



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA: EFICACIA DE DOS DOSIS DE
PREGABALINA VÍA ORAL PARA DISMINUIR LA RESPUESTA PRESORA A LA
LARINGOSCOPIA DIRECTA.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en
Anestesiología.

William Ricardo Marín Flores

Génesis Xaymar Romero

Tutor: Domingo Antonio Khan Fernández

Caracas, noviembre de 2017

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 15/01/2018

AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

Yo, (Nosotros) William Ricardo Main y Génesis Xaymar Romero, autor(es) del trabajo o tesis, Colúscotómica laparoscópica: Eficacia de dos dosis de fugoabaling vía oral para disminuir la respuesta presora a la latroscopia dirigida.
Presentado para optar: el grado académico de Especialistas en Anestesiología.

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo
Indique:	

Génesis Romero -
C.I.N° 19.725.637
e-mail: generomero1@gmail.com

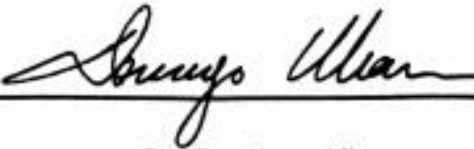
Firma(s) autor (es)

William R. Main
C.I.N° 19.373.211
e-mail: williamricardo23@hotmail.com

En Caracas, a los 15 días del mes de Enero de 2018

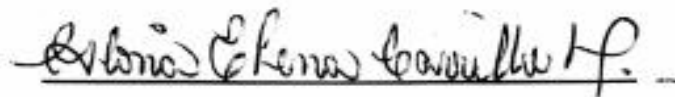
Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



Dr. Domingo Khan

Tutor



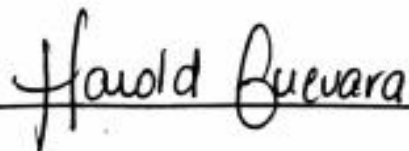
Dra. Gloria Carrillo

Directora del Programa



Dr. Domingo Khan

Coordinador Académico



Dr. Harold Guevara

Asesor Estadístico

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	14
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	21
REFERENCIAS	27
ANEXOS	31

COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA: EFICACIA DE DOS DOSIS DE PREGABALINA PARA DISMINUIR LA RESPUESTA PRESORA A LA LARINGOSCOPIA DIRECTA.

William Ricardo Marín Flores CI: 19.373.211. Sexo: masculino. E-mail: williamricardo23@hotmail.com. Tlf: 0424-1072459. Dirección: Servicio de Anestesiología piso 6, Hospital Universitario de Caracas.

Génesis Xaymar Romero CI: 19.725.637. Sexo: femenino. E-mail: generomero1@gmail.com. Tlf: 0424-3245135. Dirección: Servicio de Anestesiología piso 6, Hospital Universitario de Caracas.

Tutor: Domingo Antonio Khan Fernández CI: 6.613.985 Sexo: masculino. E-mail: khan.domingo@gmail.com . Tlf: 0414-2875722. Dirección: Servicio de Anestesiología piso 6, Hospital Universitario de Caracas.

RESUMEN

Objetivo: comparar la eficacia de la pregabalina vía oral en diferentes dosis como medicación preanestésica para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia directa e intubación oro-traqueal en pacientes adultos sometidos a colecistectomía laparoscópica. **Métodos:** se realizó un estudio analítico, de diseño experimental, comparativo, prospectivo y simple ciego con pacientes entre 30 y 50 años, divididos en dos grupos (150 mg y 300 mg) a los cuales se les suministraron pregabalina vía oral en la medicación preanestésica. Se midieron variables hemodinámicas: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media previo y a los minutos 1, 5 y 10 post laringoscopia directa (LGD) e intubación oro-traqueal, así como antes de la insuflación del neumoperitoneo, extubación y 5 minutos después de estos eventos. **Resultados:** No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis intergrupar e intragrupal en las variables de FC, PAS, PAD y PAM previo y a los minutos 1, 5 y 10 posterior a la LGD e intubación oro-traqueal ($p > 0,05$). Cinco minutos después de la insuflación del neumoperitoneo, la única variable hemodinámica que no se alteró en ambos grupos fue la FC, el resto tuvo variaciones significativas ($p < 0,05$) y, después de la extubación, sólo el grupo A mantuvo valores estables de FC, PAS, PAD y PAM. ($p > 0,05$). **Conclusión:** La pregabalina vía oral a dosis de 150 mg y 300 mg es una alternativa segura para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia directa e intubación oro-traqueal. **Palabras clave:** laringoscopia, intubación, respuesta presora, pregabalina, anestesiología, colecistectomía laparoscópica.

SUMMARY

Objective: To compare the efficacy of two doses of pregabalin orally in premedication to reduce laryngoscopy's pressor response in adult patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. **Methods:** An analytical, comparative, prospective, simple blind and experimental design study was made it in patients between 30 and 50 years old who were given two doses of pregabalin orally (150 mg and 300 mg) in preanesthetic medication. Hemodynamics variables were measured: heart rate, systolic, diastolic and mean blood pressure, previous to direct laryngoscopy and after 1, 5 and 10 minutes. Furthermore, these variables were measured previous pneumoperitoneum insufflation and extubation as well as 5 minutes later. **Results:** There were no statistically significant differences in the HR, SBP, DBP and MAP between and within each of these groups before and 1, 5 and 10 minutes after direct laryngoscopy and tracheal intubation ($p < 0,05$). There was no difference in the HR five minutes after pneumoperitoneum insufflation in both groups ($p > 0,05$). No significant difference was observed in the HR, SBP, DBP and MAP after extubation in group A ($p > 0,05$). **Conclusion:** Oral premedication with pregabalin 150 mg and 300 mg is effective and safely to blunt hemodynamic pressure response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. **Key words:** Laryngoscopy, intubation, pressure response, pregabalin, anesthesiology, laparoscopy cholecystectomy.

INTRODUCCIÓN

La laringoscopia directa causa importantes cambios hemodinámicos de carácter adrenérgico, los cuales pueden repercutir sobre la función cardiovascular de cada paciente. La liberación de catecolaminas que ocurre durante este procedimiento puede causar efectos nocivos que se evidencian clínicamente como taquicardia, hipertensión, isquemia miocárdica, arritmias y hemorragia cerebral. Por esta razón, los anestesiólogos buscan nuevas opciones terapéuticas (drogas usadas en otras patologías y situaciones clínicas) que resulten ser una medida segura y económica para la prevención de la respuesta presora a la estimulación laringotraqueal.

Planteamiento y delimitación del problema

El paciente bajo anestesia general está expuesto a una actividad simpática incrementada que no sólo se circunscribe al momento de la intubación, sino que está presente durante todo el intraoperatorio. Esto causa el uso de mayores dosis de fármacos anestésicos y narcóticos, generando una recuperación más tardía, así como la aparición de efectos indeseados. ⁽¹⁾

La instrumentación de la vía aérea, a través de la laringoscopia e intubación traqueal, actúa como una noxa que debería ser atenuada con una adecuada premedicación. ⁽²⁾

La pregabalina es un compuesto gabapentinoide descrito estructuralmente como ácido (S)-3 aminometil-5-metil-hexanoico, relacionado estructuralmente con el neurotransmisor inhibitorio ácido gamma amino-butírico. Inhibe los canales de calcio voltaje dependiente en el sistema nervioso central, sin interactuar en el receptor GABA. Tiene propiedades analgésicas, ansiolíticas, anticonvulsivantes y es efectivo en la prevención del componente neuropático del dolor postquirúrgico. ⁽²⁾

Algunos estudios internacionales han demostrado que diferentes dosis de pregabalina vía oral en la medicación preanestésica disminuyen la respuesta presora

a la instrumentación de la vía aérea. Sin embargo, los mismos se han realizado en grupos poblacionales no específicos con muestras pequeñas, a dosis bajas de hasta 150 mg y en un grupo heterogéneo de procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Así mismo, no se ha reportado ninguna investigación similar en la literatura nacional especializada. ⁽²⁾

Por esta razón, se realizó un estudio que determinó el efecto de la pregabalina a diferentes dosis (150 mg vs. 300 mg) para atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia directa e intubación orotraqueal en pacientes ASA I-II de ambos sexos, entre 18 y 60 años, del Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas (HUC), planificados para colecistectomía laparoscópica electiva durante el período comprendido entre enero de 2017 y junio de 2017.

