



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

USO DE LA PREGABALINA EN LA PREMEDICACION PREANESTÉSICA  
PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE FENTANIL EN EL  
TRANSOPERATORIO EN COLECISTECTOMIAS LAPAROSCOPICAS

## TESIS

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA LORENA SOMILLEDA ZAMUDIO

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARÍA GUADALUPE MADRIGAL HERNÁNDEZ

AGOSTO 2012



Instituto de Seguridad  
y Servicios Sociales  
de los Trabajadores  
del Estado



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESENTA

---

DRA. CLAUDIA LORENA SOMILLEDA ZAMUDIO  
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGÍA

ASESOR Y PRESIDENTE DE JURADO

---

DRA. MARÍA GUADALUPE MADRIGAL HERNÁNDEZ

SECRETARIO:

---

DRA. MARÍA EUGENIA RIVERO ÁLVAREZ

VOCAL:

---

DR. DAVID GONZÁLEZ BOBADILLA

VOCAL:

---

DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES BERNAL NETZAHUALCOYOTL

VOCAL:

---

DR. JESÚS MERCADO CASTILLO

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado bajo la Dirección de la Dra. María Guadalupe Madrigal Hernández.

# INDICE

I. Resumen .....	5
II. Abstract.....	8
1. Introducción.....	11
2. Antecedentes.....	12
3. Justificación .....	21
4. Hipótesis.....	21
5. Objetivos.....	21
5.1. Objetivo General .....	21
5.2. Objetivos Particulares .....	21
6. Material y Métodos.....	22
7. Resultados.....	31
8. Discusión .....	37
9. Conclusiones .....	39
10. Bibliografía.....	40
11. Anexos.....	44

## I.-RESUMEN

Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio y ciego, en donde el objetivo fundamental fue identificar sin con el uso de la pregabalina a diferentes dosis en la premedicación preanestésica se disminuyó el consumo de fentanil en el transoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Previa aprobación por el Comité de Ética del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, se incluyeron 54 pacientes con estado físico ASA I, II, con un rango de edad de 20 a 60 años, de ambos sexos previa valoración preanestésica y consentimiento informado en la consulta externa de anestesiología del mismo hospital.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes adultos sometidos a colecistectomía laparoscópica de manera programada, entre 20 y 60 años de edad, ambos sexos, estado físico ASA I, II.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con diagnóstico de colecistitis complicada, sometidos a colecistectomía laparoscópica convertida, pacientes con insuficiencia cardíaca, infarto agudo del miocardio, insuficiencia renal aguda o crónica descontrolada, insuficiencia hepática, con trastornos psiquiátricos, con consumo habitual de sedantes o drogas, antecedentes de asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria en tres grupos: Grupo 1 (P0) grupo control o placebo, Grupo 2 (P150) con pregabalina dosis de 150 mg y Grupo 3 (P300) con pregabalina dosis de 300 mg con 18 pacientes respectivamente.

A su ingreso a quirófano, todos los pacientes fueron monitorizados de manera no invasiva, presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), electrocardiograma en derivación II (EKG), saturación parcial de oxígeno (SpO2), fracción espirada de dióxido de carbono (EtCO2), índice bispectral (BIS) y tren de cuatro (TOF).

Se medicaron en el área de quirófano con midazolam intravenoso sin exceder una dosis de 50 µg/kg dosis única para efectos de ansiólisis. La inducción se inició con narcosis basal con fentanil 3 mg/kg en bolo, se utilizó vecuronio a dosis de 100 µg/kg como bloqueador neuromuscular para facilitar la intubación orotraqueal, la hipnosis se realizó con propofol a dosis de 2 mg/kg dosis única.

Ambos grupos se mantuvieron con ventilación mecánica, sevoflourano a 2 volúmenes % y oxígeno a una fracción inspirada del 100% y fentanil en dosis fraccionadas a requerimiento de acuerdo a la respuesta de las variables hemodinámicas (anestesia basada en analgesia), la extubación se llevó a cabo en presencia de ventilación espontánea y con presencia de reflejos protectores de la vía aérea.

El manejo del sevoflourano fue en base al BIS manteniendo cifras entre 40–60, la dosis subsecuente de vecuronio en base al TOF y la titulación de opiáceo en base a las constantes vitales. Se utilizaron medidas de prevención de náusea y vómito postoperatorio con inhibidores de H2 y procinético.

Se tomaron mediciones de las siguientes variables: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, diastólica, media, SpO2, EtCO2, BIS al ingreso a quirófano, al minuto de la laringoscopia, al minuto del neumoperitoneo, a los 30 minutos posterior al neumoperitoneo y al minuto posterior de la extubación, se llevaron a cabo mediciones de las siguientes escalas: Ramsay, Aldrete, Escala Visual Análoga previo al egreso de quirófano.

El análisis estadístico fue de la siguiente manera: Medición de las variables demográficas con pruebas de medidas de tendencia central, promedio, desviación estándar (DE).

Para las variables ordinales o nominales se obtuvieron las medianas, las diferencias se calcularon con análisis de varianza de una clasificación por rangos o prueba de Kruskal-Wallis.

Medición de los signos vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca, capnometría, índice biespectral, saturación de oxígeno, se calcularon medidas de tendencia central con promedio y desviación estándar, el cálculo de las diferencias con t de Student, para la medición relacionada se efectuó la T pareada, se consideró significativo el valor de  $p \leq 0.05$ .

Se encontró una diferencia significativa en cuanto a la disminución del consumo total de fentanil utilizado durante la cirugía con respecto a los grupos 2 y 3, presentando menor consumo para el grupo 3 y mayor consumo para el grupo 2.

Esto a su vez se ve reflejado en la tasa de mantenimiento de fentanil que se utilizó durante la cirugía, para el grupo 2 y 3 respectivamente, obteniendo una tasa menor significativa para el grupo 3 y una tasa de mantenimiento mayor para el grupo 2, el grupo 1 no mostró cambios significativos respecto al grupo 2.

Así mismo se encontró variación significativa respecto al descenso de la CAM (Capacidad Alveolar Mínima) del halogenado que se empleó durante la cirugía para el grupo 2 y para el grupo 3 en comparación con el grupo 1.

Nuestro estudio ha demostrado que la administración de una sola dosis preoperatoria oral de 300 mg de pregabalina es un método eficaz para reducir el dolor postoperatorio y el consumo de fentanil en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, con un mínimo de efectos adversos.

La pregabalina es un fármaco seguro que provoca efectos adversos casi siempre leves a moderados y tiene escasas interacciones farmacológicas, ya que no se une a las proteínas y su metabolismo es mínimo. Sus efectos adversos más frecuentes son los mareos y la somnolencia.

La pregabalina nos ofrece una herramienta para el alivio del dolor posoperatorio, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios. Si bien no reemplaza a los opioides, su empleo tiene un valor significativo y representa una alternativa para considerar. El empleo de los mismos no debe ser una medida extraña, sino por el contrario, ser parte del plan terapéutico diario en el manejo del dolor agudo postquirúrgico.



## II.-ABSTRACT

We conducted a controlled clinical trial, randomized, blinded, where the primary objective was to identify without the use of pregabalin different preanesthetic premedication dose is decreased consumption in the intraoperative fentanyl in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Upon approval by the Ethics Committee of the Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, included 54 patients with ASA physical status I, II, with an age range of 20-60 years, of both sexes preanesthetic evaluation prior and informed consent in the anesthesiology outpatient hospital.

Inclusion criteria were: Adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy on a schedule, between 20 and 60 years old, both sexes, ASA physical status I, II.

Exclusion criteria were patients with complicated cholecystitis, converted undergoing laparoscopic cholecystectomy, patients with heart failure, acute myocardial infarction, acute renal failure or uncontrolled chronic liver failure, psychiatric disorders, with regular use of sedatives or drugs, history of bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

Patients were randomly assigned into three groups: Group 1 (P0) or placebo control group, Group 2 (P150) with doses of 150 mg pregabalin and Group 3 (P300) with doses of 300 mg pregabalin 18 patients respectively.

On admission to the operating room, all patients were monitored noninvasively, noninvasive blood pressure (NIBP), heart rate (HR), respiratory rate (RR), lead II electrocardiogram (ECG), oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), fractional exhaled carbon dioxide (EtCO<sub>2</sub>), bispectral index (BIS) and train of four (TOF).

Were dosed in the operating room with intravenous midazolam without exceeding a dose of 50 mg / kg dose for anxiolysis effects. Induction was initiated with basal narcosis with fentanyl 3 mg / kg bolus vecuronium was used at a dose of 100 mg / kg for neuromuscular block to facilitate tracheal intubation, hypnosis was performed with propofol at a dose of 2 mg / kg single dose .

Both groups were maintained on mechanical ventilation with sevoflurane 2 vol% and inspired oxygen fraction of 100% and fentanyl in divided doses at the request according to the response of hemodynamic variables (based anesthesia analgesia), extubation was carried out in the presence of spontaneous ventilation and the presence of protective reflexes in the airway.

Management of sevoflurane was based on maintaining BIS figures 40-60, the subsequent dose of vecuronium based on TOF and opioid titration based on vital signs. Measures were used to prevent postoperative nausea and vomiting with H2 inhibitors and prokinetic.

Measurements were taken of the following variables: heart rate, systolic, diastolic, mean, SpO2, EtCO2, BIS admission to theater, to laryngoscopy minute, a minute of pneumoperitoneum, at 30 minutes after pneumoperitoneum and minutes after extubation, measurements were carried out in the following scales: Ramsay, Aldrete, visual analog scale operating room prior to discharge.

Statistical analysis was as follows: Measurement of demographic variables to test measures of central tendency, mean, standard deviation (SD). For ordinal or nominal variables were obtained medians, differences were calculated by analysis of variance ranking method or Kruskal-Wallis.

