



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

---

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**PREGABALINA COMO MEDICACIÓN PREANESTÉSICA PARA  
DISMINUIR LOS REQUERIMIENTOS DE AGENTES HALOGENADOS EN  
ANESTESIA GENERAL**

**TESIS**

PRESENTA:

**DRA. EISLEM KAREL MADRID ZAMORA  
PARA OBTENER GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ANESTESIOLOGÍA**

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y ASESOR:

**DR. ERNESTO ALONSO CEBALLOS HERNANDEZ  
MÉDICO ANESTESIOLOGO DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA  
ESPECIALIDAD DEL BAJÍO**

LEON, GTO

FEBRERO 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## INDICE

1.- RESUMEN	3
2.- MARCO TEORICO	4
3.- JUSTIFICACIÓN	9
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
5.- HIPOTESIS	11
6.- OBJETIVOS	11
7.- MATERIAL Y METODOS	12
8.- ANALISIS ESTADISTICO	16
9.- CONSIDERACIONES ETICAS	17
10.- RESULTADOS	18
11.- DISCUSIÓN	22
12.- CONCLUSIÓN	22
13.- APENDICES	23
14.-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** La Pregabalina es el ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, al igual que la molécula que apareció con anterioridad (gabapentina) es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA), principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central (SNC). (1) La presente revisión pretende brindar una perspectiva de las bases farmacológicas para el empleo de estas sustancias en el perioperatorio y la experiencias clínicas con las mismas.

**OBJETIVOS.** Determinar si la administración de pregabalina como medicación preanestésica disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en anestesia general, en comparación con pacientes sin medicación preanestésica.

**MATERIAL Y METODOS.** El protocolo se llevó a cabo con los pacientes hospitalizados en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, según los criterios de inclusión, de exclusión y eliminación establecidos, con una muestra de 72 pacientes sometidos a anestesia general. para realizarse durante el período de tiempo comprendido entre Noviembre y Diciembre de 2015.

**DISCUSION.** En cuanto a la relación entre la administración de pregabalina y la disminución de requerimientos transoperatorios de desflurane, este resultado tiene significancia estadística, el valor de p fue menor de 0.05, pero este consumo puede depender también de las características del paciente y tipo de procedimiento.

**CONCLUSION.** Los resultados del análisis estadístico demuestran que la administración de Pregabalina disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en anestesia general, en contraste con los pacientes a quienes no se les administra dicha medicación preanestésica.

## MARCO TEORICO

La Pregabalina es el ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, al igual que la molécula que apareció con anterioridad (gabapentina) es un análogo del ácido gammaaminobutírico (GABA), principal neurotransmisor con función inhibitoria del sistema nervioso central (SNC). (1)

Las capacidades antinociceptivas de los gabapentoides fueron reconocidas en la mitad de la década de los 90; casi 10 años después de que ellos fueron aprobados para su empleo en epilepsia(2). Aunque estructuralmente Pregabalina se ve como análogo GABA, no se une al receptor ni es capaz de desarrollar acciones gabaérgicas; además, los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no se revierten con la administración de antagonistas de los receptores GABA.(1)

El mecanismo de acción más aceptado hasta ahora está ligado a la capacidad de unirse a la fracción subunidad proteica ( $\alpha_2\text{-}\delta$ ) de los canales de calcio de tipo P, Q y N dependientes del voltaje en el SNC, desplazando potencialmente a [H]-gabapentina. Esta subunidad expresa 4 isoformas, y de esas isoformas la 1 y la 2, expresan alta afinidad por gabapentina y pregabalina, las otras dos formas no; pero la pregabalina tiende a tener hasta 6 veces mas afinidad por el ligando específico(2). Los mecanismos desencadenados son básicamente la reducción de la liberación de neurotransmisores, con lo que disminuye la hiperexcitabilidad neuronal en las distintas áreas del sistema nervioso relacionadas con patologías, como el dolor neuropático periférico o central, la ansiedad o la epilepsia. Estas acciones se llevan a cabo de manera presináptica y, por eso, la disminución en la entrada del ión calcio a este nivel reduce la presencia de glutamato, sustancia P y noradrenalina en la sinapsis<sup>3,4</sup>.

En estudios in vitro se ha demostrado que, en neuronas hiperexcitadas, pregabalina reduce la liberación provocada por glutamato mediada por iones potasio, sustancia P y noradrenalina de forma dependiente al estímulo. La modulación de la función del canal

de calcio y la atenuación de la liberación de neurotransmisores reducen la excitabilidad neuronal, especialmente en condiciones de excesiva actividad neuronal con elevadas concentraciones de potasio o cambios relacionados con el dolor neuropático.

La pregabalina aumentó la duración del sueño no REM (fase sin movimientos oculares rápidos durante el sueño) y redujo la del sueño REM tras la administración a ratas en presencia de luz o en la oscuridad. En ambas condiciones PGB aumentó la cantidad de actividad de ondas lentas del electroencefalograma<sup>5</sup>. También hay otras posibles interacciones con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de potasio e inhibición del receptor tipo AMPA, principalmente a nivel espinal, aunque esta interacción se ha cuestionado recientemente<sup>6,7</sup>.

En cuanto a la farmacocinética, pregabalina se absorbe rápidamente por vía digestiva, con una concentración máxima de 1 h tras la administración. La biodisponibilidad es del 90% y su farmacocinética es predecible y lineal, con baja variabilidad interindividual<sup>(8)</sup>; además, el perfil concentración/tiempo es el mismo si las dosis se administran 2 o 3 veces al día. La Pregabalina no se une a las proteínas plasmáticas y no se metaboliza en el hígado, por lo que no se producen interacciones farmacológicas a estos niveles; se ha demostrado que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La PGB se elimina fundamentalmente por riñón como fármaco intacto, por consiguiente, es necesario reducir la dosis en los pacientes con disfunción renal o en hemodiálisis.

