aguilar¹, Elise Bañuelos-Ortiz¹ y
Gerardo E. Álvarez-Reséndiz¹

¹Departamento de Anestesiología, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; ²Departamento de Cirugía, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ³Centro Oncológico Estatal Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, Estado de México. México

Resumen

Objetivo: Evaluar la utilidad de la premedicación con 75 mg de pregabalina por vía oral como dosis única para disminuir el grado de ansiedad preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía plástica. **Método:** Ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, que analizó dos grupos de pacientes: pregabalina tableta de 75 mg (grupo Pg) contra tableta placebo (grupo Pl). La eficacia se evaluó utilizando la escala visual de ansiedad (Eva) con dos mediciones, la primera sin medicación y la segunda 70 minutos después de tomar la cápsula. **Resultados:** Se evaluaron 100 pacientes: 50 que recibieron pregabalina y 50 placebo. La puntuación basal de la Eva mostró un promedio general de 4.6 ± 1.9 puntos, significativamente mayor en el grupo Pg (5.2 ± 2.1 puntos en Pg vs. 4.1 ± 1.6 puntos en Pl; $p = 0.0035$). El puntaje en la Eva posterior a la premedicación fue de 3.9 ± 2.1 puntos, significativamente menor en el grupo Pg (3.2 ± 1.6 puntos en Pg vs. 4.6 ± 2.3 puntos en Pl; $p = 0.0006$). **Conclusión:** La premedicación con 75 mg de pregabalina disminuye el grado de ansiedad preoperatoria en pacientes que serán intervenidos de cirugía plástica.

Palabras clave: Anestesiología. Ansiedad. Cirugía plástica. Pregabalina. Premedicación.

Abstract

Objective: To evaluate the usefulness of premedication with 75 mg pregabalin orally to reduce the degree of preoperative anxiety in patients scheduled for plastic surgery procedures. **Method:** A controlled randomized double-blind clinical trial that analyzed two groups of patients: 75 mg pregabalin tablet (Pg) against placebo tablet (Pl). Efficacy was assessed using the visual anxiety scale (VAS) with two measurements, the first without medication and the second 70 minutes after the drug was taken. **Results:** One hundred patients were evaluated, fifty received pregabalin and fifty placebo, baseline VAS score showed an general average of 4.6 ± 1.9 points, significantly higher in the Pg group (Pg 5.2 ± 2.1 points vs 4.1 ± 1.6 points Pl; $p = 0.0035$). The VAS score after premedication was 3.9 ± 2.1 points, significantly lower in the Pg group (Pg 3.2 ± 1.6 points vs 4.6 ± 2.3

Correspondencia:

*Ludivina A. Cortés-Martínez

Vialidad de la Barranca, s/n

C.P. 52763, Huixquilucan, Edo. de Mex., México

E-mail: ludi.cortes@hotmail.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permayer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-11-2019

Fecha de aceptación: 18-05-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20001684

Cir Cir. 2020;88(5):548-553

Contents available at PubMed

www.cirugiaycirujanos.com

PI points, $p = 0.0006$). **Conclusion:** Premedication 75 mg pregabalin orally decreases the degree of preoperative anxiety in adult patients scheduled for plastic surgery procedures.

Key words: Anesthesiology. Anxiety. Plastic surgery. Pregabalin. Premedication.

Introducción

La ansiedad preoperatoria es un problema para muchos pacientes aún hoy en día; se presenta hasta en un 80% de los casos y se identifica durante la valoración del paciente previa al evento quirúrgico¹⁻³, donde los principales factores asociados son el tipo de cirugía, la experiencia anestésica previa, el temor al dolor y el temor a lo desconocido⁴⁻⁶. Las benzodiacepinas son ansiolíticos efectivos, pero suelen acompañarse de una sedación no siempre deseada, así como los opiáceos, cuyos efectos secundarios generan estancias prolongadas en la unidad de cuidados posanestésicos. Todo esto ha generado que muchos anestesiólogos se abstengan de administrar fármacos para reducir la ansiedad e inician el procedimiento anestésico-quirúrgico con un paciente ansioso⁵.