Measuring vital signs: blood pressure, heart rate, capnometry, bispectral index, oxygen saturation, were calculated measures of central tendency with means and standard deviations, the calculation of differences with Student t, related to the measurement was effected paired t, the value was considered significant at  $p \leq 0.05$ .

We found a significant difference in terms of reduction of the total consumption of fentanyl used during surgery with respect to groups 2 and 3, presenting lower for Group 3 and higher consumption for the group.

This in turn is reflected in the rate of maintenance of fentanyl which was used during surgery, for group 2 and 3 respectively, resulting in a significantly lower rate for Group 3 and a maintenance fee higher for group 2, the Group 1 showed no significant changes compared with group 2.

Also significant deviation was found to decrease the MAC of halogenated to use during surgery for group 2 and group 3 compared with group 1.

Our study has shown that administration of a single oral dose of 300 mg preoperative pregabalin is an effective method for reducing consumption and postoperative pain fentanyl in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy, with minimal adverse effects.

Pregabalin is a safe drug which causes side effects almost always mild to moderate and has little drug interactions, since it does not bind to proteins and metabolism is minimal. Its most common side effects are dizziness and drowsiness.

Pregabalin offers a tool for postoperative pain relief, reducing opioid use and its side effects. While not a substitute for opioids, their use has significant value and is an alternative to consider. The use of such a measure should not be strange, but on the contrary, be part of the treatment plan daily in acute postoperative pain management.

## 1.-INTRODUCCION

En los últimos años, la práctica de la anestesiología se ha ido fortaleciendo en los en relación al advenimiento de nuevos fármacos que cuentan con perfiles farmacocinéticos más predecibles; nuevas tecnologías y o dispositivos para su administración, sin embargo, la administración de opioides intravenosos es una práctica habitual y cotidiana en todos los quirófanos del mundo en diferentes escenarios clínicos.

Esto no significa que aún en estos días, la administración de opioides, se haga de una manera racional, objetiva y que permita titular la dosificación para alcanzar el efecto clínico minimizando los riesgos de efectos colaterales, ya que tradicionalmente se administra por mg/kg y casi siempre en bolos intravenosos intermitentes.

Por tanto, es de suma importancia remarcar que con el uso de la premedicación preanestésica se puede obtener un gran beneficio hacia el paciente, ya que de esta forma se reduce el nivel de ansiedad, control del dolor pre y postoperatorio, además de permitir una inducción y recuperación anestésica suave y segura, así como establecer un equilibrio en las constantes vitales del paciente durante la anestesia general, y a su vez disminuye la dosis requeridas de medicamentos anestésicos y la presencia de efectos adversos.

Gracias a esto surge la idea de realizar un ensayo clínico controlado, aleatorio y ciego, cuyo objetivo fue identificar si con el uso de la pregabalina en la premedicación preanestésica se disminuye el consumo de fentanil en el transoperatorio de colecistectomías laparoscópicas, dado que se ha observado que a mayor consumo de fentanil en el perioperatorio se presentan efectos adversos tales como depresión respiratoria, sedación, y en el postoperatorio náusea y vómito cobrando singular importancia.

## 2. ANTECEDENTES

En la práctica de la Anestesiología, la administración de analgésicos opioides son por excelencia uno de los pilares en la práctica clínica cotidiana, independientemente de la o las vías de administración acorde a la farmacología del opioide, del escenario clínico y del tipo de hospital que se trate; el objetivo fundamental es proveer un estado de anestesia adecuado, donde la analgesia es la base del procedimiento anestésico.

La evolución de la Anestesiología Moderna, se ha ido fortaleciendo en los últimos años en relación al advenimiento de nuevos fármacos que cuentan con perfiles farmacocinéticos más predecibles; nuevas tecnologías y o dispositivos para su administración, nuevos métodos de monitoreo del estado anestésico, y nuevos sistemas organizacionales en los hospitales; sin embargo, la administración de opioides intravenosos es una práctica habitual y cotidiana en todos los quirófanos del mundo en diferentes escenarios clínicos(1).

Esto no significa que aún en estos días, la administración de opioides, se haga de una manera racional, objetiva y que permita titular la dosificación para alcanzar el efecto clínico minimizando los riesgos de efectos colaterales, ya que tradicionalmente se administra por mcg/kg y casi siempre en bolos intravenosos intermitentes.

En relación a la farmacología de los agentes opioides, los estudios clínicos consideran que su administración es de utilidad en todos los escenarios donde el paciente debe recibir tratamiento médico, diagnóstico y quirúrgico; siempre como componente analgésico independiente; esto implica que dentro del manejo transoperatorio, la coadministración de otros fármacos induce los otros componentes del estado anestésico adecuado, que se requiere para ofrecer calidad y seguridad en el manejo perioperatorio.

El conocimiento de las ventanas terapéuticas basadas en la potencia y eficacia de cada uno de los fármacos que se titulan durante un acto anestésico, permite que el médico anestesiólogo pueda determinar y/o predecir en qué momento se pueden llevar a cabo acciones tales como inducción anestésica, pérdida de la conciencia, estimulación tetánica, laringoscopia, intubación orotraqueal, incisión en piel, incisión en peritoneo,

colocación de separadores automáticos, manipulación de cavidades, etc., de acuerdo a la manera de como se movilizan los agentes anestésicos en los diversos receptores específicos y en función del comportamiento farmacocinético de la combinación de varios fármacos, permite comprender el término de predictibilidad de la respuesta clínica(2).

Durante el acto anestésico siempre se llevan a cabo combinaciones de diversos fármacos que permiten de alguna manera atenuar la respuesta neuroendocrina para cada escenario clínico, de tal manera que el razonamiento de las interacciones farmacocinéticas se basa en el conocimiento de la sinergia y aditividad entre drogas anestésicas e incluso la polifarmacia que algunos pacientes requieren como tratamiento al existir comorbilidades.

El control del dolor es una de las prioridades del personal de Anestesiología, por tal razón la asociación y/o combinación de diversas técnicas anestésicas, tales como sedación consciente, anestesia local y sedación, técnicas tronculares y sedación, técnicas locorreregionales y sedación e incluso la anestesia general, sea ésta balanceada y/o intravenosa, dependen de la administración racional de la combinación de fármacos para alcanzar un efecto clínico multimodal, eficaz, seguro, profundo y reversible(3).

### **Opioides**

Los opioides actúan a través de los receptores mu (MOR), delta (DOR) y kappa (KOR); fentanil es agonista mu, este tipo de receptores se encuentran principalmente en la sustancia gris periacueductal, núcleo trigeminal, núcleo caudado, geniculado, tálamo y cordón espinal. La activación de este tipo de receptores a través de segundos mensajeros que activan señalizaciones intracelulares, produciendo bloqueo de la transmisión sináptica, estabilización de membranas al ocasionar hiperpolarización neuronal, generando efectos tales como: analgesia mediada principalmente por los receptores mu (MOR), que también son responsables de los efectos de depresión respiratoria, náusea, miosis y disminución de la motilidad gastrointestinal, euforia y dependencia física.

El receptor kappa (KOR) media en cierta medida analgesia, así como disforia y efectos simpaticomiméticos.

Los analgésicos opioides, ya sea natural o sintético, pueden clasificarse de acuerdo a su potencia en opioides para dolor leve a moderado o dolor severo y por su acción agonista, antagonista o mixtos (4).

## **Fentanil**

Es el opioide sintético más empleado en México en todo tipo de procedimientos ya que su titulación tiene gran versatilidad en relación a diferentes vías de administración, sin embargo su perfil farmacocinético no es el más indicado para perfusión continua intravenosa, por el amplio contexto sensitivo de vida media que posee(5).

Sintetizado por Paul Jansen, e introducido a la práctica clínica por Joris de Castro, pertenece a la familia de las 4 anilino piperidinas, es 80 a 100 veces más potente que la morfina, se une fuertemente a la  $\alpha_1$  glicoproteína ácida, por su alta liposolubilidad a pH fisiológico, se distribuye ampliamente en órganos y tejidos, alcanzando altas concentraciones en órganos bien perfundidos después de su administración intravenosa. Se metaboliza principalmente por N dealquilación a norfentanyl. Para fines prácticos se considera que su aclaramiento es hepático, pudiendo estar entre 0.3 L/min hasta 1.2 L/min, teniendo presente siempre las influencias perioperatorias e individuales según el estado físico del paciente (6).

## **Efectos adversos**

Una adecuada analgesia puede verse interrumpida por la aparición de efectos adversos, motivo por el cual muchas veces se utilizan limitadamente los analgésicos opioides, sin duda uno de los efectos más temidos es la depresión respiratoria y la sedación, sin embargo la náusea y el vómito pueden aparecer en el postoperatorio, cobrando singular importancia.

Es bien conocido que aproximadamente el 20% de los pacientes tratados con opiáceos presenta náusea y vómito, causado por activación de receptores localizados en el área postrema del cuarto ventrículo, es por esto que la medicación con antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub> resulta ser eficaz para el tratamiento o profilaxis de este tipo de evento. La depresión respiratoria está directamente relacionada con la concentración, en el caso del fentanil a concentraciones mayores de 3 a 5 ng/mL puede esperarse una depresión respiratoria evidente.

Debe tenerse especial consideración en el paciente anciano, ya que ocurren cambios farmacocinéticos, los cuales incluyen reducción de la masa hepática, en aproximadamente un 40% con respecto a su valor máximo, además de la disminución de su flujo sanguíneo total, aunado a la malnutrición que puede prevalecer en nuestro medio y que condicionará disminución en la producción de proteínas plasmáticas.

La concentración de la  $\alpha_1$  glicoproteína ácida se ve alterada ante la presencia de infecciones virales, procesos inflamatorios y neoplásicos, produciendo aumento de ésta, lo que se traduce en una mayor necesidad de opiáceos (7).

Se debe tener un estricto control postoperatorio, puesto que el paciente puede despertar lúcido, estimulado por manipulaciones o voces al final de la anestesia, pero puede deprimir su función respiratoria por efecto de las concentraciones residuales una vez que haya cesado la estimulación, en relación a dosis total administrada en función de tiempo y tomando en consideración la posible concentración en sitio efector y plasma al terminar el procedimiento quirúrgico, diagnóstico y/o terapéutico.