La pregabalina es un ligando A2D aprobado para el tratamiento de una variedad de condiciones clínicas. Está aprobado para ciertos tipos de dolor neuropático en los Estados Unidos (EEUU) y la Unión Europea (UE), la fibromialgia (FM) en los EE.UU., trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en la UE, y la crisis de inicio parcial en los EE.UU. y la UE . En consecuencia, existen datos de ensayos clínicos de la pregabalina en toda una serie de condiciones clínicas. Si bien los efectos ante el dolor y ansiolíticos de pregabalina son ampliamente documentados, sus efectos sobre el sueño son menos conocidas<sup>(9)</sup>.

Se han publicado a la fecha estudios prospectivos aleatorizados controlados, empleando pregabalina en múltiples escenarios clínicos de forma pre-operatoria, post-operatoria, de forma aislada o en conjunción con otros agentes. 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 (2). La dosis empleada en los mencionados estudios osciló entre 50 y 300mg, existen reportes de dosis de gabapentina de 1200 mg vía oral en mastectomía y en tiroidectomía, administrados 1 y 2 h preoperatoriamente, se han asociado a disminución en las puntuaciones de dolor postoperatorio y en el consumo total de opioides (13, 14). Esta disminución en el consumo de morfina conduce a una disminución en los efectos secundarios relacionados con el uso de opioides en el postoperatorio (15). De igual manera su efecto analgésico puede ser visto semejante al evocado por COX-2 como el rofecoxib administrado de manera preoperatorio (2). Los gabapentoides no solo han sido efectivos al ser utilizados con analgésicos sistémicos; también producen resultados similares al ser combinados con técnicas Neuroaxiales. La administración oral de pregabalina, produce una disminución en los requerimientos de analgesia epidural controlada por el paciente en cirugía de miembro inferior (2).

Los metaanálisis publicados hasta Diciembre 2006, involucrando la administración de gabapentoides y su efecto en el alivio del dolor postoperatorio; son consistentes entre si. Se concluye en ellos que la administración perioperatoria de gabapentoides se asocia a menores puntajes de dolor postoperatorio, menor consumo de opioides y por ende menor incidencia de efectos secundarios asociados al consumo de los mismos (10- 12). Aunque ambos fármacos son bien tolerados en términos generales, se describen como principal efecto secundario, la presencia de sedación y somnolencia en el perioperatorio. Mientras mas rápido sea la titulación del fármaco de manera más intensa, se pueden llegar a presentar estos efectos secundarios. También se describen como efectos secundarios la presencia de ataxia, fatiga y vértigo (13). En relación con la seguridad y tolerabilidad de Pregabalina todos los estudios en los que se ha utilizado

dicho fármaco para el tratamiento del dolor neuropático concluyen que se trata de un fármaco seguro. Los efectos adversos más frecuentes que se han descrito con su uso son: mareo (23%), somnolencia (14,6%), edema periférico (10,4%), sequedad de boca (6%) y cefaleas (7,2%); suelen aparecer con carácter leve y se advierte un comportamiento dependiente de la dosis, por lo que los efectos adversos suelen disminuir al reducir la dosis y desaparecen sin dejar secuelas tras la suspensión del fármaco.(1)

Por otro lado, los anestésicos inhalados en modelos experimentales del cerebro de primates en desarrollo, producen signos de neurotoxicidad que se asocian con déficits neurocognitivos posteriores (16) El efecto de inmovilización de los anestésicos inhalados implica acciones en la médula espinal, mientras que la sedación / hipnosis y amnesia implican mecanismos supra espinales que interactúan con la memoria endógena y el sueño.

Los anestésicos inhalados mejoran la actividad inhibitoria de GABA, suprimen la transmisión sináptica excitatoria, mediante la reducción de la liberación de glutamato a nivel presináptico y postsináptico mediante la inhibición de los receptores inotrópicos de glutamato.

Los efectos cognitivos adversos postoperatorios que persisten más allá de una duración explicable por factores farmacocinéticos, se han atribuido a los anestésicos desde el siglo XIX. Tres entidades clínicas deben distinguirse: delirio, demencia y disfunción cognitiva postoperatoria (DCP). Contrariamente a delirio y la demencia, DCPO no es un diagnóstico clínico sino el resultado de la comparación de las puntuaciones pre y postoperatorias en pruebas neuropsicológicas entre los pacientes sometidos a cirugía e igualó las poblaciones de control que no se sometieron a la cirugía.(16)

Los efectos cardiovasculares clásicos de los anestésicos volátiles suelen ser efectos secundarios perjudiciales no deseados que limitan su uso seguro en el estado crítico. Todos los anestésicos volátiles producen reducción dosis-dependiente en la contractilidad miocárdica, la resistencia vascular sistémica y la precarga cardíaca, con la consiguiente reducción de la presión arterial media. Sin embargo, existen diferencias significativas en las potencias relativas de estos efectos entre los anestésicos



Al igual que con el SNC, la función cardiovascular depende de la función integrada de múltiples canales de iones, muchos de los cuales se expresan en ambos de estos tejidos excitables. Los anestésicos volátiles tienen efectos específicos del agente sobre la frecuencia cardíaca y la inducción de arritmias causadas por acciones sobre los canales iónicos cardíacos (17)

Los anestésicos inhalados también tienen efectos importantes en el sistema respiratorio. Todos los anestésicos volátiles causan depresión respiratoria significativa en las concentraciones necesarias para la anestesia quirúrgica. Los quimiorreflejos periféricos y la permeabilidad de la vía aérea superior son particularmente sensibles a las concentraciones subanestésicas de anestésicos volátiles. Los mecanismos implicados en estos efectos potencialmente graves implican la depresión y la facilitación de la transmisión inhibitoria. Las dianas moleculares precisas responsables de la exquisita sensibilidad de estas redes a bajas concentraciones de anestésicos volátiles aún no se han dilucidado (18)

## JUSTIFICACION

Aunque utilizadas desde hace más de una década para el manejo de diversas condiciones dolorosas crónicas, neuropáticas en naturaleza (7), 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 analgesia multimodal.