Justificación e importancia

La laringoscopia directa e intubación orotraqueal se consideran unos de los estímulos más frecuentes e invasivos de la práctica anestésica. Sus efectos fisiopatológicos son tan importantes como sus complicaciones traumáticas. ⁽³⁾

La respuesta cardiovascular a estos procedimientos se debe a un reflejo simpático evocado por la estimulación de los tejidos de la laringe y la tráquea durante el procedimiento; que consiste en aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Además, el aumento de la concentración plasmática de catecolaminas precipita la aparición de otros fenómenos como isquemia miocárdica, arritmias y hemorragia cerebral. ⁽³⁾

Muchas han sido las opciones farmacológicas introducidas en la medicación preanestésica o durante la inducción para atenuar este estímulo nocivo: bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes hipotensores y opioides; pero estos fármacos causan efectos como bradicardia, hipotensión y depresión respiratoria postoperatoria. La pregabalina vía oral antes de la cirugía atenúa efectivamente la respuesta simpática a la laringoscopia e intubación, con estabilidad hemodinámica perioperatoria y sin efectos secundarios postoperatorios. Igualmente, su perfil

farmacocinético lineal y su variabilidad interindividual baja, la hacen una droga segura en pacientes de riesgo con patologías cardíacas, renales y hepáticas.

Debido a la falta de investigaciones institucionales y nacionales previas relacionadas al uso de la pregabalina vía oral en la atenuación de la respuesta adrenérgica asociada a la laringoscopia directa e intubación, los investigadores fueron motivados a plantearse el objetivo de dar respaldo al problema en estudio. Además, en el Hospital Universitario de Caracas, la colecistectomía laparoscópica constituye el procedimiento de referencia para el tratamiento de la litiasis vesicular, por lo que es una de las principales cirugías realizadas en la institución.

Esta investigación evaluará si la premedicación con pregabalina garantiza la estabilidad hemodinámica durante momentos importantes de la cirugía laparoscópica como son la instrumentación de la vía aérea, después de la insuflación del neumoperitoneo y la extubación. De confirmarse estas premisas, este estudio sería una contribución importante a la práctica anestésica diaria. Así mismo, proporcionará herramientas metodológicas para realizar futuros trabajos.

Antecedentes

Uno de los primeros fármacos usados para atenuar la respuesta catecolaminérgica fue el practolol. En 1977, Ryhänen P. y Cols., determinaron que este betabloqueante cardioselectivo disminuía significativamente el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en pacientes con y sin enfermedad cardiovascular bajo anestesia general inducidos con tiopental y succinilcolina. Promoviendo así, pequeñas dosis de este fármaco previo al acto quirúrgico. ⁽⁴⁾

En la década de los ochenta se usaron nuevas drogas que producían menos complicaciones y mayor estabilidad cardiovascular al momento de manipular la vía aérea. Fueron los alfa agonistas de acción central, entre ellos la clonidina. En 1986 Ghignone M. y Cols., demostraron que el uso de clonidina (5 microgramos) en pacientes sometidos a bypass aortocoronarios, con historia de hipertensión arterial y NYHA 3-4, disminuía los cambios hemodinámicos a la realización de la

laringoscopia. Además, disminuía el requerimiento de fentanilo para mantener una adecuada profundidad anestésica. ⁽⁵⁾

A mediados de los años noventa una nueva familia de fármacos surgió: análogos estructurales del GABA, el primero en comercializarse fue la gabapentina (Neurontin®), que se autorizó en USA para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, otras indicaciones fueron promovidas por el laboratorio fabricante, como el tratamiento para el dolor neuropático, trastorno bipolar, profilaxis para migraña, etc. Diez años después, el mismo laboratorio fabricante comercializa Pregabalina (Lyrica®) con efectos similares pero con un costo mayor. El primer estudio publicado que demuestra los beneficios del uso de los análogos estructurales del GABA data del año 2006. Fassoulaki A. y Cols., estudiaron 46 pacientes sometidas a histerectomía abdominal por enfermedades benignas, un grupo fue premedicado con gabapentina 1600 mg y otro grupo con placebo seis horas antes de la cirugía. La anestesia fue inducida con propofol y cis-atracurio. Valores de tensión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca fueron tomados a los 0, 1, 3, 5 y 10 minutos después de la intubación traqueal. Los autores demostraron que la gabapentina atenuaba la respuesta presora a la laringoscopia pero no la taquicardia asociada a la intubación orotraqueal. ⁽⁶⁾

Ese mismo año, Memiş D. y Cols., estudiaron el efecto de la gabapentina en un grupo de 90 pacientes ASA I sometidos a cirugías electivas. Un primer grupo de treinta pacientes recibió premedicación placebo V.O, un segundo grupo gabapentina 400 mg VO y un tercer grupo gabapentina 800 mg VO. Los autores hallaron que el uso de gabapentina 800 mg VO una hora antes de la inducción anestésica atenuaba la respuesta presora y la taquicardia producida por la laringoscopia directa. ⁽⁷⁾

El primer estudio publicado en la base de datos PubMed que evaluó los efectos benéficos de la pregabalina (Lyrica) como fármaco para la medicación preanestésica fue realizado en el año 2011. Gupta y Cols., estudiaron 80 pacientes ASA I y II, de ambos sexos, en edades comprendidas entre 24 y 54 años sometidos a cirugías electivas. La muestra fue dividida en dos grupos, uno recibió premedicación placebo VO y el otro recibió pregabalina 150 mg VO 60 min – 75 min

antes de la inducción anestésica. La misma fue realizada con propofol y rocuronio y mantenida con isoflurane, óxido nitroso y oxígeno. Los valores de presión arterial y frecuencia cardíaca fueron tomados 1, 3, 5 y 10 minutos después de la laringoscopia e intubación, luego a intervalos de 5 minutos hasta finalizar el procedimiento. Los autores del estudio demostraron que los pacientes del grupo de pregabalina tuvieron una mejor sedación previa a la cirugía, sin atenuación significativa de la frecuencia cardíaca. Además, la presión arterial fue atenuada al momento de la estimulación orotraqueal. Así mismo, se redujo el uso de analgesia postoperatoria, sin observarse efectos secundarios como depresión respiratoria, náuseas y vómitos. ⁽⁸⁾

En el año 2012, Rastogi B. y Cols., estudiaron la titulación de dicha droga y la disminución de la respuesta hemodinámica. Se tomó una muestra de 90 pacientes, ASA I-II, de ambos géneros, con edades comprendidas entre los 24- 56 años. Se dividieron en tres grupos. Grupo 1 recibió placebo VO. Grupo 2 pregabalina 75 mg VO y Grupo III pregabalina 150 mg VO. Todos recibieron la medicación una hora antes de la inducción. En ambos grupos de pregabalina se logró un nivel de sedación preoperatoria adecuado. Un incremento significativo de presión arterial y frecuencia cardíaca se observó en el Grupo 1 y Grupo 2. Sin embargo, en el Grupo III se observó una atenuación significativa de la presión arterial media. No se observaron efectos adversos en ninguno de los grupos estudiados. ⁽⁹⁾

En el año 2013, Talikoti y Cols., compararon el uso de lidocaína libre de preservativo a dosis de 1,5 mg/kg vs. pregabalina vía oral para la disminución de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia. Se tomó una muestra de 60 pacientes ASA I, dividido en dos grupos, uno recibió lidocaína 1,5 mg/kg tres minutos previos a la inducción EV y el otro pregabalina VO a dosis de 150 mg. Los parámetros evaluados fueron: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media antes de la inducción y a los 1, 3 y 5 minutos después de la laringoscopia. Los autores determinaron que la lidocaína fue más efectiva que la pregabalina en controlar la frecuencia cardíaca al minuto después de la laringoscopia. En cambio, la pregabalina fue más efectiva que la lidocaína en

controlar la presión arterial diastólica en el minuto 1, 3, 5 minutos después de la laringoscopia y la presión arterial media a los 3 minutos después del estímulo. ⁽¹⁰⁾

Marco Teórico

El creciente y rápido avance de la tecnología quirúrgica en las últimas décadas ha permitido el desarrollo de técnicas avanzadas como la cirugía laparoscópica. El espectro de este tipo de intervención es amplio, abarca la cirugía abdominal, ginecológica, urológica, torácica, ortopédica, entre otras. Ello ha creado nuevos desafíos para la anestesiología moderna que condiciona una permanente actualización. La colecistectomía laparoscópica es una técnica quirúrgica que requiere la administración de anestesia general, la cual debe proporcionar al paciente hipnosis, analgesia, relajación neuromuscular y protección neurovegetativa. ⁽¹¹⁾