La ansiedad es un estado emocional transitorio y situacional que implica la activación intensificada del sistema nervioso autónomo como respuesta a un acontecimiento de potencial de daño^{7,8}. Repercute en la cirugía y la anestesia de una manera negativa⁹, manifestándose como un conjunto de síntomas somáticos variables tales como sudoración, palpitaciones, opresión precordial, fatiga, micciones frecuentes, cefaleas, mialgias, insomnio o molestias digestivas¹⁰, y además se asocia a menudo con dolor posoperatorio, incrementando los requerimientos analgésicos¹¹, lo que puede conducir a una hospitalización prolongada y a la insatisfacción del paciente¹².

El concepto anestésico de premedicación inicialmente fue desarrollado para prevenir los efectos adversos de la anestesia general cuando el éter y el cloroformo eran inhalados en la década de 1950¹³. Actualmente se emplean diversas estrategias para eliminar la ansiedad preoperatoria, que incluyen medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas, mismas que han demostrado ser efectivas^{9,10}.

Dentro de las medidas farmacológicas, como se mencionó previamente, las benzodiacepinas, los analgésicos narcóticos y los ansiolíticos son los más utilizados, pero ninguno está exento de efectos adversos¹⁴. Por tal motivo se ha planteado la pregabalina como una potencial opción, un análogo estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gamma

aminobutírico con propiedades anticonvulsivas, antihiperálgicas y ansiolíticas¹⁵, que además ha demostrado tener una eficacia analgésica dependiente de la dosis, así como mejorar la calidad del sueño y la calidad de vida en general¹⁵. Sus beneficios en el manejo de la ansiedad preoperatoria solo han sido demostrados con dosis mayores de 150 mg, con las cuales se generan mareos que desestiman su uso, y la dosis de 75 mg parece no ser concluyente^{16,17}.

Es de gran relevancia probar las propiedades de diversas dosis para establecer su eficacia y seguridad como fármaco ansiolítico preoperatorio, de modo que en este estudio controlado con placebo nuestro objetivo fue demostrar que con una dosis única de 75 mg de pregabalina por vía oral se puede lograr el efecto ansiolítico y disminuir el grado de ansiedad preoperatoria, así como reducir o evitar la presencia de mareo en los pacientes.

Método

Previo autorización del Comité Local de Investigación y Ética de nuestro centro, con el número de aprobación HAL 271, y una vez obtenido el consentimiento informado de cada paciente incluido, se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorizado y double ciego.

El estudio se realizó de marzo de 2017 a marzo de 2018. Un total de 100 pacientes adultos que fueron programados para cirugía plástica se consideraron para la realización de este estudio y fueron incluidos en el análisis estadístico final.

Los criterios de inclusión fueron pacientes adultos mayores de 18 años de edad de ambos sexos, clase funcional I o II de la American Society of Anesthesiologists (ASA), sometidos a cirugía plástica programada (blefaroplastia, rinoplastia/rinoseptumplastia, mamoplastia de aumento, mastopexia, liposucción, ritidectomía). Fueron excluidos los pacientes que se negaron a participar en el estudio, los alérgicos al fármaco en estudio, las embarazadas, las mujeres en periodo de lactancia, los pacientes bajo tratamiento con benzodiacepinas, ansiolíticos, antidepresivos o anticonvulsivantes, los pacientes con trastornos psiquiátricos, alcoholismo o toxicomanías en los últimos 6 meses, y aquellos con diagnóstico de migraña.

El tamaño de la muestra por diferencia de medias¹⁸ consideró un nivel de confianza del 95% y un poder del 90%; para encontrar una diferencia de 1.2 puntos de ansiedad por EVa, resulta en un mínimo de 38 pacientes por grupo, más un 20% de potenciales pérdidas, con lo que se planeó cubrir al menos 46 pacientes por grupo para una muestra total de 92, y el muestreo se redondeó a un total práctico de 100 pacientes.