Los opioides se emplean con el objetivo de ofrecer analgesia profunda, de inducción suave, potente acorde al estímulo quirúrgico en función del tiempo, efecto predecible en relación a concentraciones en plasma y sitio efector; así como minimizar mediante analgesia multimodal los riesgos de efectos adversos; tales como náusea, vómito, tórax leñoso, retención urinaria y dolor postoperatorio e hiperalgesia inducida por opioides; al ser administrados en dosis única y/o perfusión continua, por lo que generalmente se administran en conjunto con hipnóticos, benzodiazepinas, agentes inhalados, relajantes neuromusculares y coadyuvantes.

Las opciones terapéuticas clásicas para los pacientes con dolor perioperatorio incluyen el empleo de opioides, inhibidores de la ciclooxigenasa y anestésicos locales. Si bien estos fármacos suelen ser eficaces, su administración se asocia con efectos adversos molestos y en algunos casos, potencialmente mortales.

Durante la última década se estudió la aplicación de técnicas de analgesia multimodal destinadas a reducir los efectos adversos. El término analgesia multimodal refleja la presencia de dos o más modalidades analgésicas; estas terapias involucran



antinflamatorios no esteroides, opioides, acetaminofén, bloqueos neuroaxiales / periféricos y anticonvulsivantes.

Aunque utilizadas desde hace más de una década para el manejo de diversas condiciones dolorosas crónicas, neuropáticas en naturaleza (8), los gabapentoides (gabapentina y pregabalina) forman parte de esas nuevas familias de fármacos que se han unido en los últimos años a las clásicas terapias perioperatorias, brindando al clínico una herramienta más desde el punto de vista de analgesia multimodal.

### **Características de la Pregabalina, Mecanismos de acción y fundamentos para su uso**

El compuesto gabapentina, fue aprobado inicialmente como antiespasmódico por su similitud estructural con el baclofen, pero con pocos resultados; pasando luego a ser parte de los anticonvulsivantes de nueva generación y por último un nuevo analgésico. La pregabalina puede ser considerada como un sucesor de la gabapentina al menos en términos de su perfil terapéutico.

Estructuralmente son vistos como análogos del neurotransmisor GABA A (ácido gaba amino butírico) mimificando sus efectos, pero es interesante que ni la gabapentina ni la pregabalina se unen a los receptores gabaérgicos GABA A o al GABA B, ni tienen un mecanismo de acción similar al del neurotransmisor; además los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no son revertidos con la administración de antagonistas de los receptores GABA A/ GABA B (9).

En cambio, se uniría a la subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio dependientes del voltaje de tipo N presinápticos, cuya densidad es elevada en el asta dorsal de la médula espinal.

Dado que la pregabalina es hidrófila, no puede atravesar las membranas celulares y para hacerlo requiere el sistema de transporte de L-aminoácidos.

Se desconoce el mecanismo exacto de acción de la pregabalina. Como ya se mencionó, se une a los canales del calcio de tipo N presinápticos, esto no induce la afectación del sistema cardiovascular. La subunidad alfa-2-delta del canal del calcio se encuentra en concentraciones elevadas en caso de hipersensibilidad asociada con el

dolor. La unión de la pregabalina a dicha subunidad disminuye el influjo de calcio inducido por la despolarización de las terminaciones nerviosas e inhibe la liberación de glutamato, sustancia P y otros neurotransmisores, lo que determinaría su actividad analgésica. La unión a la subunidad alfa-2-delta también generaría un efecto ansiolítico potencialmente útil para disminuir la ansiedad prequirúrgica. Se informó que la administración de 300 mg a pacientes que recibirán cirugía ortopédica menor disminuye la ansiedad prequirúrgica y la necesidad de opiáceos luego de la anestesia. Entre los efectos adversos se incluyen los mareos, la sedación y la visión borrosa, posiblemente vinculados a la densidad elevada de la subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio en el cerebelo.

La pregabalina tiene una farmacocinética lineal y por tanto no se altera su absorción con el incremento de la dosis, en este sentido su biodisponibilidad puede llegar a ser superior al 90% en individuos sanos. Luego de su administración oral, es captada por los L-transportadores intestinales y alcanza su pico plasmático en 1 hora. La vida media de eliminación es de 6.3 horas y la concentración en estado estacionario tiene lugar después de 24 a 48 horas de tratamiento. No se metaboliza en el hígado ni afecta la actividad de las enzimas del sistema citocromo P450. Tampoco se une a las proteínas plasmáticas y se excreta sin modificaciones por vía urinaria. Por lo tanto, los pacientes con insuficiencia renal requieren una disminución de la dosis. No se observaron interacciones farmacológicas significativas hasta el momento. En comparación con la gabapentina, la pregabalina es más fácil de prescribir en casos de dolor agudo. Esto se debe a su perfil farmacocinético.

La eficacia de la pregabalina en pacientes con dolor fue evaluada en diferentes estudios. De acuerdo con los resultados de una revisión sistemática sobre el empleo de pregabalina y gabapentina en pacientes con dolor agudo posquirúrgico, la pregabalina mejora la analgesia y permite disminuir la dosis de opiáceos. Sin embargo, una revisión en la base de datos Cochrane sugirió que no existen datos que apoyen su uso en pacientes con dolor agudo. En caso de cirugía odontológica, la administración de 300 mg de pregabalina resultó más eficaz para controlar el dolor que 400 mg de ibuprofeno. Si bien el fármaco provocó un aumento del nivel de sedación, mareos y vómitos, no se observaron eventos adversos graves.

Se ha demostrado la eficacia de este compuesto en el dolor neuropático y en las lesiones incisionales, inflamatorias o inducidas por formalina. La PGB tiene también efectos ansiolíticos y moduladores sobre el sueño. Según los resultados de 10 estudios con más de 9 000 pacientes, la *European Commission* aprobó la PGB en julio de 2004 para el tratamiento del dolor neuropático periférico y como terapia adyuvante para las convulsiones parciales, y en marzo de 2006 para la terapia del trastorno por ansiedad generalizado. La *Food and Drug Administration* de EE.UU., en diciembre de 2004 aprobó esta droga para el tratamiento del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética (ND) y la neuralgia posherpética (NPH), y en 2005 como tratamiento adyuvante de las convulsiones parciales en los adultos. En esta reseña se analizó el mecanismo de acción, las dosis y vías de administración, la farmacocinética, los efectos adversos y las indicaciones para el uso de PGB (10).

Se han publicado a la fecha diferentes estudios prospectivos aleatorizados y controlados, donde se evaluó el empleo de pregabalina como parte de un esquema de analgesia multimodal, en múltiples escenarios clínicos de forma pre-operatoria, postoperatoria, de forma aislada o en conjunción con otros agentes. En general, el fármaco permitió disminuir la dosis de opioides y resultó más útil en los pacientes sometidos a procedimientos que involucran el daño de nervios periféricos. Además, disminuyó el dolor después de 3 a 6 meses de la cirugía (11).

El número de ensayos clínicos a la fecha prospectivos aleatorizados publicados en revistas indexadas, que evalúen el papel de la pregabalina en el escenario de dolor postoperatorio es muy limitado, pero los resultados encontrados son prometedores en términos de alivio del dolor, consumo de opioides y efectos secundarios al uso de estos (12, 13). La dosis empleada en los mencionados estudios osciló entre 50 y 300 mg.

La pregabalina también resultó útil para disminuir la necesidad de tratamiento posquirúrgico con opioides en pacientes sometidos a discectomía lumbar debido a la presencia de hernia de disco que presentaron síntomas radiculares. Después de 3 meses, la intensidad del dolor, la calidad de vida y el desempeño laboral de los pacientes tratados con pregabalina también reflejaron los beneficios del fármaco (14).

La pregabalina es un fármaco seguro que provoca efectos adversos casi siempre leves a moderados y tiene escasas interacciones farmacológicas, ya que no se une a las proteínas y su metabolismo es mínimo. Sus efectos adversos más frecuentes son los mareos, la somnolencia y el edema periférico. También pueden observarse trastornos visuales, ataxia, confusión mental y aumento ponderal. En casos graves, los pacientes pueden presentar angioedema, compromiso respiratorio, hipersensibilidad e ideación o conductas suicidas. La administración simultánea de pregabalina con etanol, benzodiazepinas y opioides puede afectar el funcionamiento motor y cognitivo. Se le considera una droga de clase C para su uso durante el embarazo. Se recomienda precaución al emplearla en ancianos, quienes pueden presentar una mayor frecuencia de efectos adversos. En caso de insuficiencia renal, la dosis debe disminuirse. El potencial de abuso de la pregabalina es bajo.

La dosis máxima recomendada de PGB para la Neuropatía Diabética es de 100 mg 3 veces por día (300 mg/día), con una dosis inicial de 50 mg 3 veces por día (150 mg/día). La dosis debe ajustarse en los pacientes con disminución de la función renal, debido a que la droga se elimina principalmente por esta vía. No se demostraron beneficios adicionales con las dosis de 600 mg/día, pero la tolerabilidad es inferior. Por ello, debido a los efectos adversos dependientes de la dosis, no se recomiendan dosis superiores a los 300 mg/día para el tratamiento de la ND. En la Neuralgia Pos Herpética, la dosis inicial es de 75 mg 2 veces por día o 50 mg 3 veces por día (150 mg/día) y puede aumentarse a 300 mg/día. No se estudió el cambio de medicación de gabapentín a PGB. El gabapentín debe interrumpirse por al menos 1 semana antes de comenzar la terapia con PGB a una dosis de 150 mg/día. No hay contraindicación para la adición de PGB al tratamiento con gabapentín, pero los efectos adversos pueden ser aditivos (15, 16). Una sola dosis preoperatoria oral de 150 mg de pregabalina es un método eficaz para reducir el dolor postoperatorio y el consumo de fentanil en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica (11).