La laringoscopia e intubación endotraqueal son procedimientos que se efectúan en forma rutinaria durante la administración de la anestesia general para tener una vía aérea permeable y mantener una ventilación adecuada en el paciente durante el acto anestésico. Como consecuencia de esta técnica, se produce una respuesta cardiovascular caracterizada por hipertensión arterial y taquicardia, la cual es bien tolerada la mayoría de las veces en pacientes sanos. Sin embargo, esta situación puede desencadenar infarto al miocardio, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes hipertensos y con cardiopatía isquémica, debido al incremento de la demanda de oxígeno por el miocardio. Otro hecho que se produce como consecuencia de este procedimiento es el incremento de las concentraciones séricas de catecolaminas. Se acepta que las distintas acciones de las catecolaminas se producen merced a la unión de dichas sustancias con receptores celulares de dos tipos: receptores α , responsables de las acciones principalmente estimulantes: vasoconstricción, midriasis y de la inhibición del intestino, siendo estos efectos antagonizados por los agentes bloqueantes adrenérgicos alfa; y receptores β , los cuales pueden ser de dos tipos, receptores β_1 : responsables de la acción estimulante cardíaca y metabólica que consiste en lipólisis

y glucogenólisis muscular y receptores β_2 responsables de la broncodilatación y vasodilatación de vasos coronarios. ⁽¹²⁾

La pregabalina es un análogo del ácido gamma-aminobutírico (GABA) (ácido s-3- aminometil-5-metilhexanoico) que presenta similitudes con la gabapentina. Es una droga antiepiléptica que se ha usado como tratamiento adyuvante para convulsiones parciales desde el 2004. La estructura molecular de la pregabalina se deriva de la adición de una cadena alifática en la posición 3 de la molécula de GABA. En estudios in vitro se demostró que este fármaco se une específicamente y con alta afinidad a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio de tipo P, Q y N dependientes de voltaje en el SNC, desplazando potencialmente a la 3H-gabapentina. Los estudios confirman que para ejercer su actividad analgésica y anticonvulsiva, tiene que unirse a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$. De esta manera, reduce la liberación de varios neurotransmisores, como glutamato, noradrenalina, acetilcolina y sustancia P. No muestra afinidad por los receptores ni altera las respuestas asociadas a otros fármacos que se utilizan con frecuencia en el tratamiento de las convulsiones o del dolor. No interacciona con los receptores GABA-A ni GABA-B, no se metaboliza en GABA ni es agonista de GABA, y no inhibe la recaptación ni la degradación de este neurotransmisor. Contrariamente a lo que podría esperarse a considerar la semejanza de la estructura con la del GABA, no tiene actividad gabaérgica. ⁽¹³⁾

La pregabalina, a diferencias de otras drogas que actúan a nivel central, es hidrofílica e ionizada a pH neutro, haciéndola insoluble en lípidos así como a las membranas celulares. ⁽¹⁴⁾

Para cruzar las barreras intestinales y hematoencefálica requiere de un sistema transportador especializado (sistema L), responsable de transportar aminoácidos esenciales como L-leucina, L-isoleucina y L-valina. Se requiere de la misma cadena alifática en la posición 3, que permite su unión a la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependiente, para hacerla permeable al sistema L. ⁽¹⁵⁾

Los canales de calcio voltaje dependiente están conformados por una unidad principal (α_1), y cuatros subunidades auxiliares (β , γ , $\alpha_2\text{-}\delta$). La unidad principal α_1

funciona como poro y sensor de cambio del potencial, a través de esta ocurre el flujo de iones de Ca. La subunidad β está en el citosol y media algunas interacciones proteína-proteína con partes específicas de la unidad α_1 que regulan la actividad del poro. La subunidad γ tiene cuatro dominios transmembrana e interactúa con la parte extracelular de la unidad α_1 , puede reducir sutilmente las corrientes de calcio cuando es expresada. Por último, la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$ está formada por dos proteínas unidas entre sí por puentes disulfuro, de localización extracelular, incrementa la expresión de canales de calcio funcionales en la membrana celular, aumenta el flujo de calcio y modula la actividad del canal aumentando las tasas de activación e inactivación. ⁽¹⁶⁾

En los mamíferos, se han aislado cuatro subtipos de la subunidad $\alpha_2\text{-}\delta$, cada uno codificado en diferentes genes. Cada subtipo tiene un peso molecular de 150 kDa y consiste en un residuo de 900 a 1100 aminoácidos. Sólo los subtipos 1 y 2 se unen a la pregabalina con gran afinidad. El primero está localizado en neocortex, amígdala, hipocampo, asta dorsal y médula espinal mientras que el segundo se ubica en el cerebelo y la habénula. ⁽¹⁷⁾

La reducción de la liberación de neurotransmisores resulta especialmente beneficiosa en las situaciones clínicas en las que probablemente exista un exceso de actividad de determinados neurotransmisores: ansiedad, epilepsia, dolor neuropático, etc. Además, parece que el efecto farmacológico se mantiene en el tiempo una vez que el fármaco es retirado del medio, lo que expresa la presencia de un efecto farmacológico de una duración superior (16 horas) al previsto en relación con la semivida de eliminación farmacocinética (6 horas). ⁽¹⁸⁾

Los parámetros farmacocinéticos de la pregabalina son similares tanto en voluntarios sanos, en pacientes con neuropatía, como individuos con epilepsia. La absorción de este fármaco tras la administración por vía oral es rápida y completa, con un compartimiento lineal (primer orden) e incrementando proporcionalmente con la dosis, alcanzando la concentración plasmática máxima entre 1 y 1,5 horas después de la administración. Así mismo, se demostró que el ED₅₀ vía oral de este fármaco es de 1,8 mg/kg, para alcanzar una concentración plasmática de 1.6 $\mu\text{g/mL}$,

esta concentración es efectiva para evitar episodios de convulsiones y dolor neuropático.⁽¹⁹⁾

La proporción de fármaco disponible para ejercer su efecto farmacológico (biodisponibilidad) es superior al 90%, y es dependiente de la dosis. Esta es una de las diferencias de importancia en referencia a la gabapentina, fármaco cuya absorción es dependiente de la presencia de un transportador saturable específico por lo que los aumentos de dosis no generaban aumentos proporcionales de la cantidad absorbida, existiendo por consiguiente, inadecuada relación dosis efectos. La velocidad de absorción de pregabalina disminuye cuando se administra con alimentos, sin embargo la cantidad absorbida no varía.⁽²⁰⁾

Diversos estudios farmacológicos han determinado que la pregabalina no se une a proteínas plasmáticas, por lo tanto, no ocurren interacciones con drogas con alta afinidad a la albúmina. La concentración del fármaco en LCR es de 1% a 30% de la concentración plasmática y alcanza su pico a las 8 horas.⁽²¹⁾

En estudios preclínicos se ha comprobado que pregabalina atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta en ratas y está presente en la leche de las ratas lactantes. En el ser humano se ha estimado un volumen aparente de distribución de 0,56-1,2 L/Kg, facilitado en parte por la ausencia de fijación a proteínas del plasma, su poca lipofilicidad y su alta solubilidad en agua. La eliminación de este fármaco se realiza de forma exclusiva por la orina, como señala el hecho de que tras una dosis de pregabalina marcada isotópicamente, aproximadamente el 98% de la radiactividad sea recuperada inalterada en orina. El aclaramiento renal es proporcional al aclaramiento de la creatinina, por lo que en pacientes con insuficiencia renal o en hemodiálisis es necesario un ajuste de las dosis. Además, no inhibe ni estimula la expresión del sistema citocromo P450, siendo nula la interacción metabólica con otros fármacos.⁽²²⁾

Objetivo General

Comparar la eficacia de la pregabalina vía oral en diferentes dosis como medicación preanestésica para atenuar la respuesta presora a la laringoscopia directa e intubación orotraqueal en pacientes que serán sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas durante el período comprendido entre enero 2017 a junio 2017.