La presente revisión pretende brindar una perspectiva de las bases farmacológicas para el empleo de estas sustancias en el perioperatorio y la experiencias clínicas con las mismas. No existe unanimidad respecto al empleo de estos agentes en todos los países, especialmente por fuera del manejo como anticonvulsivantes, trastorno de ansiedad generalizada y manejo de dolor crónico de tipo neuropático, ya sea neuropatía diabética periférica o neuralgia post-herpética. Por tanto el empleo por fuera de estas categorías podrían ser considerados “off-label”, pero se ha aceptado como regular, su empleo en otras condiciones, como lo son el dolor neuropático de origen central (p ej. dolor central secundario a lesión de medula espinal) y como parte de analgesia multimodal en el perioperatorio.

El beneficio analgésico de pregabalina no se ha asociado con alteraciones hemodinámicas significativas y otros efectos secundarios, la recuperación postoperatoria también ha transcurrido sin incidentes (19), los gabapentoides han demostrado su seguridad en casos en los cuales se ha presentado una ingesta masiva de los mismos sin presentarse mortalidad o secuelas (14, 15).

sin embargo los anestésicos inhalados presentan efectos adversos cognitivos como delirio y demencia, cardiovasculares como arritmias, reducción de la tensión arterial media y alteración en la contractilidad cardiaca, así como alteraciones en la mecánica pulmonar incluso a concentraciones subóptimas, todos estos efectos son dosis-dependientes, por lo que la disminución de los requerimientos durante el periodo transanestésico disminuye la incidencia de estos efectos adversos. Otro efecto no menos importante, es que una vez expulsados los anestésicos inhalados a la atmosfera, contribuyen al agotamiento de la capa de ozono y el aumento en el calentamiento global.(17, 18).

Por lo anterior, es importante probar en un modelo de ensayo clínico la efectividad de algunos medicamentos que permitan disminuir los requerimientos de anestésicos halogenados durante la anestesia general balanceada.

Sobre la base de los resultados que se obtengan se podrá determinar la conveniencia de emplear la pregabalina en pacientes sometidos a anestesia general.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿La medicación preanestésica con pregabalina disminuye los requerimientos de agentes halogenados en pacientes sometidos a Anestesia General Balanceada en comparación con quienes no se administre pregabalina?

## **HIPÓTESIS**

### HIPOTESIS NULA.

La administración de pregabalina como medicación preanestésica no disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en pacientes sometidos a anestesia general en comparación con pacientes a quienes no se les administra medicación preanestésica.

### HIPOTESIS ALTERNA.

La administración de pregabalina disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en anestesia general en comparación con los pacientes a quienes no se administra pregabalina de cómo medicación preanestésica.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la administración de pregabalina como medicación preanestésica disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en anestesia general, en comparación con pacientes sin medicación preanestésica

## **MATERIAL Y METODOS**

### DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.

- Experimental
- Ensayo clínico aleatorizado

### PROCEDENCIA DE LA MUESTRA.

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío (HRAEB), el cual es un organismo público descentralizado de tercer nivel, dependiente de la Secretaría de Salud, que brinda atención médica especializada a la región del Bajío que comprende a los estados de Guanajuato, Aguascalientes, Jalisco, Michoacán y Zacatecas. Es un hospital de referencia que dirige sus acciones a personas provenientes del seguro Popular, derechohabientes con y sin seguridad social, aseguradoras y otras instancias.

El HRAEB forma parte de los Hospitales Regionales de Alta Especialidad en el país, que en unión a los Institutos Nacionales de Salud, así como Hospitales Federales de referencia, conforman la Red de Servicios de Salud de Alta Especialidad (REDSAES).

El protocolo se llevó a cabo con los pacientes hospitalizados en el propio hospital según los criterios de inclusión, de exclusión y eliminación establecidos, para realizarse durante el período de tiempo comprendido entre Noviembre y Diciembre de 2015.

## TAMAÑO DE MUESTRA REPRESENTATIVA.

Calculo de tamaño de la muestra: se determinó un tamaño muestral mínimo de 36 pacientes por grupo, lo anterior al considerar una probabilidad de cometer un error tipo 1 (alfa bilateral) de 5%; una potencia estadística 80%, tamaño del efecto de 0.5 y una desviación estándar de 0.75 para el consumo de halogenados.

Desviación estándar normal para alfa: Z (alfa)

Desviación estándar normal para beta: Z (beta)

$A = (1/q_1 + 1/q_0) =$

$B = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 =$

Tamaño del efecto estandarizado:  $(E/S) =$

Tamaño total del grupo =  $N = AB / (E/S)^2$

## **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICION TEORICA	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN
CIRUGIA ELECTIVA	Procedimiento quirúrgico realizado de manera programada	Cirugía que se llevara a cabo de manera programada	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos
CONSUMO DE HALOGENADOS	Cantidad total consumida de halogenados en el período transanestésico	Cantidad total consumida de halogenados en el período transanestésico	Cuantitativa	Nominal	% Vaporizador
HIPNOSIS	Estado transitorio, reversible, de depresión del SNC inducido por drogas específicas y caracterizado por la pérdida de la conciencia.		Cualitativa	Nominal	% Entropia

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes entre 18-70 años
- Pacientes ambos géneros
- Pacientes ASA I-III
- Pacientes sometidos a anestesia general balanceada en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.
- Cirugía electiva

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .

- Menores de 18 años o mayores de 71 años.
- ASA IV-IV
- Cirugía de urgencia
- Pacientes que consumieron gabapentina o pregabalina previamente.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes con alergia a gabapentina o pregabalina.
- Pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

## PROCEDIMIENTO.

Una vez que fue aprobado el estudio por el comité de ética e investigación del HRAEB se eligieron a los pacientes programados para anestesia general, que estuvieron dentro de los criterios de inclusión establecidos a quienes se les dió información acerca del estudio, al autorizar la realización del mismo, firmaron la carta de consentimiento informado.