En humanos los primeros estudios de fase 1 y 2 revelaron que dosis únicas de 1200 mg de gabapentina o 300 mg de pregabalina previos a la cirugía, tienen efectos analgésicos al estímulo nociceptivo sobre tejido previamente inflamado (14).

La pregabalina es un fármaco adecuado para el tratamiento de los pacientes con dolor posquirúrgico que permite disminuir el empleo de opioides y el riesgo de dolor crónico. Cabe destacar que la pregabalina tiene un mejor perfil farmacocinético que la gabapentina y sería más eficaz durante el período perioperatorio. Se requiere mayor información sobre el momento, la dosis y la duración del tratamiento. En cuanto al tratamiento de los pacientes con dolor agudo posquirúrgico, la introducción de pregabalina al plan terapéutico es una práctica adecuada. Si bien no reemplaza a los opiáceos, su empleo tiene un valor significativo y representa una alternativa para considerar (18).

### 3. JUSTIFICACION

Debido al poco conocimiento que se tiene sobre el uso de la pregabalina cuando se administra en la premedicación preanestésica y aunado al alto costo de los opioides, los cuales se utilizan recurrentemente en el periodo transanestésico, se pretende promover el uso de la pregabalina en la premedicación preoperatoria del paciente para aprovechar sus ventajas las cuales son que el paciente llegue a la cirugía con analgesia anticipada y de esta forma reducir el consumo de fentanil durante su cirugía y en consecuencia sus efectos adversos en el postoperatorio.

### 4. HIPOTESIS

El uso de la pregabalina en la premedicación preanestésica disminuirá el consumo de fentanil en el transoperatorio en los pacientes operados de colecistectomía laparoscópica.

### 5. OBJETIVOS

#### 5.1. OBJETIVO GENERAL:

Identificar si con el uso de pregabalina en la premedicación preanestésica se disminuye el consumo de fentanil en el transoperatorio en colecistectomías laparoscópicas.

#### 5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

- a) Utilizar pregabalina en dos grupos de pacientes con dosis diferentes para reducir el consumo de fentanil durante la cirugía de colecistectomía laparoscópica.
- b) Observar a un grupo de pacientes al cual no se le aplicara la pregabalina en la premedicación, tomándolo como referencia en la cantidad de fentanil utilizado durante la cirugía de colecistectomía laparoscópica.

- c) Comparar la cantidad de fentanil utilizado durante la cirugía de colecistectomía laparoscópica entre los diferentes grupos del estudio.
- d) Determinar en qué grupo se redujo mas significativamente la utilización de fentanil durante la cirugía de colecistectomía laparoscópica.

## 6. MATERIAL Y METODOS

### 6.1. TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado.

Características del estudio:

Experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo, analítico, ciego.

### 6.2. UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

El estudio fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ubicado en México Distrito Federal, en la unidad quirúrgica, en la unidad de recuperación de operaciones y en el área para encamados de cirugía.

### 6.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

#### 6.3.1.-CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de ambos sexos

Edad de entre 20 a 60 años

Índice de masa corporal <35

Pacientes ASA I/II

Sometidos a Anestesia General Balanceada

Procedimiento quirúrgico de tipo Electivo de colecistectomía laparoscópica

Paciente que acepten el procedimiento mediante el consentimiento informado

### 6.3.2.-CRITERIOS DE NO INCLUSION

Tratamiento crónico del dolor.  
Enfermedad neurológica o psiquiátrica.  
Tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos o anticonvulsivos.  
Tratamiento con agonistas alfa-2.  
Alérgicos a medicamentos utilizados en el estudio.  
Abuso de alcohol o drogas.  
Trastornos de la coagulación o con tratamiento anticoagulante.  
Cáncer de cualquier origen.  
Neuropatías periféricas.  
Diabéticos, con falla hepática o renal.  
Embarazo.  
Lactancia

### 6.3.2.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Menor de 20 años y mayores de 60 años  
Ayuno menor de 8hrs  
Pacientes ASA III o mayor  
Pacientes embarazadas  
Índice de masa corporal >35  
Enfermedad hipertensiva o cardiaca descontrolada  
Pacientes que no acepten el procedimiento anestésico o consentimiento informado  
Evaluación clínica predictiva de vía aérea difícil  
Paciente con tratamiento previo para el dolor con pregabalina  
Pacientes que presenten efectos adversos al medicamento.



#### 6.3.4.-CRITERIOS DE ELIMINACION

Procedimientos quirúrgicos de urgencia

Procedimientos quirúrgicos que se tengan que convertir en colecistectomías abiertas

Procedimientos quirúrgicos que presentan sangrado mayor al permisible

Tiempo quirúrgico mayor a 2 horas

Pacientes no adscritos a esta unidad

Pacientes en los que se dificulte su ventilación sin tener predictores positivos de vía aérea difícil en la evaluación preoperatoria.

#### 6.4. VARIABLES.

##### 6.4.1.-VARIABLES INDEPENDIENTES

Tipo de tratamiento asignado a cada grupo:

Categoría: Cualitativa, nominal

Unidades:

Administración de pregabalina 150 mg

Administración de pregabalina 300 mg

Administración de placebo

##### 6.4.2.-VARIABLES DEPENDIENTES

Evaluación y registro de las constantes vitales (Tensión Arterial, Frecuencia Cardiaca, Frecuencia respiratoria, BIS)

Categoría: Cuantitativa, discreta

Unidades: mmHg y minutos

Evaluación subjetiva del dolor por medio de Escala Visual Análoga (EVA) previo al egreso de quirófano

Categoría: Cualitativa, ordinal

Unidades: nivel de percepción de 0 sin dolor a 10 máximo dolor

Grado de sedación con la escala de Ramsay

Categoría: Cualitativa ordinal

Unidades: de 1 (ansioso y agitado) a 6 (ninguna respuesta)

Valoración de la actividad muscular, respiración, circulación, conciencia y coloración con la escala de Aldrete previo al egreso de quirófano

Categoría: Cualitativa ordinal

Unidades: 0 al 10

Total de Fentanil utilizado durante la cirugía

Categoría: Cuantitativa continua

Unidades: mcg

Tasa de mantenimiento de Fentanil

Categoría: Cuantitativa continua

Unidades: mcg/kg/hr

Consumo de analgésicos de rescate en UCPA

Categoría: Cualitativa, nominal

Unidades: Si o no requirió

Efectos adversos

Categoría: Cualitativa, nominal

Unidades: Si o no presento

Edad

Categoría: Cuantitativa, continua

Unidades: años

Peso

Categoría: Cuantitativa, continua

Unidades: kilogramos

Tiempo quirúrgico

Categoría: Cuantitativa, continua

Unidades: horas, minutos

## 6.5. TAMAÑO DE MUESTRA.

Tipo de Muestra:

Población adscrita al Hospital General “Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez” programada para cirugía de Colectectomía laparoscópica.

Tamaño de la muestra:

$$n = Z^2 \cdot q / E^2 \cdot p$$

n= Tamaño de la muestra

Z= nivel de confianza

P y q= variabilidad del fenómeno

N= tamaño de la población

E= precisión del error

Nivel de confianza 95% y un porcentaje de error 5%

$$n = .952 \times 0.5 / 0.05^2 \times 0.5 = 0.45125 / 0.0025$$

$$= 3.61 \times 160 = 577.6 / 12 = 48.1$$

16 para cada grupo + 2 = 18 por cada grupo de estudio

Total de 54

## 6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico fue de la siguiente manera:

Medición de variables numéricas (media, desviación estándar, e intervalo de confianza).

Las diferencias entre grupos se calcularon con análisis de varianza de una clasificación por rangos o prueba de Kurskal Wallis,  $p < 0.05$  como significativa.

Para las variables nominales se obtuvieron las medianas, intervalo de confianza, frecuencias y porcentajes.

## 6.7. DESCRPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.

El estudio fue realizado en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en la unidad quirúrgica, en la unidad de recuperación de operaciones y en el área para encamados de cirugía.

A los pacientes programados para colecistectomía laparoscópica se les realizó la noche previa al procedimiento historia clínica donde fueron aplicados los criterios de selección para el estudio. A los pacientes seleccionados se les determinó edad y peso.

Se asignaron los pacientes a cada grupo de manera aleatoria con una probabilidad de selección para el grupo de 1 (P0) grupo control o sin pregabalina del 50 % (números aleatorios del 000 al 499), una probabilidad de selección para el grupo 2 (P150) pregabalina dosis de 150 mg del 25 % (números aleatorios del 500 al 749) y una probabilidad de selección para el grupo 3 (P300) pregabalina dosis de 300 mg del 25 % (números aleatorios del 750 al 999).

Mediante método ciego los grupos de estudio fueron manejados de la siguiente forma:

Al grupo 1 (PO) Grupo control o sin pregabalina, se le administro 1 hora antes del procedimiento quirúrgico una cápsula de características similares a la cápsula de pregabalina con contenido inerte vía oral (VO), con 5 mililitros (ml) de agua simple.

Al grupo 2 (P150), se le administro 1 hora antes del procedimiento quirúrgico una sola dosis de pregabalina 150 miligramos (mg) vía oral (VO); con 5 mililitros (ml) de agua simple.

Al grupo 3 (P300), se le administro pregabalina 300 miligramos (mg) vía oral (VO) de la forma descrita para el grupo 2

#### Medidas de seguridad:

Siguiendo con los lineamientos descritos en el Manual de Procedimientos de Enfermería del H.G. Fernando Quiroz Gutiérrez previa asepsia y antisepsia de la piel se canalizó al paciente una vía venosa periférica con catéter de calibre 20 o mayor con una solución salina al 0.9% de 1000 mililitros para mantener vena permeable.