Objetivos específicos

1. Registrar el compromiso hemodinámico de frecuencia cardíaca en cada grupo de estudio previo a la inducción endovenosa y a los minutos 1, 5, y 10 después de la intubación orotraqueal.
2. Registrar el comportamiento hemodinámico de presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, y presión arterial media de cada grupo de estudio previo a la inducción endovenosa, y a los minutos 1, 5 y 10 después de la intubación orotraqueal.
3. Describir los cambios hemodinámicos de cada grupo previo a la insuflación del neumoperitoneo y 5 minutos después.
4. Describir los cambios hemodinámicos de cada grupo previo a la extubación y 5 minutos posterior a la misma.
5. Registrar el uso de drogas de rescate tipo efedrina, atropina y fentanilo durante el intraoperatorio en cada uno de los grupos de estudio.
6. Determinar la presencia de efectos adversos en cada grupo de estudio una hora posterior a la extubación durante la estadía en Sala de Cuidados Post Anestésicos.

Aspectos éticos

Los pacientes incluidos en este estudio fueron visitados el día previo a la cirugía para conocer sus antecedentes médicos y quirúrgicos, así como para realizar un examen físico pertinente. Se explicó a cada paciente, de forma detallada, las ventajas de recibir medicación preanestésica con pregabalina. Además, se informó

acerca de los fármacos que recibiría para controlar y regular las manifestaciones hemodinámicas causadas por la realización de la laringoscopia directa e intubación orotraqueal. En casos de complicaciones o efectos adversos relacionados con el fármaco (somnolencia, hipotensión, náuseas) se administraron los medicamentos necesarios para contrarrestar dichos síntomas, siendo la prioridad el resguardo de la salud y el confort del paciente.

La participación de los pacientes fue voluntaria y los mismos tenían la opción de retirarse del estudio después de haber dado su aprobación. Los datos recolectados en esta investigación fueron confidenciales y sólo se usaron para este fin.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico, aleatorio, de diseño experimental, comparativo, prospectivo y simple ciego.

Población y muestra

La población estudiada fue representada por todos los pacientes del Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, programados para colecistectomía laparoscópica durante un período de seis meses, comprendido entre enero y junio de 2017. En base a datos obtenidos por estadísticas provenientes de la institución, se seleccionó una muestra no probabilística e intencional, conformada por 50 pacientes que fueron sometidos a colecistectomía laparoscópica, que aceptaron participar de manera voluntaria previa firma del consentimiento informado y que cumplieron con los criterios de inclusión: ASA I o II, edades entre 18 y 60 años e IMC < 30 Kg/m². Se excluyeron a todos aquellos pacientes con alergia sospechada o conocida al fármaco en estudio, predictores de vía aérea difícil, laringoscopia fallida en el primer intento, tratamiento médico con betabloqueantes, pacientes en período de lactancia materna y con negativa a la participación en el estudio.

La muestra de 50 pacientes fue calculada para que los resultados presentaran significancia estadística, obteniendo un total de 25 pacientes para el grupo A y 25 pacientes para el grupo B.

Se realizó un estudio piloto, en el cuál se usaron dosis de 450 mg y 600 mg, aplicado a 4 pacientes (2 pacientes por cada dosis) con las características señaladas para los criterios de inclusión. Se observó la aparición de efectos secundarios del tipo bradicardia (FC < 50 ppm) e hipotensión (PAM < 65 mmHg) en todos los casos y retardo del despertar en un paciente que recibió 600 mg. Las complicaciones hemodinámicas observadas respondieron de forma satisfactoria a la administración de efedrina y atropina. Por esta razón, se decidió usar dosis de 150 mg y 300 mg. Los grupos fueron divididos de la siguiente manera: El grupo A fue conformado por

aquellos pacientes que recibieron 150 mg de pregabalina y el grupo B por aquellos que recibieron 300 mg del mismo fármaco. Los grupos fueron asignados de forma aleatoria mediante un sobre sellado y opaco que contenía 50 papeles identificados con las letras A y B (25 por cada letra). Antes de realizar el estudio, se tomaba al azar uno de los papeles del sobre que indicaba el grupo seleccionado.

Procedimientos

El día previo al acto quirúrgico se realizó la visita preanestésica, en la cual se evaluó al paciente con un examen físico de rutina por aparatos y sistemas. Se analizaron parámetros de laboratorio, paraclínicos pertinentes y predictores de vía aérea difícil. Así mismo, fue explicado el acto anestésico, en qué consistía y el objetivo de la medicación preanestésica con pregabalina una hora previa a la inducción, se expuso sus beneficios y posibles efectos adversos, para crear así, un ambiente de confianza entre el paciente y el equipo de investigación, a fin de consentir por escrito su participación en el estudio. El día de la intervención fueron registrados los datos demográficos y de identificación.

En el área de preanestesia, se administró al paciente pregabalina vía oral a dosis de 150 mg (Grupo A) o 300 mg (Grupo B) con 5 cc de agua, de 60 min a 90 min previos a la inducción endovenosa. Después, fueron cateterizadas 2 vías periféricas de 16G o 18G, previa infiltración con anestésico local (lidocaína 1%). A través de una de ellas se anexó un sistema conformado por macrogotero y solución 0,9% de 100 cc, por donde se administraron las siguientes drogas: ketoprofeno 100 mg, ranitidina 50 mg, dexametasona 8 mg y metoclopramida 10 mg. La otra vía fue usada para hidratación parenteral con soluciones 0,9% o Ringer de 500 cc.

En el área quirúrgica, los pacientes fueron monitorizados con cardioscopio de una derivación (EKG), presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso (SpO₂) y capnografía (ETCO₂), por medio de un equipo multiparámetros marca Doctus IV. La técnica anestésica aplicada fue anestesia general inhalatoria. La preoxigenación fue realizada con una FiO₂ de 100% y la inducción endovenosa con: midazolam: 0,05 mg/kg, fentanilo: 2 µg/kg, lidocaína (1%): 1,5 mg/kg, propofol: 2,5 mg/kg y rocuronio:

0,6 mg/Kg. Después, se midieron los parámetros hemodinámicos basales (tiempo pre-laringoscopia – Pre LGD): frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión arterial media (PAM). Tres minutos después de haber sido administrado el relajante muscular, se procedió a realizar la laringoscopia directa e intubación orotraqueal con un laringoscopio *WelchAllyn* hojas *Macintosh* números 3 o 4 y tubos orotraqueales de diversos calibres (según sexo y clasificación Mallampati del paciente). Una vez intubado, se conectó a un sistema circular semicerrado con reabsorción parcial de CO₂ marca *Dräger-Fabius* y se mantuvo la anestesia con Sevoflurane a un MAC entre 1,5% - 2%. Se inició ventilación a modo volumen controlado o presión según las condiciones clínicas de cada sujeto. La FiO₂ durante la anestesia fue entre 30%-40%. Los valores hemodinámicos (FC, PAS, PAD, PAM) fueron registrados un minuto después de la intubación (tiempo post-laringoscopia directa - Post LGD). Después de la conexión a la ventilación mecánica se pusieron medidas de protección ocular y sonda de Foley. Así mismo, los parámetros hemodinámicos de FC, PAS, PAD, PAM fueron registrados a los 5 y 10 minutos después de la intubación.

Durante el intraoperatorio se administraron los siguientes fármacos: fentanilo 1 µg/kg VEV en casos de PAM o FC mayores al 20% del nivel basal; atropina 1 mg VEV en casos de bradicardia menor a 50 lpm y que comprometía el gasto cardíaco y efedrina 5 mg VEV en casos de disminución mayor al 20% de la PAM basal.

Recursos humanos y materiales

A.- Materiales:

- Quirófanos, equipos de monitorización, máquinas de anestesia y equipos médicos del Hospital Universitario de Caracas.
- Drogas anestésicas suministradas por el departamento de Unidosis del Servicio de Anestesiología del HUC.
- Computadoras.

B.- Humanos:

- Pacientes del Servicio de Cirugía II que serán sometidos a colecistectomía laparoscópica.
- Adjuntos y residentes del Servicio de Cirugía II del HUC.
- Residentes de la Cátedra-Servicio de Anestesiología del HUC.
- Personal de enfermería perteneciente al área de quirófano.
- Personal del Departamento de Unidosis.