Una vez escogidos los candidatos, se formaron dos grupos de manera aleatorizada, el grupo uno sin medicación preanestésica y el grupo dos con administración de pregabalina 75 mg VO dos horas previas a procedimiento quirúrgico. A ambos grupos de estudio se les administró, 30 minutos previos a inducción anestésica, ranitidina 50 mg IV, metoclopramida 10 mg iv, dexametasona 8 mg iv, ondansetron 4 mg iv, ketorolaco 30 mg iv, ingresaron a sala de operaciones asignada, se realizó monitorización no invasiva (Electrocardiografía, PANI, oximetría de pulso y entropía) se continuó la monitorización con Entropía durante todo el procedimiento quirúrgico, posteriormente se realizó inducción endovenosa con Fentanil 3mcg/kg, propofol 1.5 mg/kg, Cistracurio 100 mcg/kg, en cuanto se cumplió tiempo de histéresis y condiciones óptimas se colocó dispositivo de vía aérea. Se mantuvieron en ventilación mecánica controlada por volumen, con VC 6-8 ml/kg, FR entre 12-14 rpm para lograr niveles de CO<sub>2</sub> entre 30-35 mmHg, FiO<sub>2</sub> 70%, FGF 2L/min. El mantenimiento se llevó a cabo con desflurane y el CAM fué ajustado de acuerdo a valores de Entropía los cuales oscilaron entre 40-60%, se registró en tabla de recolección de datos el porcentaje de CAM que se obtuvo durante todo el periodo transanestésico, así como la cantidad total ( en mililitros) administrada de agentes halogenados. En el transoperatorio se modificó dependiendo del porcentaje de entropía, así: si el paciente está muy profundo, se disminuye el dial del vaporizador; si está superficial, se aumenta el dial del vaporizador y se agrega un bolo de: fentanil 1 mcg/Kg. I.V . Cualquier cambio en el flujo de gases o en el dial del



vaporizador, se registrara en el instrumento de recolección de la información, con el objetivo de calcular el consumo. Al aproximarse el final de la cirugía, se cerró el vaporizador y se continuó con el mismo FGF. En el momento del último punto, se incrementó el flujo de oxígeno a 5 l/min. El paciente se extubó al tener criterios clínicamente aceptados para ello. El cálculo del consumo de gases se realizó con la siguiente formula:

**cc halogenado/hora= %del vaporizador x FGF(l/min)x ktte del halogenado.**

Kttes: desflurane 2.85.

Posteriormente, durante el periodo postanestesico inmediato, en Unidad de Cuidados Postanestésicos, se mantuvo al paciente en vigilancia para descartar alguna reacción adversa, y posteriormente se dio de alta.

## ANALISIS ESTADISTICO

Método: Análisis de Varianza Unifactorial

Nivel de significancia: 5%

Software: Minitab versión 17

ANOVA unidireccional: Consumo de Desflurane (ml/h) vs. Pregabalina

## CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio cuenta con la aprobación del Comité Local de Investigación, además, nos ajustamos a las normas éticas que dicta la Declaración de Helsinki en la 59a Asamblea General llevada a cabo en Seúl, Corea en octubre de 2008; así como a lo dictaminado por la Ley General de Salud y al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, a las Normas Oficiales Mexicanas, a la Ley de Ciencia y Tecnología y a la Ley de la Propiedad Industrial. Las mediciones que se realizan son parte de la monitorización que requiere un paciente anestesiado, por lo que no se les sometió a ningún riesgo adicional con motivo de la investigación. Se utilizaron, medicamentos ya aprobados por la literatura médica, lo cual está sustentado en la medicina basada en evidencias. Se solicitó la autorización verbal y por escrito de los pacientes para participar en la investigación a través del consentimiento informado. Los resultados obtenidos en el presente estudio son estrictamente confidenciales y su uso será exclusivamente con fines académicos.

## RESULTADOS

Se estudiaron un total de 72 pacientes sometidos a anestesia general, en el periodo comprendido entre Noviembre 2015 -Enero de 2016. De los cuales, el 62.5% (45) son mujeres y 37.5% (27) son hombres, edades entre 18 y 70 años. En procedimientos quirúrgicos que ameritaban como técnica anestésica la anestesia general. La medición de las variables se realizó en un máximo de 3 horas del evento quirúrgico y se obtuvieron los siguientes resultados en base al consumo total de Desflurane (ml/h) ante la administración de pregabalina.

Esta sección da la información general de las hipótesis, las cuales coinciden con las hipótesis del trabajo.

<b>Hipótesis nula</b>	<b>Todas las medias son iguales</b>
<b>Hipótesis alterna</b>	<b>Por lo menos una media es diferente</b>

Nivel de significancia  $\alpha = 0.05$

Se presupuso igualdad de varianzas para el análisis.

La tabla del Análisis de Varianza es la más importante del método. En ella se demuestra la significancia estadística del factor bajo estudio. El valor de P es el que determina si el efecto del factor es significativo o no. Si este valor es menor a 0.05 (5%), se concluye que el efecto del factor es significativo. En nuestro caso  $P = 0.001 < 0.05$ , lo cual lleva a la conclusión que el factor afecta significativamente a la variable de

respuesta; es decir, un tratamiento sin Pregabalina y uno con Pregabalina dan como resultado un consumo de Desflurane significativamente diferente.

Lo anterior demuestra veracidad de la hipótesis del trabajo de investigación.

TABLA 1. ANALISIS DE VARIANZA

FUENTE	GL	SC AJUST.	MC AJUST.	VALOR F	VALOR P
PREGABALINA	1	88.26	88.257	11.06	0.001
ERROR	68	542.85	7.983		
TOTAL	69	631.11			

El modelo estadístico demuestra que el consumo promedio de Desflurane con Pregabalina es menor que el consumo promedio sin Pregabalina ( $39.059 < 41.304$ ); sin embargo la variabilidad de dicho consumo con pregabalina es mayor ( $3.046 > 2.586$ ).