Se mantuvo vigilancia sobre los sujetos de estudio inmediatamente después de administrar el primer medicamento, se monitorizó el estado de sedación por medio de la valoración de Ramsay (valoración del 1 al 6 siendo la mayor profundidad sedativa el valor 6) previo al procedimiento quirúrgico. De ser necesario se administraría suplemento de oxígeno al 100% por puntas nasales durante el monitoreo. Se vigiló la presencia de efectos adversos antes de la cirugía.

La pregabalina se aplicó vía oral con mínima cantidad de agua, con lo que se esperaba un residuo menor a 25 ml de contenido gástrico lo cual no alteraría el estado de ayuno del paciente.

Todas las reacciones adversas significativas, particularmente reacciones alarmante que pudieran ocurrir durante el estudio tengan o no alguna relación con la administración del medicamento se planeo fueran inmediatamente notificadas al comité de investigación y ética del Hospital Fernando Quiroz Gutiérrez de ISSSTE.

#### Medidas de rescate:

En caso de sedación profunda se procedería en su caso a monitorear el estado de ventilación pulmonar del paciente y en su caso se instalaría ventilación asistida con equipo portátil Bain. En caso de náuseas y vómito se administraría una dosis de 4 mg de ondansetrón IV. En caso de reacción alérgica a alguno de los productos administrados se planeó la aplicación de tratamiento de acuerdo a la severidad: difenhidramina (1 mg/Kg

dosis única IV), hidrocortisona (200 mg IV dosis única), adrenalina 500 microgramos (mcg) vía subcutánea dosis única y en su caso infusión continua de adrenalina a razón de 0.01 mcg/kg/minuto diluida en una solución glucosada al 5%, y soluciones expansoras de volumen (en su caso una carga de 500 ml de Haemacel hasta 2 cargas consecutivas).

El procedimiento anestésico fue de la siguiente forma:

A su ingreso a quirófano, todos los pacientes fueron monitorizados de manera no invasiva, presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), electrocardiograma en derivación II (EKG), saturación parcial de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), fracción espirada de dióxido de carbono (EtCO<sub>2</sub>), índice biespectral (BIS) y tren de cuatro (TOF).

Se medicaron en el área de quirófano con midazolam intravenoso sin exceder una dosis de 50 µg/kg para efectos de ansiólisis.

La inducción se inició con fentanil una dosis de 3 µg/kg de peso ideal en bolo; la hipnosis se realizó con propofol a 2 mg/kg en bolo dosis única y vecuronio 100 mcg/kg en bolo dosis única, como bloqueador neuromuscular para facilitar la intubación orotraqueal.

Se mantuvieron con ventilación mecánica por volumen, el mantenimiento se llevo a cabo con sevoflourano a 2 volúmenes % y oxígeno a una fracción inspirada del 100% y fentanil en dosis fraccionadas a requerimiento de acuerdo a la respuesta de las variables hemodinámicas (anestesia basada en analgesia), la extubación se llevó a cabo en presencia de ventilación espontánea y con presencia de reflejos protectores de la vía aérea.

El manejo del sevoflourano fue en base al BIS manteniendo cifras entre 40–60, la dosis subsecuente de vecuronio en base al TOF y la titulación de opiáceo en base a las constantes vitales.

Se utilizó analgesia con AINES (antiinflamatorios no esteroideos), así mismo se utilizaron medidas de prevención de náusea y vómito postoperatorio con inhibidores de H<sub>2</sub> y procinético.

Se tomaron mediciones de las siguientes variables: frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica, diastólica, media, SpO<sub>2</sub>, EtCO<sub>2</sub>, BIS al ingreso a quirófano, al minuto de

la laringoscopia, al minuto del neumoperitoneo, a los 30 minutos posterior al neumoperitoneo y al minuto posterior de la extubación, se llevaron a cabo mediciones de las siguientes escalas: Ramsay, Aldrete, Escala Visual Análoga previo al egreso de quirófano.

Se consideró como criterio de rescate analgésico cuando el paciente refiriera dolor en el posoperatorio inmediato, y el valor del EVA fuera mayor de 4.

El rescate analgésico se basó en los criterios de manejo de acuerdo a la escalera de tratamiento del dolor propuesto por la Organización Mundial de la Salud (OMS), utilizando de inicio un AINE (diclofenaco a dosis de 75 mg IV dosis única) y en forma consecutiva, un opioide débil si así fuera el caso.

### Consideraciones éticas

El riesgo fue mayor al mínimo (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Art. 17)

El presente estudio se realizó con estricto cumplimiento a las Buenas Prácticas Clínicas y a los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki y enmiendas, así como los establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y fueron sometidos a la evaluación y autorización por las comisiones de Investigación y ética del hospital

## 7. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 54 pacientes de los cuales 18 se premedicaron con placebo (grupo 1), 18 recibieron pregabalina dosis de 150 mg (grupo 2) y 18 con pregabalina dosis de 300mg (grupo 3).

Del total de la muestra de estudio se calculo que el 72.22 % son pacientes de sexo femenino y el 27.78% son pacientes de sexo masculino.

Se obtuvo un promedio de edad de 45.61 ( $\pm 7.67$ ) años y un promedio de peso de 68.22 ( $\pm 7.21$ ) kilogramos.

Del total de la muestra de estudio se calculo que el 72.22 % (39) son pacientes de sexo femenino y el 27.78% (15) son pacientes de sexo masculino.

Comparando los tres grupos en cuanto a edad, peso y tiempo quirúrgico no se encontraron diferencias significativas entre ellos (Cuadro 1).

**CUADRO 1.- VARIABLES NUMERICAS POR GRUPOS**

	PLACEBO	PREGABALINA 150 MG	PREGABALINA 300MG	P(KW')
EDAD EN AÑOS (media)	44.83	44.5	47.5	0.001
ST*	$\pm 7.51$	$\pm 7.93$	$\pm 7.64$	
IC**	29.81-59.85	28.64-60.36	32.22-62.78	
PESO EN KILOGRAMOS (media)	68.44	68.05	68.16	0.000
ST	$\pm 6.91$	$\pm 8.74$	$\pm 6.16$	
IC	54.52-82.26	50.57-85.53	55.84-80.48	
TIEMPO QUIRÚRGICO EN MINUTOS (media)	111.94	106.11	109.72	0.000
ST	$\pm 11.89$	$\pm 13.01$	$\pm 14.39$	
IC	88.16-135.72	80.09-132.13	95.33-138.5	

Valor expresado en media y desviación estándar, no se encontró diferencia significativa.

\*ST=DESVIACION ESTANDAR

\*\*IC= INTERVALO DE CONFIANZA 95 %

•MG=MILIGRAMOS

'KW=KURSKAL WALLIS



Se encontró una diferencia significativa en cuanto a la disminución del consumo total de fentanil utilizado durante la cirugía con respecto a los grupos 2 y 3, con 272.22 mcg y 251.38 mcg respectivamente, presentando menor consumo para el grupo 3 y mayor consumo para el grupo 1 con 294.44 mcg (Cuadro 2, Figura 1).

Esto a su vez se ve reflejado en la tasa de mantenimiento de fentanil que se utilizó durante la cirugía, con 2.33 y 1.98 mcg/kg/hora para el grupo 2 y 3 respectivamente, obteniendo una tasa menor significativa para el grupo 3 y una tasa de mantenimiento mayor para el grupo 2, el grupo 1 con 2.31 mcg/kg/hora no mostró cambio significativo respecto al grupo 2. (Figura 2)

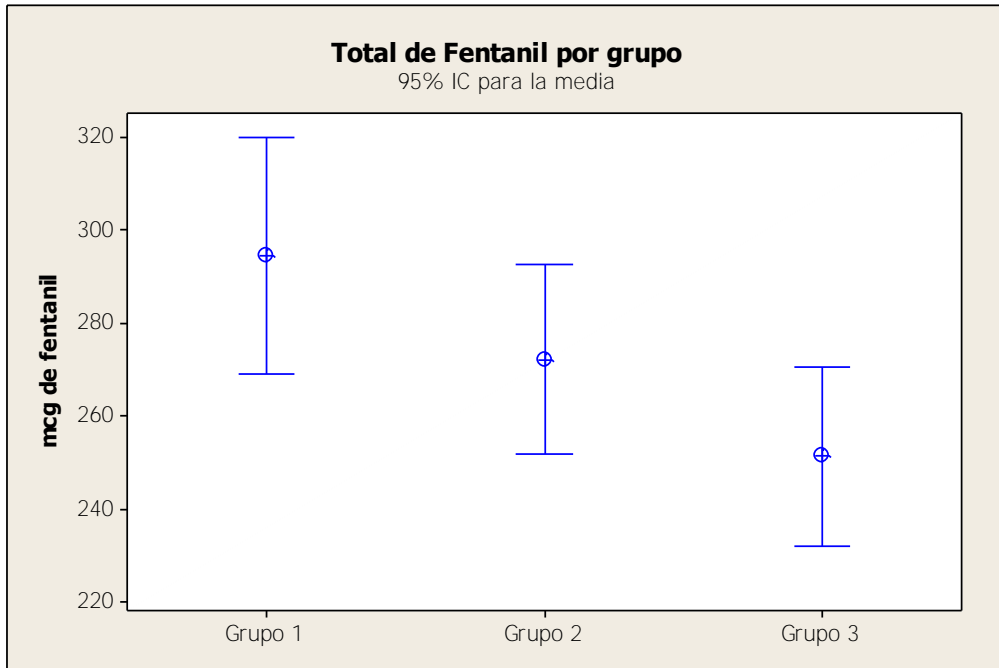
Así mismo se encontró variación significativa respecto al descenso de la CAM del halogenado que se empleó durante la cirugía para el grupo 2 con 0.96 y para el grupo 3 con 0.97 en comparación con el grupo 1 con 1.13 (Cuadro 3, Figura 3).