C.- Financiamiento:

- Propio e institucional

Tratamiento estadístico

Los datos fueron procesados con el programa estadístico PAST versión 2.17c. Se corroboró el ajuste de las variables cuantitativas a la distribución normal con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se describen con la media \pm desviación estándar. Se presentan cuadros de distribución de frecuencias y comparativos entre los grupos de estudio. Las diferencias entre las medias de las variables hemodinámicas entre los grupos (150 o 300 mg de pregabalina) se establecieron mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Las comparaciones de medias de los parámetros hemodinámicos basal, al minuto, a los 5 minutos y a los 10 minutos en cada grupo de estudio, se hicieron con análisis de varianza y la prueba post-hoc de Bonferroni para establecer entre qué grupos exactamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Las comparaciones de medias de los parámetros hemodinámicos basal y a los cinco minutos de la insuflación del neumoperitoneo y de la extubación, se hicieron con la prueba T para muestras relacionadas. Se realizaron comparaciones de proporciones con la prueba Z. Todos los test se consideraron significativos con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 50 pacientes, distribuidos equitativamente entre dos grupos de estudio (25 sujetos cada uno) y sin diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo, edad y la clasificación ASA. (Cuadro 1)

La media en edad (años) para el grupo A fue de $42,24 \pm 13,11$ mientras que para el grupo B fue de $42,12 \pm 11,44$. Respecto al sexo de los pacientes, el sexo femenino predominó en ambos grupos: 80% en el grupo A y 76% en el grupo B. La población masculina fue del 20% y de 24%, en los grupos A y B, respectivamente. (Cuadro 1)

En cuanto a la clasificación ASA, se observó que en el grupo A los pacientes ASA I representaron el 48% y los ASA II el 52%, mientras que en el grupo B la población ASA I fue de 52% y la ASA II de 48%.

Al comparar entre los grupos las medias de frecuencia cardíaca basal con los minutos 1, 5 y 10 después de la intubación endotraqueal, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas con la t de Student para muestras independientes ($p > 0,05$). (Cuadro 2). Tampoco se observó diferencia al realizar el análisis estadístico intragrupal. ($p = 0,07$ para el grupo A y $p = 0,31$ para el grupo B). (Cuadro 4)

Así mismo, no se apreciaron diferencias entre los promedios de presión arterial sistólica, diastólica y media basales con los datos obtenidos a los minutos 1, 5 y 10 después de la intubación oro-traqueal en la comparación intergrupala. (Cuadro 3). En cambio, en el análisis intragrupal, se observaron diferencias en el grupo A, específicamente entre los promedios de PAD al minuto y a los 10 minutos (ANOVA: $p = 0,03$; Bonferroni $p = 0,026$), y entre las medias de PAM al minuto y a los 10 minutos (Cuadro 6: ANOVA: $p = 0,04$; Bonferroni $p = 0,043$). El resto de los valores de estas variables hemodinámicas en el grupo A y todos los del grupo B, no presentaron diferencias. (Cuadro 4)

Al realizar la comparación de las medias de los parámetros hemodinámicos previos a la insuflación del peritoneo y de la extubación, y cinco minutos después de realizada cada una de estas acciones, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. (Cuadro 5). El análisis intragrupal previo y después del neumoperitoneo no evidenció diferencias significativas en la frecuencia cardíaca. Sin embargo, las variables de PAS, PAD y PAM si mostraron diferencias en los dos grupos. (Cuadro 6). Respecto a la extubación, se evidenció que el grupo A no tuvo diferencias significativas en ninguna de las variables hemodinámicas. Por otra parte, el grupo B si mostró diferencias significativas en todos los parámetros hemodinámicos evaluados. (Cuadro 6)

Durante el intraoperatorio, el uso de un primer rescate con efedrina fue necesario en el 40% de los pacientes del grupo B (10 sujetos) y en el 16% del grupo A (4 sujetos), sin observarse diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. En el grupo B, las dosis de efedrina usadas en el primer rescate fueron: 10 mg (50%, 5 pacientes), 5 mg (30%, 3 pacientes), 25 mg (10%, 1 paciente) y 7,5 mg (10%, 1 paciente). En el grupo A, las dosis de efedrina como primer rescate fueron: 10 mg (75%, 3 pacientes) y 5 mg (25%, 1 paciente). (Cuadro 7)

El uso de un segundo rescate con efedrina fue necesario en el 12% de los pacientes del grupo B (3 sujetos) y en el 4% del grupo A (1 sujeto). Este hallazgo no fue significativo. (Cuadro 5). En el grupo B, las dosis de efedrina en el segundo rescate fueron: 10 mg (66,7%, 2 pacientes) y 7,5 mg (33,3%, 1 paciente). En el grupo A la dosis fue de 10 mg en el único paciente que la requirió. (Cuadro 7)

La administración de atropina fue requerida sólo por un paciente del grupo A (4%), a quien se le administró una dosis de 0,5 mg. Este no requirió de un segundo rescate. (Cuadro 7)

Respecto al uso de bolos de fentanilo, este fue usado como primer rescate en dos pacientes del grupo A (8%), a quienes se les administraron una dosis de 50 µg a cada uno. Así mismo, un segundo rescate con esta droga fue necesario en uno de

los sujetos (4%) a una dosis de 25 µg. Ninguno de los sujetos de estudio del grupo B requirió rescate con fentanilo. (Cuadro 7)

El único efecto adverso reportado la primera hora después de la extubación en Sala de Cuidados Post Anestésicos (SCPA) fue la desorientación, esta ocurrió en un paciente del grupo A (4 %), sin reportes de efectos secundarios en el grupo B ($p > 0,05$). (Cuadro 7)

DISCUSIÓN

La laringoscopia directa causa alteraciones hemodinámicas importantes que se evidencian clínicamente en forma de taquicardia e hipertensión. Además, el aumento de la concentración plasmática de catecolaminas precipita la aparición de fenómenos cardiovasculares como isquemia miocárdica, arritmias y hemorragia cerebral. Por otro lado, la colecistectomía laparoscópica ha ganado popularidad en la práctica quirúrgica moderna. Las ventajas de este procedimiento son: pequeñas incisiones cutáneas, disminución del dolor postoperatorio y deambulación precoz. Sin embargo, el manejo anestésico de estos pacientes es complicado debido a las alteraciones fisiológicas que causan el neumoperitoneo y la posición del paciente. Los cambios asociados a estos son aumento de la presión arterial, disminución del gasto cardíaco y aumento de las resistencias vasculares sistémica y pulmonar, comprometiendo la perfusión tisular. ^(23,24)

Estos cambios fisiológicos son debido a una variación en el balance de los sistemas simpáticos y parasimpáticos o a una hipersensibilidad del receptor. El anestesiólogo debe tomar medidas específicas para prevenir estas alteraciones hemodinámicas que pueden aumentar la morbilidad perioperatoria. Estudios recientes han determinado que aumentos de hasta 10 mmHg en la presión arterial media, tanto en pacientes normotensos como hipertensos, se asociaron a un aumento del 20% de presentar falla renal, coronariopatías y enfermedad vascular cerebral. ⁽²⁵⁾

Desde hace muchos años, numerosos estudios se han hecho para encontrar la manera de abolir la respuesta al estrés. Drogas como el fentanilo, nifedipina, diltiazem, esmolol, lidocaína, clonidina y dexmedetomidina han sido evaluadas con resultados variables. ^(26,27,28,29)

La pregabalina es un fármaco gabapentinoide que actúa inhibiendo los canales de calcio voltaje dependiente en el sistema nervioso central, sin interactuar en el receptor GABA. Tiene efectos analgésicos, anticonvulsivos y ansiolíticos. Es particularmente útil en el control del componente neuropático del dolor agudo. Sin

embargo, a pesar de la poca literatura que explique los efectos protectores cardiovasculares de este fármaco, cada día son más los trabajos que evidencian los beneficios de su uso en la medicación preanestésica para atenuar la respuesta presora a la laringoscopia directa e intubación orotraqueal. ^(9,30,31) En el presente estudio se evaluó la eficacia de dos dosis de pregabalina, de 150 mg y 300 mg, en colecistectomía laparoscópica.

En relación a las variables demográficas de la muestra, el análisis estadístico determinó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio respecto al sexo, su promedio de edad y la clasificación ASA. Esto evidencia balanceo y ausencia de sesgo, permitiendo un análisis fiable y no influenciado por variables intervinientes.

El primer parámetro evaluado fue la frecuencia cardíaca. No se observaron diferencias significativas entre los grupos y aunque en el análisis intragrupal se observaron ligeros aumentos entre las medias a los minutos 1, 5 y 10 después de la intubación respecto al valor basal, estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Esto indica la efectividad de ambas dosis de pregabalina para mantener una frecuencia cardíaca estable, protegiendo al miocardio de complicaciones como arritmias e isquemia, relacionadas con la descarga adrenérgica y a la respuesta presora de la laringoscopia directa e intubación orotraqueal. Este hallazgo se corresponde con otros publicados previamente, como el de Rastogi y Cols.⁽⁹⁾ quienes premedicaron con dos dosis de pregabalina vía oral (75 mg y 150mg), evidenciándose un menor aumento del pulso con la dosis de 150 mg. Resultados similares se han evidenciado con la gabapentina, fármaco análogo de la pregabalina. El trabajo hecho por Memis y Cols. ⁽⁷⁾ demostró que la premedicación con 800 mg de gabapentina vía oral, una hora antes de la cirugía, disminuía la respuesta presora evitando la taquicardia postlaringoscopia directa. Comparada con la gabapentina, la pregabalina tiene un perfil farmacocinético predecible y lineal.