TABLA 2.-DESVIACION ESTANDAR

PREGABALINA	N	MEDIA	DESV.EST	IC DE 95%
NO	36	41.304	2.586	(40.351, 42.257)
SI	36	39.059	3.046	(38.106, 40.012)

Desv.Est. agrupada = 2.82545

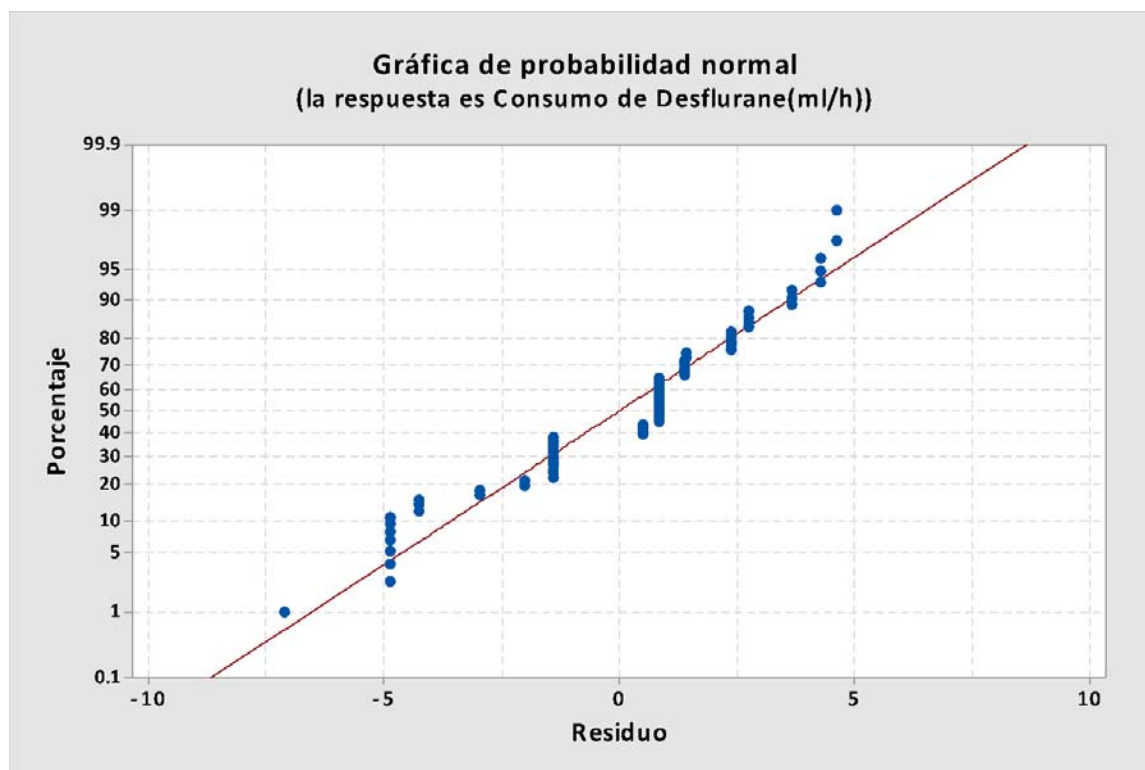
En esta sección el software prueba nuevamente que las medias de los dos tratamientos son significativamente diferentes (utilizando el método de Tukey y una confianza de 95%)