**Cuadro 2. Total de fentanil utilizado durante la cirugía por grupo**

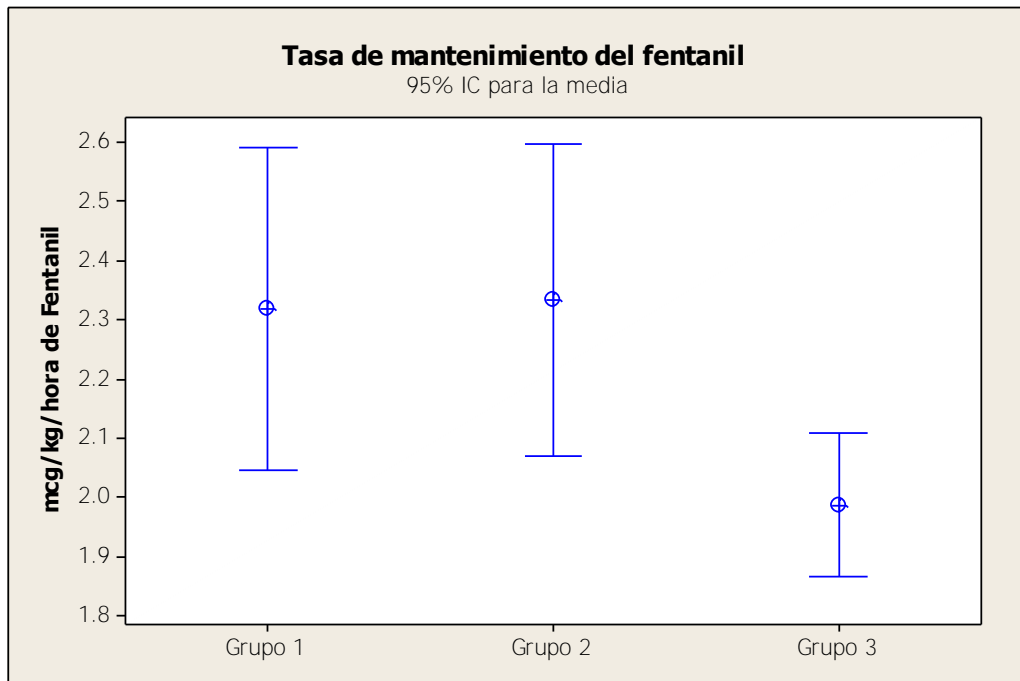
	PLACEBO Grupo 1	PREGABALINA 150 mg Grupo 2	PREGABALINA 300MG Grupo 3
Total de Fentanil mcg (media)	294.44	272.22	251.38
*ST	±51.13	± 41.02	±38.79
Tasa de mantenimiento de fentanil (media)	2.31	2.33	1.98
*ST	±0.54	±0.53	±0.24
CAM del Halogenado (media)	1.13	0.96	0.97
*ST	± 0.18	± 0.15	±0.18

\*ST=DESVIACION ESTANDAR

**Figura 1.- CONSUMO TOTAL DE FENTANIL POR GRUPO**



**Figura 2. Tasa de mantenimiento de fentanil por grupos**



En la medición del dolor a una hora del evento quirúrgico a través de la Escala Visual Análoga no se encontró diferencia significativa respecto a los grupos 2 y 3 ya que el 55.5% de los pacientes en ambos grupos refirió un EVA de 3, mientras que en el grupo 1 el 33.3% de los pacientes refirió un EVA de 3, 27.7% un EVA de 4, 22.2% un EVA de 6, 11.1% un EVA de 5 y 5.5% un EVA de 7. (Figura 3)

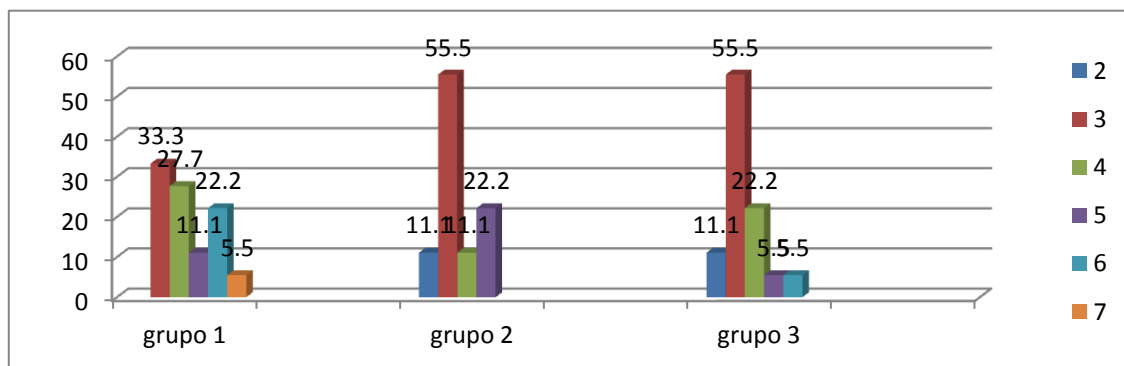
En la escala de sedación de Ramsay previo al egreso del quirófano no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos con un Ramsay promedio de 3.

**Cuadro 3. Escalas de Ramsay previa al egreso del quirófano y de EVA a 1 hora del evento quirúrgico por grupos**

	PLACEBO	PREGABALINA 150 MG	PREGABALINA 300MG
Escala de sedación previo al egreso del quirófano (media)	2.83	2.5	2.88
*ST	± 0.51	±0.51	±0.67
Escala visual análoga a 1 hora del evento quirúrgico (media)	4.38	3.5	3.38
*ST	±1.33	±0.98	±0.97

\*ST= Desviación estándar

**Figura 3. EVA a 1 hora del evento quirúrgico**



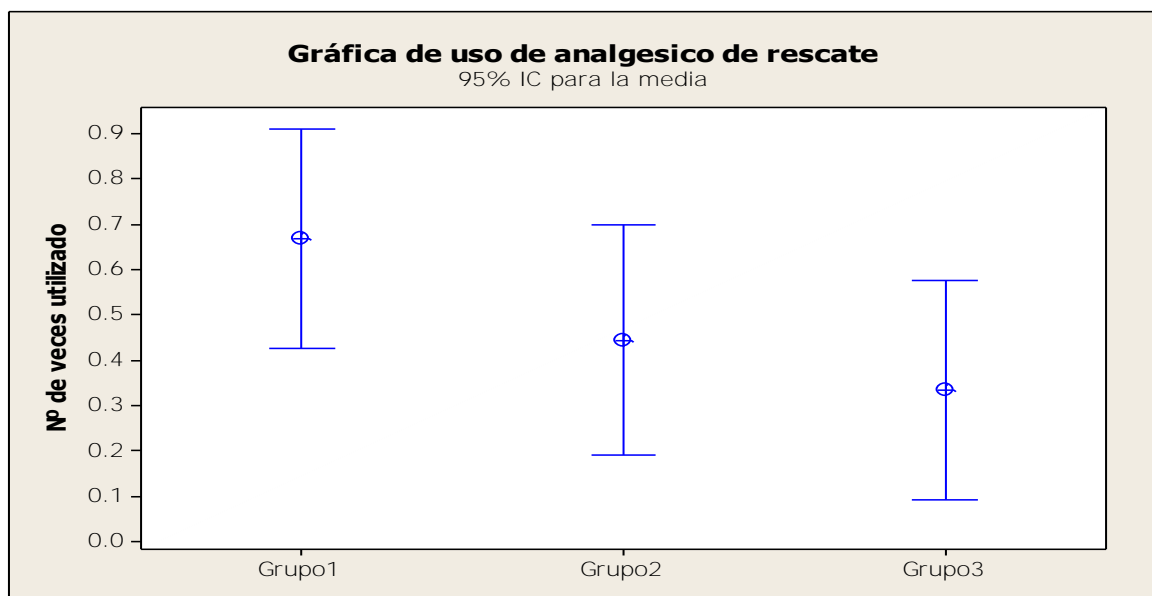
En el consumo de analgésico de rescate requerido por grupo se encontró diferencia estadísticamente significativa para el grupo 1 con un mayor consumo (12 pacientes) con un porcentaje de 66.6%; 38.8% (8 pacientes) y 33.3% (6 pacientes) para el grupo 2 y 3 respectivamente

En cuanto al tipo de analgésico, el metamizol fue el más empleado por el grupo 1 con un porcentaje de 33.3% con respecto al ketorolaco 22.2%; de 11.1% y 5.5% en relación al consumo de ketorolaco y diclofenaco para el grupo 2 y 3 sin presentar diferencias significativas. (Cuadro 4, figura 4 y 5)

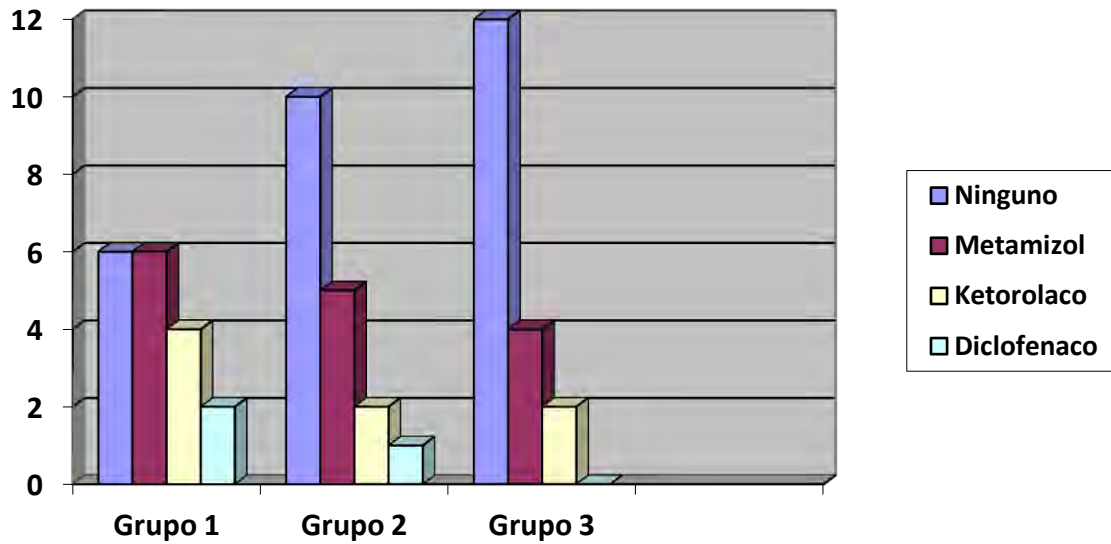
**CUADRO 4.-TIPO DE ANALGÉSICO DE RESCATE**