La aleatorización se realizó con el programa Random Allocation Software versión 2.0 validado, del cual derivaron dos grupos.

Una persona ajena al estudio preparó las capsulas con las mismas características (unas con 75 mg de pregabalina y otras con placebo), así como unos sobres cerrados opacos con el orden de la aleatorización, mismos que no se abrieron hasta el momento de la inclusión del paciente en el estudio, y que contenían el test para evaluar la ansiedad y la cápsula (fármaco o placebo) que se administraba al paciente.

Se realizó el registro de los pacientes incluidos en el estudio por un primer observador en la habitación del paciente y se aplicó en ese momento la escala visual de ansiedad (EVa) para valorar el nivel de ansiedad basal (Fig. 1).

Una enfermera administró la cápsula 70 minutos antes de la intervención quirúrgica de acuerdo con la asignación del sobre. Tras la administración del fármaco se mantuvo el cegamiento para el paciente y el anestesiólogo que brindó el manejo. El recolector de la información, en este caso la enfermera que atendía al paciente, permaneció todo el tiempo cegada ante la intervención recibida.

En el área preoperatoria, justo antes del ingreso a la sala de quirófano (70 minutos después de ingerir la cápsula), un residente de anestesiología aplicó nuevamente la EVa a cada paciente.

Los resultados de los tres observadores fueron tomados en forma independiente y al finalizar el estudio se analizaron los registros de ambos observadores por un tercer sujeto investigador, quien completó la base de datos y permaneció ajeno al estudio. Finalmente, la estadística fue realizada por un cuarto sujeto, igualmente ajeno al estudio.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables independientes, utilizando medidas de tendencia central clásicas. Para las variables cuantitativas se obtuvieron la media y la desviación estándar, y para las variables cualitativas, la frecuencia y el porcentaje. Posteriormente se investigó si las variables de estudio de cada grupo siguieron una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para buscar

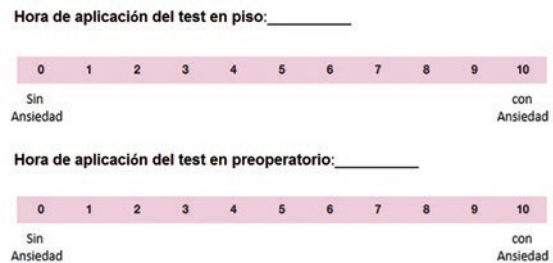


Figura 1. Escala visual de ansiedad.

Tabla 1. Comparación de las variables antropométricas por grupo

	Grupo	N	Media	T	p
Edad (años)	Placebo	50	39.28	0.673	0.502
	Pregabalina	50	37.42	0.673	0.502
Peso (kg)	Placebo	50	63.62	0.215	0.830
	Pregabalina	50	63.14	0.215	0.830
Talla (m)	Placebo	50	1.63	0.736	0.464
	Pregabalina	50	1.64	0.736	0.464

diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p < 0.05$) se emplearon pruebas paramétricas (t de Student y ji al cuadrado). Al observar que los grupos fueron comparables se procedió al análisis inferencial de los datos obtenidos.

La búsqueda de diferencias entre el grupo control y el grupo experimental en las puntuaciones de ansiedad se realizó tomando en cuenta el valor absoluto de las puntuaciones de la escala EVa mediante un análisis con una prueba paramétrica t de Student, con el programa SPSS (IBM versión 19), y finalmente se realizó como análisis extra un cálculo de riesgo relativo con su intervalo de confianza del 95% para las variables dependientes (presencia de efectos adversos).