TABLA 3.-COMPARACIONES EN PAREJAS DE TUKEY

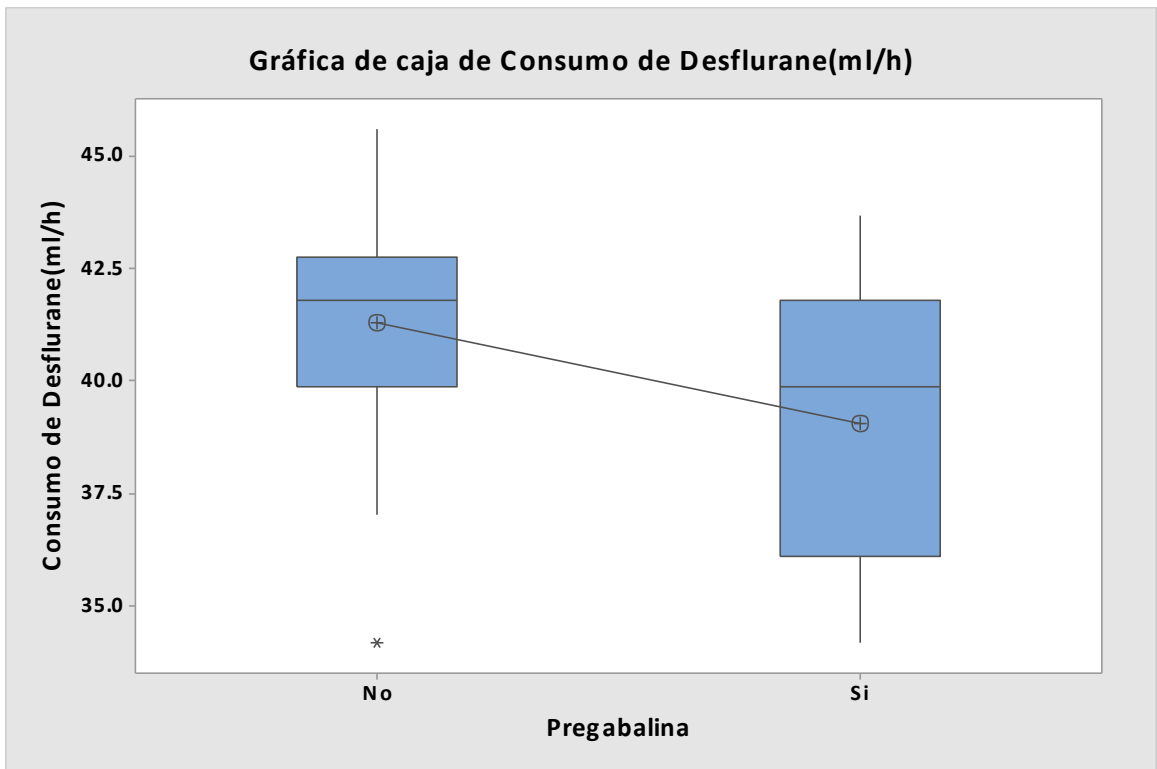
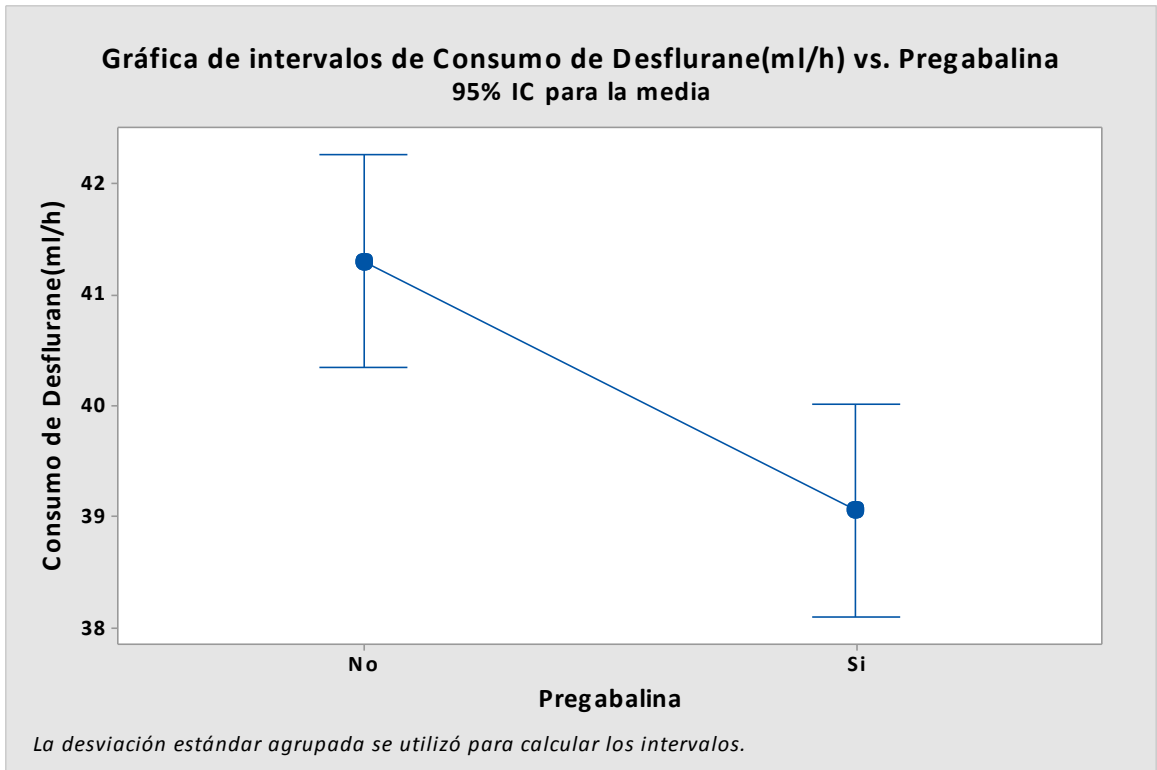
PREGABALINA	N	MEDIA	AGRUPACION
NO	36	41.304	A
SI	36	39.059	B

Las medias que no comparten una letra son significativamente diferentes.

La gráfica que sigue demuestra la validez del modelo utilizado, ya que la mayoría de los puntos se encuentran cercanos a la línea recta



## CONSUMO DE DESFLURANE ANTE LA ADMINISTRACION DE PREGABALINA



## **DISCUSION**

En cuanto a la relación entre la administración de pregabalina y la disminución de requerimientos transoperatorios de desflurane, este resultado tiene significancia estadística, el valor de p fue menor de 0.05, pero este consumo puede depender también de las características del paciente y tipo de procedimiento. Por lo que se necesitan mas estudios para determinar el beneficio verdadero de esta investigación. Cabe mencionar que ningún paciente presento efectos adversos relacionados al consumo de Pregabalina.

El presente estudio abre el camino hacia un nuevo conocimiento y perfeccionamiento del mismo en el mantenimiento anestésico y disminución de los efectos adversos que pueden presentarse ante la administración de agentes halogenados en anestesia general.

## **CONCLUSION**

Los resultados del análisis estadístico demuestran que la administración de Pregabalina disminuye los requerimientos de anestésicos halogenados en anestesia general, en contraste con los pacientes a quienes no se les administra dicha medicación preanestésica.

APENDICE 1.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

PREGABALINA COMO MEDICACION PREANESTESICA PARA DISMINUIR REQUERIMIENTOS DE AGENTES HALOGENADOS EN ANESTESIA GENERAL

DRA. EISLEM KAREL MADRID ZAMORA

DR. ERNESTO CEBALLOS HERNANDEZ

NOMBRE: EDAD:			
ADMINISTRACION DE PREGABALINA (SI/NO)			
TIPO DE CIRUGIA			
TIEMPO	1º HORA	2º HORA	3º HORA
ENTROPIA			
CAM			
% VAPORIZADOR			
FGF (L/min)			
CC HALOGENADO/H= %del vaporizador x FGF(l/min)x ktte del halogenado  Kttes: <u>desflurane 2.85</u>			