Respecto al resultado de la comparación de los promedios basales de presión arterial sistólica, diastólica y media con los obtenidos a los minutos 1, 5 y 10 minutos después de la intubación, no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas en el análisis entre los grupos. Así mismo, el análisis intragrupal del grupo B no mostró diferencias significativas entre los valores basales y los obtenidos en los diversos tiempos. Se puede asumir que la dosis de 300 mg no permite cambios significativos en la presión arterial después de realizar la instrumentación de la vía aérea, garantizando estabilidad hemodinámica en el procedimiento. Al no coexistir en este trabajo diferencias significativas de las variables hemodinámicas con el grupo de 150 mg, una dosis alta de 300 mg es segura de usar en pacientes ASA I y II. Este hallazgo coincide con el trabajo de Meena y Cols. ⁽³²⁾, quienes demostraron que una dosis de 300 mg de pregabalina previene eficazmente la respuesta presora a la laringoscopia directa en pacientes sometidos a anestesia general.

Por otro lado, el grupo A sí evidenció diferencias, específicamente entre los promedios de PAD al minuto y a los 10 min (ANOVA: $p=0,03$; Bonferroni $p=0,026$), y entre las medias de PAM al minuto y a los 10 min (ANOVA: $p=0,04$; Bonferroni $p=0,043$). Cabe destacar que la alteración de presión observada no fue una respuesta presora al estímulo ni un aumento de la descarga catecolaminérgica, ya que la variación registrada fue hipotensión arterial. Este descenso de la PAD de 66,56 mmHg a 56 mmHg y de la PAM de 83,20 mmHg a 70,56 mmHg, se puede explicar por el efecto vasodilatador de los fármacos anestésicos inhalatorios y a la falta de estímulo quirúrgico. El resto de los valores en los distintos tiempos no presentaron significancia estadística. De esta manera, la estabilidad hemodinámica se mantuvo durante el procedimiento. Este hallazgo coincide con publicaciones previas como las de Gupta y cols ⁽³³⁾ y Shirin y cols ⁽³⁴⁾, donde la premedicación con una dosis de pregabalina de 150 mg fue eficaz para atenuar la respuesta presora a la laringoscopia directa en colecistectomía laparoscópica.

En relación al resultado del análisis de las variables hemodinámicas previo y cinco minutos después de la insuflación del neumoperitoneo, no hubo diferencias significativas entre los grupos. En el análisis intragrupal, la frecuencia cardíaca se mantuvo estable en ambas dosis de pregabalina, lo que comprueba la efectividad de este fármaco para evitar la taquicardia una vez insuflado el neumoperitoneo. Sin

embargo, en el análisis de las variables de presión arterial sistólica, diastólica y media, se registraron aumentos estadísticamente significativos de todos estos valores en las dos dosis estudiadas. Esto sugiere que la pregabalina no previene los cambios fisiológicos de presión arterial causados por la insuflación de la cavidad peritoneal con dióxido de carbono. No obstante, el trabajo publicado en 2011 por Gupta y Cols. ⁽³³⁾ demostró que 150 mg de pregabalina mantenía valores constante de presión arterial después del neumoperitoneo, por lo tanto, el resultado de esta investigación puede explicarse por una inadecuada profundidad anestésica. Es importante destacar que no se contó con BIS para medir dicho parámetro en este trabajo.

El análisis del estudio de las variables hemodinámicas previo y cinco minutos después de la extubación no evidenció diferencias significativas en el análisis intergrupar. El grupo de dosis de 150 mg no mostró diferencias entre los valores de FC, PAS, PAD Y PAM previo y después de la extubación, de esta manera se garantizó la estabilidad de estos parámetros fisiológicos una vez despierto el paciente. Por otro lado, la dosis de 300 mg sí mostro diferencias significativa en los parámetros antes mencionados, lo que sugiere una mayor variabilidad de estas variables en relación al grupo de 150 mg. El único estudio encontrado que evalúa el comportamiento hemodinámico previo y después de la extubación es el de Chaudhary A y Cols. ⁽³⁵⁾, esta investigación determinó que con una dosis de 150 mg la PAM se alteraba significativamente en los pacientes una vez extubados. Debido a esta contradicción en los resultados, sugerimos que se realicen más estudios con mayores muestras.

A pesar de que la administración de efedrina por hipotensión arterial durante el intraoperatorio fue necesario en 10 pacientes del grupo B versus 4 pacientes del grupo A y que el tratamiento con atropina por bradicardia fue necesario en un paciente del grupo A, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las dos dosis de pregabalina con ambas drogas de rescate. Este hallazgo no coincide con otros trabajos como los de Gupta K y Cols. ⁽³³⁾ y Chaudhary A. y Cols. ⁽³⁵⁾, cuyos trabajos con 150 mg de pregabalina no mostraron ningún caso de hipotensión o

bradicardia, así como el de Meena y Cols. ⁽³²⁾, quienes con dosis de 300 mg tampoco reportaron casos. Este efecto puede explicarse por un efecto vasodilatador por una CAM de sevoflurane alta, que no disminuyó de 1,5% en todos los pacientes. No se contó con un analizador de concentración espirada de este halogenado que permitiera una dosificación más exacta de la anestesia inhalatoria.

Durante la intervención fueron necesarios repiques con bolos de fentanilo en dos pacientes del grupo A y en ningún paciente del grupo B, lo que explica una disminución significativa del requerimiento de anestésicos endovenosos tipo opioides en el intraoperatorio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de 150 mg y 300 mg. Este hallazgo concuerda con otros estudios previos como el de Meena y Cols. ⁽³²⁾, quienes estudiaron las mismas dosis de pregabalina como premedicación para cirugía laparoscópica.

El único efecto adverso registrado posterior a la extubación en Sala de Cuidados Post Anestésicos (SCPA) fue la desorientación, esta ocurrió en una paciente del grupo A, y se resolvió espontáneamente antes del egreso de SCPA. Este hallazgo no tuvo diferencia estadística con el otro grupo de estudio. Esta premisa indica la seguridad del fármaco.

La premedicación con pregabalina vía oral, a dosis de 150 mg y 300 mg, es una alternativa segura y efectiva para disminuir la respuesta presora a la laringoscopia directa e intubación orotraqueal. Así mismo, disminuye el requerimiento de fármacos anestésicos tipo opioides en el intraoperatorio, por lo que evita la aparición de efectos secundarios asociados a estos. La dosis de 150 mg se asoció a una menor incidencia de hipotensión arterial. Se requiere de más estudios con mayores muestras para establecer la efectividad de esta droga para prevenir la variabilidad hemodinámica posterior a la insuflación del neumoperitoneo y la extubación.

Para el desarrollo de próximos estudios inherentes a esta línea de investigación se recomienda:

1. Considerar una mayor muestra de estudio.

2. Hacer uso de analizadores de concentración espirada de halogenados para una mejor titulación de las concentraciones de estos anestésicos durante el intraoperatorio.
3. Evaluar profundidad anestésica con Índice Biespectral, para garantizar una mejor titulación de fármacos endovenosos e inhalatorios según el grado de hipnosis.
4. Realizar estudios sobre la analgesia postoperatoria con el uso de pregabalina como premedicación en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.
5. Estudiar la efectividad de la pregabalina en otros grupos de pacientes como ancianos y pediátricos.