Resultados

Se analizaron 100 pacientes y no hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a edad, sexo, peso, altura, estado físico ASA e intervalos de tiempo entre la administración del fármaco y la aplicación de los test. La edad promedio del grupo placebo (Pl) fue de 39.28 años y la del grupo pregabalina (Pg) fue de 37.42 años. La estatura promedio del grupo Pl fue de 1.63 cm y la del grupo Pg fue de 1.64 cm. El peso tuvo igual distribución, con una media de 63.62 kg en el grupo Pl y 63.14 kg en el grupo Pg (Tabla 1). El sexo fue mayoritariamente femenino (87%), con una

minoría de pacientes varones (13%), distribuidos de manera que se igualan las frecuencias y la proporción de sexo femenino fue similar (Pg 44% vs. PI 43%).

Una vez realizado el test de EVa basal, la cantidad de minutos transcurridos desde la toma del tratamiento cegado hasta la evaluación preoperatoria de la EVa fue similar en ambos grupos (Pg 72.3 ± 3.8 min vs. PI 72.3 ± 5.0 min).

La puntuación de la EVa basal (al ingreso al hospital) mostró un promedio en toda la muestra de 4.6 ± 1.9 puntos, significativamente mayor en el grupo Pg (Pg 5.2 ± 2.1 puntos vs. PI 4.1 ± 1.6 puntos; $p = 0.0035$). Posteriormente, el puntaje general de la segunda aplicación de la EVa preoperatoria (70 minutos después de ingerir la cápsula) fue de 3.9 ± 2.1 puntos, significativamente menor en el grupo de Pg (Pg 3.2 ± 1.6 puntos vs. PI 4.6 ± 2.3 puntos; $p = 0.0006$).

Dado que los datos en esta variable mostraron inequidad de varianzas ($p = 0.0141$) o distribución anormal, se usó la prueba de Satterthwaite para calcular la diferencia y se comprobó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney ($p = 0.0011$). El grupo Pg mostró un cambio mayor entre las dos evaluaciones de EVa (Pg -2.0 puntos vs. PI 0.5 puntos) (Tabla 2).

Tras el análisis de los resultados se observaron diferencias significativas en la primera medición del grado de ansiedad, siendo mayor el nivel de ansiedad basal en el grupo de Pg, con una diferencia muestral de 1.12 puntos en la EVa, en términos de números absolutos (Tabla 3).

Discusión

A la fecha persiste la búsqueda del fármaco apropiado en la premedicación anestésica que disminuya los niveles de ansiedad preoperatoria, y cuya administración no requiera un monitoreo permanente por los efectos secundarios que comprometan la seguridad de los pacientes^{2,3}. Por otro lado, la insatisfacción posoperatoria en la cirugía plástica está directamente relacionada con mayores niveles de ansiedad¹⁹. Algunos autores han sugerido que la premedicación para tratar la ansiedad preoperatoria en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía plástica debería convertirse en una práctica sistemática, y que involucre apoyo psicológico y farmacológico^{20,21}.

La pregabalina por vía oral parece una buena candidata para tal fin, dado su perfil de seguridad farmacológica relativamente mayor en comparación con el de otros fármacos¹⁵. Modula la liberación de neurotransmisores excitatorios en neuronas hiperexcitadas, su

Tabla 2. Evaluaciones de la ansiedad en los grupos de intervención

Evaluación	Pregabalina (n = 50)	Placebo (n = 50)	p*
EVa basal en piso (puntos)	5.2 ± 2.1	4.1 ± 1.6	0.0035
EVa en preoperatorio (puntos)	3.2 ± 1.6	4.6 ± 2.3	0.0006

EVa: escala visual de ansiedad.

Se indica el promedio \pm desviación estándar.

* Prueba t de Student.

Tabla 3. Comparación de la ansiedad medida por EVa

	Grupo	Media	DT	U de Mann-Whitney	p
EVa en piso (ansiedad)	Placebo	4.06	1.646	802	0.02
	Pregabalina	5.18	2.077		
EVa preoperatorio (ansiedad)	Placebo	4.56	2.278	781	0.001
	Pregabalina	3.16	1.595		

DT: desviación típica; EVa: escala visual de ansiedad.

biodisponibilidad oral es del 90% e independiente de la dosis, su farmacocinética es lineal y predecible, la variabilidad entre personas es escasa, no se une a las proteínas plasmáticas y atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica¹⁵.