## APENDICE 2. TABLA DE RECOLECCION DE RESULTADOS

Edad	Cirugia	Pregabalina	Volumenes %/h			CAM	Consumo de Desflurane
			hora 1	hora 2	hora 3		
57	reconstruccion nasal	no	6	7			1 37.05 ml/h
51	biopsia excisional de tumoracion de dedo medio	no	6	6			0.9 34.2 ml/h
48	parotidectomia	no	7	7		7	1 39.9 ml/h
43	tiroidectomia total	no	7	8		8	1 43.7 ml/h
50	tiroidectomia total	no	7	7		7	1 39.9 ml/h
41	traqueoplastia cervical	no	7	7			1 39.9 ml/h
37	LAPE, reseccion de tejido necrótico	no	7	8			1 42.7 ml/h
58	cirugia endoscopica de senos paranales	no	7	7			1 39.9 ml/h
60	escision radical de piel en dorso de la nariz	no	7	7			1 39.9 ml/h
18	colecistectomia laparoscopica	no	7	8			1.1 42.7 ml/h
59	reseccion de glándula submaxilar	no	8	8		7	1.2 43.7 ml/h
50	neurolysis del nervio cubital derecho	no	7	7			1 39.9 ml/h
49	nefrectomia	no	8	8		7	1.3 43.7 ml/h
46	biopsia de pulmon cerrada toracosopia	no	7	7			1 39.9 ml/h
40	laringosopia laser	no	7	7			1 39.9 ml/h
34	estapedectomia	no	7	8			1 42.7 ml/h
60	exploracion vascular	no	7	6			1 37.05 ml/h
40	tiroidectomia total	no	7	8			1 42.7 ml/h
27	reseccion de adenoma hipofisiaria	no	7	8		8	1.3 43.7 ml/h
57	LAPE	no	8	8		8	1.3 45.6 ml/h
28	reseccion de adenoma hipofisiario	no	7	8		7	1.3 41.8 ml/h
60	avance de injerto pediculado	no	7	6			1 37.05 ml/h
48	tiroidectomia total	no	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
22	Dilatacion traqueal	no	7	7			1 39.9 ml/h
51	cifoplastia	no	8	8		7	1.2 43.7 ml/h
36	nefrectomia por donacion	no	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
37	cirugia endoscopica de senos paranales	no	7	8			1 42.7 ml/h
59	Mastectomia radical modificada	no	7	7			1 39.9 ml/h
60	toracosopia transpleural	no	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
24	mastoidectomia derecha	no	8	8			1.3 45.6 ml/h
46	tiroidectomia total. Diseccion de cuello	si	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
20	exploracion microquirurgica y neurolysis del nervi	si	7	7			1 39.9 ml/h
60	reseccion de bursa supracromial en hombro dere	si	6	6		6	1 34.2 ml/h
46	implante de silicon mas rotacion de colgajo	si	6	7			1 37.05 ml/h
46	fusion lumbar (L2)	si	7	8		8	1.1 43.7 ml/h
70	mastoidectomia	si	6	6			1 34.2 ml/h
38	timpanoplastia derecha	si	7	6			1 37.05 ml/h
49	debridamiento de herida, infeccion quemadura	si	7	7			1 39.9 ml/h
46	colecistectomia laparoscopica	si	7	8			1.1 42.75 ml/h
46	reseccion radical de glandula submaxilar	si	7	7			1 39.9 ml/h
67	aseo y colgajo muscular de labio	si	6	6			0.9 34.2 ml/h
18	parotidectomia total	si	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
39	reseccion radical de piel en brazo	si	7	7			1 39.9 ml/h
60	Mastectomia radical bilateral	si	6	7		6	1 36.1 ml/h
60	diseccion radical de piel mas rotacion de colgajo	si	6	6			1 34.2 ml/h
30	mastoidectomia	si	7	8			1 42.75 ml/h
60	tiroidectomia total, reseccion radical de cuello	si	6	7		6	1 36.1 ml/h
39	mastectomia radical derecha	si	7	7			1 39.9 ml/h
55	liberacion endoscopica de tunel del carpo	si	6	6			1 34.2 ml/h
34	tiroidectomia total	si	7	7			1 39.9 ml/h
18	miringotomia	si	7	7			1 39.9 ml/h
45	mastoidectomia izquierdda	si	7	8		7	1 41.8 ml/h
30	colecistectomia laparoscopica	si	7	7			1 39.9 ml/h
28	biopsia glandula hipofisis	si	7	7		7	1 39.9 ml/h
70	escision radical de piel en dorso de la nariz	si	6	6			0.9 34.2 ml/h
49	septoplastia y radiofrecuencia de cornetes	si	7	7		7	1 39.9 ml/h
33	timpanoplastia	si	8	7			1 42.75 ml/h
18	cirugia endoscopica de senos paranales	si	7	7			1 39.9 ml/h
35	septoplastia	si	7	7			1 39.9 ml/h
27	tiroidectomia	si	7	7			1 39.9 ml/h
45	reseccion de adenoma hipofisiario	si	7	8		7	1.1 41.8 ml/h
64	biopsia Discal Endoscopica	si	6	6		6	0.9 34.2 ml/h
54	mastectomia radical derecha	si	7	7			1 39.9 ml/h
55	mastectomia radical modificada	si	7	7		7	1 39.9 ml/h
35	diseccion supraomohidea de cuello	si	7	8		8	1.2 43.7 ml/h
53	plastia de cicatriz en dorso de nariz y ceja	no	7	7			1 39.9 ml/h
70	reconstruccion y colgajo frontal por Ca de etmoid	no	7	7			1 39.9 ml/h
39	colecistectomia laparoscopica	no	7	8			1 42.75 ml/h
44	parotidectomia derecha	no	8	8			1.3 45.6 ml/h
60	biopsia pleural derecha	no	8	7			1.2 42.75 ml/h

### APENDICE 3. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki versión 2013 y con la Ley General de Salud y sus reglamentos en materia de investigación para la salud, Título Segundo: De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones comunes. Artículo 13 a 21.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respecto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

En cumplimiento a lo establecido en el artículo 21 del mencionado reglamento, se proporciona la siguiente información:

**I: Justificación y objetivos de la investigación.** Se me ha informado que el objetivo principal del estudio es conocer si tomar el medicamento llamado pregabalina antes del procedimiento quirurgico disminuye la cantidad de anestésicos administrados durante la cirugía.

Las razones para participar en este proyecto es ser sometido a una anestesia general. La razón para realizar este estudio es demostrar si el medicamento llamado pregabalina es útil para disminuir la cantidad de anestésicos administrados así como reducir la presencia de efectos adversos.

**II: Los procedimientos que se van a usar.** Se me ha informado que el procedimiento será tomar pregabalina 2 horas antes de la cirugía y que el efecto del medicamento será evaluado durante la misma.