TIPO DE ANALGÉSICO	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Ninguno	6 (33.3%)	10 (55.5%)	12 (66.6%)
Metamizol	6 (33.3%)	5 (27.7%)	4 (22.2%)
Ketorolaco	4 (22.2%)	2 (11.1%)	2 (11.1%)
Diclofenaco	2 (11.1%)	1 (5.5%)	0 (0%)

**Figura 4. Uso de analgésico de rescate**

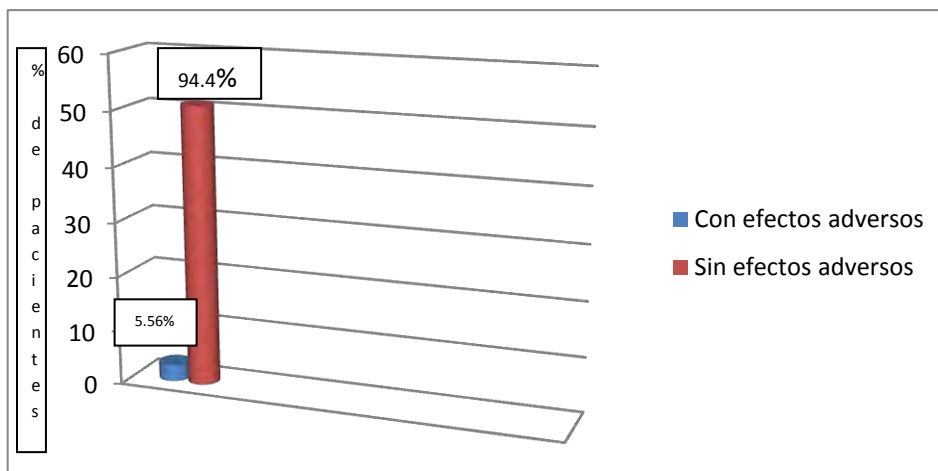


**Figura 5.- TIPO DE ANALGESICO DE RESCATE POR GRUPO**



En general se presentaron 3 casos de efectos adversos (5.56%), 2 pacientes del grupo 3 y 1 paciente del grupo 1, con mareos y vómito respectivamente, en cuanto al resto de los pacientes de la muestra (94.44%) no presentaron ningún efecto adverso.

**Figura 6. EFECTOS ADVERSOS**



## 8. DISCUSION

En diferentes estudios aleatorizados y controlados se evaluó el empleo de pregabalina como parte de un esquema de analgesia multimodal. En general, el fármaco permitió disminuir la dosis de opioides y resultó más útil en los pacientes sometidos a procedimientos que involucran el daño de nervios periféricos.<sup>9</sup>

En este estudio se encontró una diferencia significativa en la variable total de fentanil utilizado durante la cirugía de colecistectomía laparoscópica, presentando un menor consumo para el grupo 3 o grupo con pregabalina en dosis de 300mg en comparación con el grupo 1 o grupo placebo.

De la misma forma se pudo observar que hubo una disminución significativa en cuanto a la tasa de mantenimiento de fentanil utilizada en dicho procedimiento para el grupo de Pregabalina a dosis de 300mg (grupo 3).

Así mismo se encontró para el grupo 2 y 3 (pregabalina 150 y 300mg respectivamente) variación significativa respecto al descenso de la CAM del halogenado (sevoflorano) que se empleo en el mantenimiento de la cirugía, en comparación con el grupo 1 (sin pregabalina), esto es igual a una disminución en el consumo de sevoflorano.

Este estudio muestra que la utilización de la pregabalina como premedicación preanestésica en una sola dosis de 300 mg, permite reducir la tasa de mantenimiento de fentanil y a su vez el consumo total de este, agregándose un descenso de la CAM del halogenado utilizado, traducido en una emersión rápida o despertar menos prolongado para el paciente.

La asociación de anestésicos inhalados y opiáceos está descrita en la literatura, demostrando la disminución de la respuesta hemodinámica al estímulo quirúrgico, así mismo la administración de dichos fármacos disminuyen la concentración alveolar mínima (CAM) de los halogenados a diferentes concentraciones plasmáticas.<sup>12</sup>

En estudios previos las dosis utilizadas van de 300 a 600 mg combinados con AINES vía oral y aplicados una hora previa al procedimiento quirúrgico. Durante este

estudio se pudo comparar la eficacia de la pregabalina a diferentes dosis de 150 y 300 mg, observándose que a dosis de 300mg se obtienen mejores resultados en cuanto a la disminución del consumo total de fentanil, sin embargo se ha observado que a dosis de 150 mg son suficientes para ejercer su efecto analgésico anticipado y de esta manera reducir la incidencia de efectos adversos reportados. Ya que en la medición del dolor a una hora del evento quirúrgico a través de la Escala Visual Análoga no se encontró diferencia significativa respecto a ambos grupos de pregabalina ya que la mitad de los pacientes de dichos grupos refirió un EVA de 3 (dolor leve).

Ensayos clínicos controlados han demostrado la utilidad como analgesia anticipada de la gabapentina y pregabalina, sobre todo en la reducción del uso de narcóticos postoperatorios y reducción de EVA; sin embargo cuenta con una alta incidencia de efectos adversos como son sedación, náusea y vómito a las dosis utilizadas en estudios clínicos.<sup>10-11</sup>

En este estudio se presentaron en general 3 casos de efectos adversos, 2 pacientes del grupo 3 y 1 paciente del grupo 1, con mareos y vómito respectivamente, en cuanto al resto de la muestra, 51 pacientes no presentaron ningún efecto adverso.

En la escala de sedación de Ramsay no se encontraron diferencias significativas en los tres grupos con un Ramsay promedio de 3.

En cuanto a la necesidad del uso de analgésicos de rescate durante el posoperatorio inmediato se encontró diferencia estadísticamente significativa para el grupo 1 (sin pregabalina) con un mayor consumo en 12 pacientes, siendo el metamizol sódico el analgésico más empleado a dosis 2 g vía intravenosa.

El uso de analgesia anticipada en cirugía aun no tiene un uso frecuente a pesar de la evidencia clínica de su eficacia, sobre todo con el uso de bloqueo regional, anestesia local y AINES.

## 9. CONCLUSIONES

La pregabalina es un fármaco seguro que provoca efectos adversos casi siempre leves a moderados y tiene escasas interacciones farmacológicas, ya que no se une a las proteínas y su metabolismo es mínimo. Sus efectos adversos más frecuentes son los mareos y la somnolencia.

La pregabalina nos ofrece una herramienta para el alivio del dolor posoperatorio, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios. Si bien no reemplaza a los opioides, su empleo tiene un valor significativo y representa una alternativa para considerar. El empleo de los mismos no debe ser una medida extraña, sino por el contrario, ser parte del plan terapéutico diario en el manejo del dolor agudo postquirúrgico.

Nuestro estudio ha demostrado que la administración de una sola dosis preoperatoria oral de 300 mg de pregabalina es un método eficaz para reducir el dolor postoperatorio y el consumo de fentanil en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, con un mínimo de efectos adversos.

La pregabalina es un fármaco oral que sería fácil de tomar para los pacientes, así como su prolongación del bloqueo neuroaxial en la analgesia postoperatoria inmediata y la reducción de otros analgésicos parenterales

Este estudio mostró que tanto la pregabalina 150 y 300 mg tienen más efectos analgésicos, ansiolíticos y opioides ahorradores, presentan una mayor satisfacción para el paciente y son más eficaces para la prevención de escalofríos postoperatorios que el placebo después de la colecistectomía laparoscópica.

La pregabalina no parece tener ninguna influencia sobre la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios.



## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Aguilera L. Importancia de los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos en las interacciones farmacológicas, *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2003;50:251-2.
2. Muñoz-Cuevas JH. Anestesia basada en analgesia. *Rev. Mex de Anestesiología* 2007;(30 Supl 1):S180-S184.
3. White P, Kehlet H. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth-Analg* 2007;104:1380-1396.
4. Trescot. Opioid pharmacology. *Pain Physician* 2008: Opioid Special Issue: 11: S133-S153 • ISSN 1533-3159.
5. Smith. Combination opioid analgesics. *Pain physician* 2008;11:201-214 • ISSN 1533-3159.
6. Ortiz JR, Lora-Tamayo J. Opiáceos. Fentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo. Anestesia total intravenosa. Principios básicos. Aguilar Luciano. Bbraun Medical SA. Impreso S.A. de Litografía 2009.
7. Ramsin. Opioid complications and side effects. *Pain physician* 2008: opioid special issue: 11:s105-s120 • issn 1533-3159.
8. Restrepo C.E. Gabapentina y Pregabalina: ¿Cual es su papel en el perioperatorio?, *Rev. Soc. Esp. Dolor* 2007: 6: 432-436.
9. Dres. Bansal. Eficacia analgésica y efectos adversos de la pregabalina. *Journal of Anaesthesiology clinical Pharmacology* 2008: 25 (3): 321-326.
10. Dres. Durkin B. Empleo de Pregabalina para el tratamiento del dolor posquirúrgico. *Journal of Anaesthesiology clinical Pharmacology* 2010, 11 (16): 2751-2758.
11. Agarwal A, Gautans S, Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of posoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *BrJ Anaesthesiology* 2008 Nov: 101 (5): 700- 704.
12. Ong Cliff, et al. The efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Anal* 2008; 100: pp 717-773.
13. Dirks Jesper. et al. A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy. *Anesthesiology* vol. 97. 2008, pp. 560-564.
14. Rose M.A. y col. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*, 2007, 57. pag. 451-462.