En la literatura se han estudiado diferentes dosis de pregabalina para otras indicaciones, como dolor neuropático y epilepsia, y la dosis inicial recomendada es de 150 mg/día dividida en dos a tres tomas, incrementando a 300 mg/día en el lapso de una semana, con una dosis máxima recomendada de 600 mg/día^{22,23}.

Para su uso en el tratamiento de la ansiedad preoperatoria, las dosis estudiadas van desde 75 hasta 300 mg, y de acuerdo a esto se ha observado una relación con mayores efectos secundarios a mayor dosis y una relación inversa con dosis menores²⁴. Como máxima evidencia se cuenta con algunos metaanálisis en los que se analiza la eficacia del uso de pregabalina en el tratamiento de la ansiedad preoperatoria^{25,26}.

White, et al.^{16,17} realizaron un estudio para valorar la eficacia de las distintas dosis de pregabalina (75 , 150 y 300 mg) como premedicación en la ansiedad preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía general electiva, así como para medir los niveles de sedación con cada dosis, y observaron un aumento significativo en el nivel de sedación a partir de 300 mg en pacientes ambulatorios tanto en el prequirúrgico como en el posquirúrgico, pero no lograron demostrar una

diferencia significativa en la reducción de la ansiedad en los diferentes grupos.

El hallazgo inconsistente con respecto a la habilidad de la pregabalina para reducir el nivel de ansiedad en el preoperatorio puede estar relacionado con una variedad de factores, entre ellos las escalas con que se evalúa la ansiedad y el tipo de procedimientos en los que la pregabalina ha sido estudiada. Cabe señalar que todos los estudios que anteriormente han demostrado que la pregabalina disminuye la ansiedad preoperatoria han sido en pacientes sometidos a cirugía general, ortopédica, ginecológica, neurológica y odontológica, pero no en cirugía plástica²⁷⁻³⁵. Los pacientes programados a cirugía plástica tienen altas expectativas por los resultados de la cirugía, así como niveles de ansiedad elevados³⁶. En nuestro estudio se utilizó la EVa, una escala que ha sido validada y es de las más utilizadas para este tipo de estudios³⁷, la cual nos permitió demostrar que el paciente estaba ansioso a su llegada al hospital y esto a su vez nos permitió evaluar el efecto ansiolítico de 75 mg de pregabalina. Encontramos que la evaluación basal del grado de ansiedad (EVa basal) fue mayor en el grupo Pg por 1 punto más que en el grupo Pl, lo que denotaba una aparente desventaja para el fármaco activo solo por el azar en la asignación del tratamiento; no obstante, la evaluación preoperatoria de la EVa (segunda medición) demostró que la balanza se inclinó a favor de la pregabalina con casi 1.5 puntos menos que en el grupo placebo. En ambas evaluaciones la diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa, dejando en claro que 70 minutos después de la premedicación se obtuvo una disminución del grado de ansiedad de aproximadamente 2 puntos de la escala con 75 mg de pregabalina, contra un leve aumento de 0,5 puntos en la EVa con el placebo en el mismo periodo.

Por otro lado, Cegin, et al.¹⁷ realizaron un estudio empleando dosis de 75, 150 y 300 mg, y un grupo control, para observar los efectos de la pregabalina administrándola a pacientes antes de realizarles un bloqueo infraclavicular con el fin de valorar la calidad del bloqueo, el dolor posoperatorio y la ansiólisis. Los autores emplearon la escala de sedación de Ramsay para evaluar la ansiedad y la sedación del paciente. Los valores de la escala de Ramsay de los grupos que fueron medicados con 150 y 300 mg de pregabalina fueron mayores en comparación con los otros grupos, y aunque la diferencia no fue significativa, una dosis de 150 mg de pregabalina proporcionó suficiente sedación para disminuir la saturación periférica de oxígeno y con ello la ansiedad, reportando un hallazgo inconsistente respecto a la dosis de 75 mg.