**III: Las molestias o los riesgos esperados, cómo y quién las resolverá.** Se me ha explicado que el medicamento que se empleará para el estudio generalmente es seguro y bien tolerado.

Los efectos adversos son poco frecuentes y si llegan a presentarse por lo general son mínimos.

Los efectos adversos, si se llegan a presentar, somnolencia, fatiga o mareo. El personal médico e investigador vigilará en todo momento estas reacciones.

IV. **Los beneficios que puedan obtenerse.** Los resultados de este estudio ayudarán a determinar si la pregabalina disminuye el consumo de anestésicos inhalados y pueda usarse de manera rutinaria en pacientes que serán sometidos a anestesia general.

V. **Los procedimientos alternativos que pudieran ser ventajosos para el sujeto.** Se me ha explicado que en caso que decida no participar en este estudio, se llevara a cabo el protocolo prequirúrgico de manera habitual, sin que esto afecte el curso de mi enfermedad.

VI. **La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración.** Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación.

VII. **La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.** Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

VIII. **Privacidad y anonimato.** Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

IX: **Información actualizada obtenida durante el estudio.** En caso de que presente algún malestar debido al medicamento, se me brindará la oportunidad de abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento. Se me aclaró que tengo el derecho a conocer los resultados parciales o totales del estudio.

X: **Gastos por el proyecto de investigación.** El medicamento será proporcionado gratuitamente. Se me aclaró también que la participación en el estudio es libre sin recibir ninguna remuneración económica a cambio. No habrá indemnización económica de ningún tipo si se presentara algún efecto adverso, solo la atención médica necesaria.

XI. **Gastos adicionales.** Se me ha informado que los medicamentos requeridos para efectos de esta investigación no se me cobrarán, y serán cubiertos por el presupuesto de la investigación.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

**“Pregabalina como medicación preanestésica para disminuir agentes halogenados en anestesia general”**

---

Nombre y firma del paciente o responsable legal.

---

Nombre y firma del testigo 1

Dirección

Relación

---

Nombre y firma del testigo 2

Dirección

Relación

---

Nombre y firma del investigador responsable o principal

---

En este momento quien participa como promotor de este protocolo es la Dra. Eisleem Karel Madrid Zamora quien es el investigador principal y sus teléfono es el 7717473555 estando disponible las 24 horas del día para cualquier duda y aclaración.

El responsable técnico de este protocolo de investigación es el Dr. Ernesto Alonso Ceballos Hernández y su teléfono es 4773251344, estando disponible las 24 horas del día para cualquier duda o aclaración.

El Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío con dirección en Blvd. Milenio No. 130, Col San Carlos la Rocha. León, Guanajuato, C.P.37600, Tel: (477) 267 2000, es el sitio de trabajo de los dos investigadores.

Para mayores informes o dudas, pueden comunicarse con el Dr. Rafal Ludwik Smoliski al correo [ludwiksrk@gmail.com](mailto:ludwiksrk@gmail.com) o con la Enfermera Diana Nolasco (extensión 1618) o al e-mail [dayane9171@hotmail.com](mailto:dayane9171@hotmail.com) ambos son miembros del comité de ético encargados del arbitraje del protocolo.

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Queda entendido que la dirección de investigación, el comité de investigación o el de ética en investigación, podrán requerir este documento en cuanto lo consideren necesario, así como que este documento deberá ser conservado por los investigadores por un mínimo de 5 años.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- M.P Acín, M. C. Bono. Analgesia preventiva con Pregabalina en intervenciones de hernia con malla. Revisión al año. Revista de la sociedad Española del dolor. 2009.
- 2.- C.E. Restrepo-Garcés. Gabapentina y Pregabalina ¿cuál es su papel en el perioperatorio? Revista de la Sociedad Española del Dolor. 6: 432-436; 2007
- 3.- Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. J Pain. 2006.
- 4.- Gilron I, Flatters SJ. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: a review of laboratory and clinical evidence. Pain Res Manage. 2006.
- 5.- Kubota T, Fang J, Meltzer LT, Krueger JM. Pregabalin enhances nonrapid eye movement sleep. J Pharmacol Exp Ther. 2001;299:1095-105.
- 6.- Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive effects of Gabapentin. J Pharmacol Sci. 2006;100:471-6.
- 7.- Sills GJ. Mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. Curr Opin Pharmacol. 2006;6:108-13.
- 8.- Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. Epilepsia. 2004;45 Suppl 6:13-8
- 9.- Thomas Roth. A review of the effects of pregabalin on sleep disturbance across multiple clinical conditions. [Sleep Medicine Reviews 18 \(2014\)](#).
- 10.- Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and Postoperative pain a systematic review of randomized controlled trials. Pain. 2006; 126: 91-101.
- 11.-Seib RK, Paul JE. Preoperative Gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. Can J Anesth. 2006; 53: 5: 461-469.
- 12.- Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesics effects

of perioperative Gabapentin on Postoperative Pain: A Meta-Analysis. *Reg Anesth and Pain Med.* 2006; 31: 237-247.

13.- Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia.* 2002. 57: 451-462.

14.- Fisher JH, Barr AN, Rogers SL, Fisher PA, Trudol VL. Lack of serious toxicity following Gabapentin over-dose. *Neurology.* 1994; 44: 982-983.

15. Verma A, St Clair EW, Radtke RA. A case of sustained massive Gabapentin overdose without serious side effects. *Therapeutic Drug Monitoring.* 1999; 21: 615-617

16.- Miller, Ronald D. Inhaled Anesthetic Pharmacokinetic: uptake, distribution, metabolism and toxicity. *Miller's Anesthesia* Eight Edition.

17.- Miller, Ronald D. Inhaled Anesthetic: Pulmonary Pharmacology. *Miller's Anesthesia* Eight Edition.

18.- Miller, Ronald D. Inhaled Anesthetic: Cardiovascular Pharmacology. *Miller's Anesthesia* Eight Edition.

19.- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Newman TB. *Designing Clinical research: an epidemiologic approach.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins;2013. Appendix 6<sup>a</sup>, page 73.