15. Mao Jianren. et al. Gabapentin in Pain Management. Anesthesia Analgesia . 2000; vol. 91. pp 680-687.
16. Hurley R. W y col. Gabapentina and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. Anesthesiology 2009, vol. 97 no. 5. pp 1263-1273.
17. Ortega-varela-Herrera. Synergistic interaction between gabapentin and metamizol in the rat formalin test. Proceedings of the Western Pharmacology Society, vol. 47 pp 80-83, 2006.
18. Dirks Jesper. et al. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia Following Heat-Capsaicin Sensitization. Anesthesiology, vol. 97 jul 2009; 102-107.
19. Pandei KC, Priye S, Singh S. Preemptive use of gabapentina significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in lapa roscopic cholecystectomy. Can J. Anesth 2004; 51(4): 358-363.
20. Rorarius M. et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain alter vaginal hysterectomy. Pain 2007; vol. 110 pp 75-81.
21. Sonnenberg J.L. Mitchelmore C, Macgregor P.F. y cols. Glutamate receptor Agonist increase the expression Fos, Fra and AP-1 DNA binding activity in mammilian. Brain Journal of Neurociencias Research 1989; 24: 72-80.
22. Ren K "wind up and the receptor: from animal studies to humans" Pain 1994; 59: 157-158.
23. Malberg AB, Yaskh T.L. Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formaline test in the rat. J. Pharmacol. Exper ther 1992; 263(1): 136-146.
24. Dickenson A. A cure for Wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics tips 1990; 11: 307-309.
25. Dickenson A, Sullivan A. Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horns neurons pre or post formalin pain 1987; 30: 349-360.
26. Dr. Ramón de Lille Fuentes/Dr. Uriah Guevara López.- Neurofisiología del dolor. Clínica del dolor Merck 1999 ed. Edimplas SA de CV pp 31-55.
27. Bistre C Sara. Dolor. México D.F. Grupo Editorial M and M. 2006.
28. Kuhn S, Cooke K, Collin M, Jones M, Mucklow J. Perception of pain relief after surgery. BMJ 1999; 300: 1687-1690.
29. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. I Evidence from published data. Brit J Anesth 2002; 89:409-423.
30. Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. Anesth 2000; 93 : 1123-33.

31. Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C. The Analgesic effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985-91
32. Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2019-2025. Scott A. Strassels.
33. Morgan E. *Anestesiología Clínica*. México D.F. El Manual Moderno. 2003.
34. Miller R. D. *Anestesia*. Vol. 2. Sexta ed. México D.F. ELSEVIER. 2005.
35. Rodriguez C. Rodolfo. *Guía farmacológica y terapéutica*. México DF. El Manual Moderno, 2005.
36. Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2019-2025.
37. Woodruff R. *Dolor por cáncer*. México DF. Latinoamericana. 1997.
38. Sikandar S, Dickenson AH. Pregabalin modulation of spinal and brainstem visceral nociceptive processing. *Pain*. 2011 Jul 19.
39. Agarwal<sup>1</sup>, S. Gautam<sup>1</sup>, D. Gupta<sup>1</sup>, S. Agarwal<sup>1</sup>, P. K. Singh<sup>1</sup> and U. Singh. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*. August 20, 2008; 101 (5): 700–4.
40. J. Zhang, K.-Y. Ho<sup>2</sup> and Y. Wang. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. February 26, 2011; 106 (4): 454–62.
41. A.Siddiqui, S. Zurres. Pregabalin for acute pain management: a shift in paradigm. *British Journal of Anaesthesia*. 2009; 144.
42. R. Jokela, J. Ahonen, M. Tallgren, M. Haanpa<sup>ä</sup> and K. Korttila. Premedication with pregabalin 75 or 150 mg with ibuprofen to control pain after day-case gynaecological laparoscopic surgery. *British Journal of Anaesthesia*. April 29, 2008; 100 (6): 834–40.
43. V. K. F. Kong and M. G. Irwin. Gabapentin: a multimodal perioperative drug?. *British Journal of Anaesthesia*. 2007; 99 (6): 775–86.
44. Robert W. Hurley, Debika Chatterjea, Meihua Rose Feng, Charles P. Taylor, Donna L. Hammond. Gabapentin and Pregabalin Can Interact Synergistically with Naproxen to Produce Antihyperalgesia. *Anesthesiology*. 2002; 97:1263–73.
45. C. Settecasse, D. Bagilet, F. Bertoletti, C. Laudanno. El diclofenaco preoperatorio no reduce el dolor de la colecistectomía laparoscópica. *Rev. Esp. Anestesiol*. 2002; 49: 455-460.
46. Ken-ichiro Hayashida, Sophia DeGoes, Regina Curry, James C. Eisenach, Gabapentin Activates Spinal Noradrenergic Activity in Rats and Humans and Reduces Hypersensitivity after Surger. *Anesthesiology* 2007; 106:557–62.

47. C. E. Restrepo-Garcés<sup>1</sup>, H. Marrique-Valencia, L. F. Botero-Posada. *Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio?*. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2007;6: 432-436.
48. Gabapentin: a new drug for postoperative pain? (Editorial) Br J Anesth 2006; 96 (2): 152-155.
49. Gilron Ian. Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bed-side. Can J Anesth 53; 2006: 562-571.
50. Moiniche Steen, Kehlet H, Berg J. A Qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia postoperative pain relief. Anesth 2002; 96: 725-741.
51. Woolf C, Chong MS. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. Anesth. Analg. 1993, 77: 362-79.
52. Woolf C, Chong MS. Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. Nature 1983; 308: 686-8

## 12. ANEXOS

### HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION MÉDICA: USO DE LA PREGABALINA EN LA PREMEDICACIÓN PREANESTÉSICA PARA DISMINUIR EL CONSUMO DE FENTANIL EN EL TRANSOPERATORIO DE COLECISTECTOMIAS LAPAROSCÓPICAS

Lugar \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Hora \_\_\_\_\_

Servicio \_\_\_\_\_ Paciente \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

A usted se le ha invitado a participar en un estudio de investigación médica, el cual tiene como objetivo el comprobar si con el uso de la pregabalina en la premedicación preanestésica se disminuye el consumo de fentanil en el transoperatorio en colecistectomías laparoscópicas. Al desarrollar esta estrategia de prevención del dolor quirúrgico nos permitirá disminuir las dosis de analgésicos y opioides, prevenir efectos adversos, obtener un control del dolor postoperatorio más eficiente, mayor confort y una recuperación postoperatoria más rápida, así como evitar complicaciones inherentes al dolor, optimizar recursos, y disminuir costos.

El procedimiento que se realizará sobre su persona será la administración de uno de los siguientes esquemas de tratamiento sorteados al azar: 1) 1 hora antes del procedimiento quirúrgico se administrará una dosis única de pregabalina 150 miligramos vía oral. 2) 1 hora antes del procedimiento quirúrgico una dosis de pregabalina 300 mg VO de la forma descrita. 3) 1 hora antes al procedimiento quirúrgico se le administrará una cápsula de características similares a la cápsula de pregabalina con contenido inerte

Los riesgos esperados serán 1) los inherentes a la aplicación de cualquier fármaco como alergia, agregándose a los propios de la pregabalina como son somnolencia. Para los cuales se han tomado en cuenta las medidas de seguridad para cada uno de los casos.

Los beneficios a obtener serán los ya mencionados siendo el más importante la reducción del consumo de fentanil, reducción del dolor postquirúrgico y mayor confort en el postoperatorio.

Con motivo de la invitación a participar de manera voluntaria en este estudio, el personal médico me ha explicado clara y ampliamente sobre la investigación a realizarse y sobre los procedimientos a practicarse en mi persona.

De los beneficios esperados, probabilidad de éxito y fracaso, de sus riesgos y consecuencias, así también de las posibles consecuencias en caso de no efectuarse dichos procedimientos.

Con la información recibida, con el pleno conocimiento y con la libertad y posibilidad de decidir, otorgo mi consentimiento para que me sea realizado dicho procedimiento con plena confidencialidad de los resultados, firmo el presente documento con la libertad de cambiar mi decisión en cualquier momento.

Nombre y firma del paciente \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo \_\_\_\_\_

Nombre y firma del testigo \_\_\_\_\_

Nombre y firma del investigador principal \_\_\_\_\_

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Claudia Lorena Somilleda Zamudio

Tel: 0445518006733 e-mail: [closomz29@hotmail.com](mailto:closomz29@hotmail.com)

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Guadalupe Madrigal Hernandez

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE \_\_\_\_\_ CAMA \_\_\_\_\_

GRUPO \_\_\_\_\_

EXPEDIENTE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_ PESO \_\_\_\_\_ SEXO (M) (F)

TOTAL DE FENTANIL UTILIZADO DURANTE LA CIRUGÍA \_\_\_\_\_

TASA DE MANTENIMIENTO DE FENTANIL \_\_\_\_\_

CAM DEL HALOGENADO REGISTRADO DURANTE LA CIRUGIA \_\_\_\_\_

ESCALA DEL DOLOR PREVIO AL EGRESO DE QUIROFANO \_\_\_\_\_

ESCALA DE SEDACION PREVIO AL EGRESO DE QUIROFANO \_\_\_\_\_

ESCALA DEL DOLOR A UNA HORA DEL EVENTO QUIRURGICO \_\_\_\_\_

TIEMPO QUIRÚRGICO \_\_\_\_\_

CONSUMO DE ANALGESICO DE RESCATE SI (1) NO (2) \_\_\_\_\_

TIPO DE ANALGESICO \_\_\_\_\_ DOSIS \_\_\_\_\_

No. DE VECES ADMINISTRADO \_\_\_\_\_

PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS SI (1) NO (2) \_\_\_\_\_

### ESCALA VISUAL ANALOGA (EVA)