Sin embargo, nuestro estudio sugiere que una dosis única de 75 mg de pregabalina es eficaz para la reducción de la ansiedad preoperatoria, y al observar las características basales de nuestra población no se encontraron diferencias significativas entre grupos, con lo que resaltamos la fortaleza del estudio en cuanto a la distribución de dichas características de forma equitativa entre los grupos de intervención.

Nuestros resultados son consistentes con estos estudios en los que se demuestra y sugiere que la pregabalina es eficaz para el manejo de la ansiedad preoperatoria. Por otro lado, el reporte de efectos secundarios en nuestro estudio se limitó a sueño (somnolencia) y mareo: la pregabalina produjo somnolencia y mareo juntos en el 44% de los pacientes, somnolencia en el 16% y mareo en el 2%. La dosificación en una toma de 75 mg de pregabalina presentó una menor tasa de efectos que los reportados en la literatura, correspondientes al 22-38% para mareo y 11-25%^{37,38} para somnolencia. Además, no se reportaron diversos efectos adversos por el periodo de exposición tan breve, como sequedad de boca, visión borrosa, edema periférico, ganancia de peso u otros asociados con el tratamiento prolongado³⁹.

Conclusión

Por todo lo anterior proponemos que la ansiedad preoperatoria representa un síntoma que debe ser tratado con premedicación ansiolítica en todos los pacientes. Los resultados de este estudio son consistentes y proporcionan evidencia de que la pregabalina es segura y efectiva para el control de la ansiedad preoperatoria, y la dosis única de 75 mg parece cubrir esta necesidad.