REFERENCIAS

- (1) Prys Roberts C., Green L.T., Meloche R., Foex P. Studies of Anaesthesia in relation to hypertension II, Hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1971; 43:531–47.
- (2) George P.E., Chander R., Liddle D., Abraham V. Premedication dilemmas, is Pregabalin the answer? *J Res Pharm Pract.* 2015 Jul-Sep;4(3):142-6. doi: 10.4103/2279-042X.16236.
- (3) Kayhan Z., Aldemir D., Mutlu H., Ogus E. Qué es responsable de la respuesta hemodinámica debido a la laringoscopia e intubación endotraqueal? Catecolaminas, la vasopresina o la angiotensina? *Revista Europea de Anestesiología* 2005; 22(10):780-785.
- (4) Ryhänen P., Saarela E., Saukkonen J., Hollmén A. Circulatory responses to laryngoscopy and endotracheal intubation in patients with and without cardiovascular disease. Effect of prophylactic practolol. *Ann Chir Gynaecol.* 1977; 66(6):294-8.
- (5) Ghignone M. Effects of clonidine on narcotic requirements and hemodynamic response during induction of fentanyl anesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986; 64(1):36-42.
- (6) Fassoulaki A., Melemeni A., Paraskeva A., Petropoulos G. Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2006; 96(6):769-73.
- (7) Memiş D., Turan A., Karamanlioğlu B., Seker S., Türe M. Gabapentin reduces cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23(8):686-90
- (8) Gupta K., Bansal P., Gupta P.K., Singh Y.P. Pregabalin premedication - A new treatment option for hemodynamic stability during general anesthesia: A prospective study. *Anesth Essays Res.* 2011; 5(1):57-62.
- (9) Rastogi B., Gupta K., Gupta P.K., Agarwal S., Jain M., Chauhan H. Oral pregabalin premedication for attenuation of haemodynamic pressor response of airway instrumentation during general anaesthesia: A dose response study. *Indian J Anaesth.* 2012; 56(1):49-54. doi: 10.4103/0019-5049.93344
- (10) Talikoti A.T., Dinesh K., Deepak V.D., Nanda A., Somasekharam P. Comparison of injection lignocaine (preservative free) 1.5 mg/kg i.v with oral pregabalin 150 mg for attenuation haemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation. *J Indian Med Assoc.* 2013; 111(10):692-6.

- (11) Togonal T., Gulhas N., Cicek M., Teksan H.I., Ersoy O. Carbon dioxide pneumothorax during laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2002; 16(8):1242.
- (12) Vucevic M., Purdy G.M., Ellis F.R. Esmolol hydrochloride for management of the cardiovascular stress responses to laryngoscopy and tracheal intubation. *British Journal of Anaesthesia* 1992; 68: 529-530.
- (13) Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel α_2 -delta subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res* 2007 Feb; 73 (2): 137-50
- (14) Sills G.J. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006 Feb; 6 (1): 108-13
- (15) Su T.Z., Feng M.R., Weber M.L., 2005. Mediation of highly concentrative uptake of pregabalin by L-type amino acid transport in Chinese hamster ovary and Caco-2 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313, 1—10.
- (16) Arikath J., Campbell, K.P., 2003. Auxiliary subunits: essential components of the voltage-gated calcium channel complex. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 298—307.
- (17) Piechan J.L., Donevan, S.D., Taylor, C.P., Dickerson, M.R., Li, Z., 2004. Pregabalin, a novel anticonvulsant, analgesic, and anxiolytic drug, exhibits class-specific α_2 -delta-1 and α_2 -delta-2 calcium channel subunit binding. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 111 (Program No. 115)
- (18) Bockbrader H.N., Radulovic L.L., Posvar E.L., et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010 Aug; 50 (8): 941-50
- (19) Busch J., Strand J., Posvar E., et al. Pregabalin (CI-1008) multiple-dose pharmacokinetics and safety/tolerance in healthy volunteers [abstract]. *PharmSci* 1999; 1: 2033
- (20) Alvey C., Bockbrader H., Gonyea-Polski S., et al. An oral, rising, single- and multiple-dose, tolerance and pharmacokinetic study of pregabalin (CI-1008) capsules in healthy volunteers. New York: Pfizer Inc., 2000 Mar 13.
- (21) Buvanendran A., Kroin J.S., Reuban S.S., et al. Cerebrospinal fluid bioavailability of oral pregabalin [abstract no. S-206]. *Anesth Analg* 2008; 106 (3S): S-206

- (22) Bockbrader et al. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49 (10): 661-669 0312-5963/10/0010-0661/\$49.95/0
- (23) Pravin Ubale, Indrani Hemantkumar. Effect of intravenous clonidine on hemodynamic changes in laparoscopic cholecystectomy: a randomized control study. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care* 2016; ISSN 1607-8322, ISSN (Online) 2220-5799.
- (24) Russell W.J., Morris R.G., Frewin D.B., Drew S.E. Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1981;53(8): 837–39.
- (25) Fox E.J., Sklar G.S., Hill C.H., Villanueva R., King B.D. Complication related to the pressure responses to endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1977;47:524-5.
- (26) Kale S.C., Mahajan R.P., Jayalakshami T.S., Raghavan V., Das B. Nifedipine prevents the pressor response to laryngoscopy and tracheal intubation in patients with coronary artery disease. *Anaesthesia.* 1988;43(6):495-97.
- (27) Mikawa K., Ikegaki J., Maekawa N., Goto R., Kaetsu H., Obara H. The effect of diltiazem on the cardiovascular response to tracheal intubation. *Anaesthesia*, 1990;45(4):289-93.
- (28) Yildiz M., Tavlan A., Tuncer S., Reisli R., Yosunkaya A., Otelcioglu S. Effect of dexmedetomidine on haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation: perioperative haemodynamics and anaesthetic requirements. *Drugs RD.* 2006;7(1):43-52.
- (29) Parra A., Ruiz T. Colecistectomía laparoscópica: eficacia de la clonidina a diferentes dosis vía endovenosa en la disminución de la respuesta presora post-laringoscopia directa. Hospital Universitario de Caracas. 2015.
- (30) Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73(2):137-50.
- (31) Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical [13]practice. *Epilepsia.* 2004;45:13–18.
- (32) Meena R., Meena K., Prakash S. (2016) Study of Attenuation of Cardiovascular Response during Laryngoscopy and Intubation Using Two

Different Doses of Pregabalin as Premedication in Controlled Hypertensive Patients-A RCT. J Anesth Clin Res 7:607.

- (33) Gupta K., Sharma D., Gupta P.K. Oral premedication with pregabalin or clonidine for hemodynamic stability during laryngoscopy and laparoscopic cholecystectomy: A comparative evaluation. Saudi J Anaesth 2011;5:179-84.
- (34) Shirin Parveen et al., Comparative Clinical Study of Oral Clonidine versus Oral Pregabalin Premedication. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Sep, Vol-10(9): UC21-UC25.
- (35) Chaudhary A., Sanghvi K., Parikh H. Oral premedication with pregabalin and clonidine for hemodynamic stability during laryngoscopy: A comparative study. Int J Basic Clin Pharmacol 2015;4:294-9.

ANEXOS

Anexo 1

Fecha: _____

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

En caso de usted aprobarlo, será incluido (a) en un proyecto de estudio, en el cual 1 hora previa al acto anestésico se le administrará vía oral un fármaco de nombre Pregabalina con sólo 5 cc de agua. Este medicamento actuará de forma favorable sobre el sistema cardiovascular al momento de colocarle un tubo para que pueda respirar, tal como le fue informado durante la visita pre-anestésica realizada por el anesthesiólogo el día anterior a la intervención. De esta manera, se sabrá si el fármaco previene el aumento de la presión arterial y los latidos del corazón producidos por la intubación.

De igual forma, en caso de presentarse cualquier complicación asociada a la administración del medicamento, como sueño, disminución de la presión arterial, náuseas, se le administrarán los medicamentos necesarios para su recuperación, siendo la prioridad en todo momento el resguardo de su salud.

Su participación es voluntaria y usted puede retirarse del estudio después de haber dado su conformidad para participar. Puede negarse a responder cualquier pregunta y preguntar a los investigadores cualquier duda que tenga usted. Los datos recolectados en esta investigación son confidenciales y sólo se utilizarán para fines académicos y científicos. Así mismo, de ocurrir algún perjuicio o fallecimiento del paciente, los investigadores, a través de un seguro, harán la compensación correspondiente al paciente y/o familiares. El fármaco a usar es Lyrica® tabletas de 150 mg y 300 mg, realizado por laboratorios Pfizer, suministrado por los investigadores, resguardado en blísteres y en su respectivo empaque.

Firma del paciente

Firma del investigador

Fecha: _____

Anexo 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, C.I
Número _____ de _____ años de edad, he leído y
comprendido el contenido de la hoja de información al paciente participante del
proyecto de investigación denominado: **COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA:
EFICACIA DE DOS DOSIS DE PREGABALINA PARA DISMINUIR LA
RESPUESTA PRESORA A LA LARINGOSCOPIA DIRECTA**, aclarando todas las
dudas que he tenido al respecto de forma satisfactoria.