Financiamiento

Los autores declaran no recibir ningún financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Wong EM, Chan SW, Chair SY. Effectiveness of an educational intervention on levels of pain, anxiety and self-efficacy for patients with musculoskeletal trauma. *J Adv Nurs*. 2010;66:1120-31.
- Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg*. 1991;73:190-8.
- Mackenzie JW. Daycase anaesthesia and anxiety. A study of anxiety profiles amongst patients attending a day bed unit. *Anaesthesia*. 1989;44:437-40.
- Carvalho B, Cohen SE, Lipman SS, Fuller A, Mathusamy AD, Macario A. Patient preferences for anesthesia outcomes associated with cesarean delivery. *Anesth Analg*. 2005;101:1182-7.
- Jawaid M, Mushtaq A, Mukhtar A, Khan Z. Preoperative anxiety before elective surgery. *Neurosciences (Riyadh)*. 2007;12:145-8.
- Chahraoui K, Danino A, Bénony H, Frachebois C, Clerc AS, Malka G. Anxiety and subjective quality of life preoperatively and 4 months after reduction mammoplasty. *J Psychosom Res*. 2006;61:801-6.
- Bradt J, Dileo C, Shim M. Music interventions for preoperative anxiety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6(6):CD006908.
- Valenzuela Millán J, Barrera Serrano JR, Ornelas Aguirre JM. Anxiety in preoperative anesthetic procedures. *Cir Cir*. 2010;78:147-51.
- Petot T, Bouscaren N, Maillard O, Huiart L, Boukerrou M, Reynaud D. Comparing the effects of self-selected music versus predetermined music on patient anxiety prior to gynaecological surgery: a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2019;20:20.
- Hsu CC, Chen WM, Chen SR, Tseng YT, Lin PC. Effectiveness of music listening in patients with total knee replacement during CPM rehabilitation. *Biol Res Nurs*. 2016;18:68-75.
- Kil HK, Kim WO, Chung WY, Kim GH, Seo H, Hong JY. Preoperative anxiety and pain sensitivity are independent predictors of propofol and sevoflurane requirements in general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2012;108:119-25.
- Amraoui J, Pouliquen C, Fraise J, Dubourdieu J, Rey Dit Guzer S, Leclerc G, et al. Effects of a hypnosis session before general anaesthesia on postoperative outcomes in patients who underwent minor breast cancer surgery: the HYPNOSEIN randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e181164.
- Shearer WM M. The evolution of premedication. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1960;32:554-62.
- Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3:274-87.
- Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. $\alpha_2\delta$ ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16:1263-77.
- White PF, Tufanogullari B, Taylor J, Klein K. The effect of pregabalin on preoperative anxiety and sedation levels: a dose-ranging study. *Anesth Analg*. 2009;108:1140-5.
- Cegin MB, Soyoral L, Yuzkat N, Baydi V, Goktas U. Pregabalin administered as an anxiolytic agent in ultrasound-guided infraclavicular block: a controlled, double-blind, dose-ranging trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20:568-74.
- Jeyaseelan L, Rao PS. Methods of determining sample sizes in clinical trials. *Indian Pediatr*. 1989;26:115-21.
- Honigman RJ, Jackson AC, Dowling NA. The PreFACE: a preoperative psychosocial screen for elective facial cosmetic surgery and cosmetic dentistry patients. *Ann Plast Surg*. 2011;66:16-23.
- Beer GM, Spicher I, Seifert B, Emanuel B, Kompatscher P, Meyer VE. Oral premedication for operations on the face under local anesthesia: a placebo-controlled double-blind trial. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:637-43.
- Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejafar M. Preoperative oral Passiflora incarnata reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg*. 2008;106:1728-32.
- Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche 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;48:1130-6.
- Mathiesen O, Jacobsen LS, Holm HE, Randall S, Adamiec-Malmstroem L, Graungaard BK, et al. Pregabalin and dexamethasone for postoperative pain control: a randomized controlled study in hip arthroplasty. *Br J Anaesth*. 2008;101:535-41.
- Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg*. 2012;115:428-42.
- Engelman E, Cateloy F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for post-operative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:927-43.
- Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011;106:454-62.
- Kumar KP, Kulkarni DK, Gurajala I, Gopinath R. Pregabalin versus tramadol for postoperative pain management in patients undergoing lumbar laminectomy: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *J Pain Res*. 2013;6:471-8.
- Kohli M, Murali T, Gupta R, Khan P, Bogra J. Optimization of subarachnoid block by oral pregabalin for hysterectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011;27:101-5.
- Ozgencil E, Yalcin S, Tuna H, Yorukoglu D, Kecik Y. Perioperative administration of gabapentin 1,200 mg day⁻¹ and pregabalin 300 mg day⁻¹ for pain following lumbar laminectomy and discectomy: a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Singapore Med J*. 2011;52:883-9.
- Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain*. 2008;134:106-12.
- Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesth Analg*. 2010;110:1180-5.
- Spreng UJ, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55:571-6.
- Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *J Psychopharmacol*. 2011;25:249-53.
- Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo- and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *J Psychopharmacol*. 2009;23:867-73.
- Rajappa GC, Vig S, Bevanaguddaiah Y, Anadaswamy TC. Efficacy of pregabalin as premedication for post-operative analgesia in vaginal hysterectomy. *Anesth Pain Med*. 2016;6:e34591.
- Demirtas Y, Ayhan S, Tulmac M, Findikcioglu F, Ozkose Z, Yalcin R, et al. Hemodynamic effects of perioperative stressor events during rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2005;115:620-6.
- Mishriky BM, Waldron NH, Habib AS. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2015;114:10-31.
- Finnerup NB, Jensen TS. Clinical use of pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007;3:885-91.
- Schjerning O, Pottegård A, Damkier P, Rosenzweig M, Nielsen J. Use of pregabalin — a nationwide pharmacoepidemiological drug utilization study with focus on abuse potential. *Pharmacopsychiatry*. 2016;49:155-61.