En mi calidad de voluntario (a), reconozco que no estoy obligado a firmar este
consentimiento y aun habiendo firmado, puedo retirarme en cualquier momento
durante la ejecución de los procedimientos previamente aceptados por mi persona,
sin que esto afecte de ninguna manera la calidad del tratamiento médico-quirúrgico al
cual voy a ser sometido (a).

Con mi firma certifico que este consentimiento lo acepto de manera voluntaria
sin presiones de ningún tipo y que mi participación se realizará el día:
_____.

NOMBRE Y FIRMA DEL PARTICIPANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

Anexo 3

Instrumento de recolección de datos

Trabajo Especial de Investigación titulado: **COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA: EFICACIA DE DOS DOSIS DE PREGABALINA PARA DISMINUIR LA RESPUESTA PRESORA A LA LARINGOSCOPIA DIRECTA.**

Información del paciente

Número de historia: _____ Edad: _____ Sexo: _____ ASA: _____

Antecedentes Médicos: _____

Antecedentes Quirúrgicos: _____

Alergias: _____ IMC: _____

Hábitos Psicobiológicos: _____

Dosis de medicación preanestésica de Pregabalina: () 150 mg () 300 mg

Variables hemodinámicas durante el pre e intraoperatorio

Variables	Basal	1 min	5 min	10 min
Frecuencia cardíaca				
Presión Arterial Sistólica				
Presión Arterial Diastólica				
Presión Arterial Media				

Variables

**Previo a
insuflación del
neumoperitoneo**

5 min

Frecuencia cardíaca

Presión Arterial Sistólica

Presión Arterial Diastólica

Presión Arterial Media

Variables

**Previo a
extubación**

5 min

Frecuencia cardíaca

Presión Arterial Sistólica

Presión Arterial Diastólica

Presión Arterial Media

Hora de inicio de la cirugía: _____

Hora de culminación de la cirugía: _____

Dosis de rescate con Efedrina durante el intraoperatorio () SÍ () NO

Hora Dosis (mg)

Dosis de rescate con Atropina durante el intraoperatorio () SÍ () NO

Hora Dosis (mcg)

Dosis de rescate con Opioide (Fentanyl) durante el intraoperatorio () SÍ () NO

Hora Dosis (mcg)

Observaciones:

Anexo 4

Cuadro 1

Caracterización de pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica según sexo, edad y clasificación ASA, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período enero 2017- junio 2017.

Sexo	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)		Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)		P
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Femenino	20	80,0	19	76,0	0,5
Masculino	5	20,0	6	24,0	
Grupos de edad (años)	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
18 a 19	1	4,0	0	0,0	0,5
20 a 29	3	12,0	3	12,0	0,33
30 a 39	6	24,0	9	36,0	0,26
40 a 49	7	28,0	4	16,0	0,24
50 a 59	6	24,0	8	32,0	0,37
60 a 67	2	8,0	1	4,0	0,5
Edad (años) X ± D.E.	42,24 ± 13,11		42,12 ± 11,44		0,97
ASA	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
ASA I	12	48,0	13	52,0	0,5
ASA II	13	52,0	12	48,0	
Total	25	100,0	25	100,0	

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

X ± D.E.: Media ± Desviación Estándar.

Anexo 5

Cuadro 2

Comparación de las medias de frecuencia cardiaca basal y a los minutos 1, 5 y 10 posterior a la laringoscopia directa e intubación oro-traqueal entre los grupos de estudio, en pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período enero 2017- junio 2017

Variables	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)				Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)				T; P
	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	
FC basal (lpm)	51	98	71,64	11,38	48	104	69,48	14,19	T=0,59; P=0,55
FC 1 min (lpm)	60	97	80,12	11,76	52	111	78,16	16,58	T=0,48; P=0,63
FC 5 min (lpm)	51	103	76,36	14,24	50	105	75,40	16,79	T=0,21; P=0,83
FC 10 min (lpm)	49	92	72,20	13,33	52	123	75,44	18,75	T=-0,71; P=0,48

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Mín: Mínimo. Máx: Máximo. D.E.: Desviación Estándar.

Anexo 6

Cuadro 3

Comparación de las medias de presión arterial sistólica basal y a los minutos 1, 5 y 10 posterior a la laringoscopia directa e intubación oro-traqueal entre los grupos, en pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período de enero 2017-junio 2017

Variables	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)				Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)				T; P
	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	
PAS basal (mm Hg)	67	150	103,88	23,47	48	140	102,84	24,41	T=0,15; P=0,88
PAS 1 min (mm Hg)	71	149	105,12	22,28	76	132	105,08	16,16	T=0,007; P=0,99
PAS 5 min (mm Hg)	56	132	96,40	18,73	73	131	97,80	16,28	T=-0,28; P=0,77
PAS 10 min (mm Hg)	54	129	92,28	15,28	70	120	95,40	15,16	T=-0,72; P=0,47
PAD basal (mm Hg)	40	90	62,32	13,87	30	93	63,64	18,22	T=-0,28; P=0,77
PAD 1 min (mm Hg)	42	93	66,56	13,11	39	90	65,00	14,99	T=0,39; P=0,69
PAD 5 min (mm Hg)	37	85	59,16	13,67	38	75	58,16	9,94	T=0,29; P=0,76
PAD 10 min (mm Hg)	38	73	56,00	9,98	38	90	61,16	13,23	T=-1,55; P=0,12
PAM basal (mm Hg)	51	110	78,96	18,18	36	123	80,04	23,48	T=-0,18; P=0,85
PAM 1 min (mm Hg)	58	120	83,20	17,66	58	110	81,04	16,39	T=0,44; P=0,65
PAM 5 min (mm Hg)	45	105	74,56	16,67	50	96	73,64	11,91	T=0,22; P=0,82
PAM 10 min (mm Hg)	43	100	70,56	11,65	10	110	72,32	19,44	T=-0,38; P=0,69

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Mín: Mínimo. Máx: Máximo. D.E.: Desviación Estándar. PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media.

Anexo 7

Cuadro 4

Comparación de las medias de FC basal y a los minutos 1, 5 y 10 posterior a la laringoscopia directa e intubación oro-traqueal en cada grupo de estudio, en pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas durante el período de enero 2017- junio 2017.

Variables	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)				P	Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)				P
	Mín	Máx	Media	D.E.		Mín	Máx	Media	D.E.	
FC basal	51	98	71,64	11,38	0,07	48	104	69,48	14,19	0,31
FC al minuto	60	97	80,12	11,76		52	111	78,16	16,58	
FC a los 5 min	51	103	76,36	14,24		50	105	75,40	16,79	
FC a los 10 min	49	92	72,20	13,33		52	123	75,44	18,75	
PAS basal	67	150	103,88	23,47	0,08	48	140	102,84	24,41	0,23
PAS al minuto	71	149	105,12	22,28		76	132	105,08	16,16	
PAS a los 5 min	56	132	96,4	18,73		73	131	97,80	16,28	
PAS a los 10 min	54	129	92,28	15,28		70	120	95,40	15,16	
PAD basal	40	90	62,32	13,86	0,03*	30	93	63,64	18,22	0,36
PAD al minuto	42	93	66,56	13,11		39	90	65,00	14,99	
PAD a los 5 min	37	85	59,16	13,67		38	75	58,16	9,94	
PAD a los 10 min	38	73	56,00	9,98		38	90	61,16	13,23	
PAM basal	51	110	78,96	18,18	0,04*	36	123	80,04	23,48	0,23
PAM al minuto	58	120	83,20	17,66		58	110	81,04	16,39	
PAM a los 5 min	45	105	74,56	16,67		50	96	73,64	11,91	
PAM a los 10 min	43	100	70,56	11,65		10	110	72,32	19,43	
Media ± D.E.										
PAD al minuto (Grupo A)					66,56 ± 13,11					0,026**
PAD a los 10 min (Grupo A)					56,0 ± 9,98					
Media ± D.E										
PAM al minuto (Grupo A)					83,20 ± 17,66					0,043**
PAM a los 10 min (Grupo A)					70,56 ± 11,65					

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Mín: Mínimo. Máx: Máximo. D.E.: Desviación Estándar. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media.

*ANOVA: Estadísticamente significativo. **Prueba post-hoc de Bonferroni.

Anexo 8

Cuadro 5

. Comparación entre los grupos de las medias de frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica previo y a los 5 minutos posterior a la insuflación del neumoperitoneo, en pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período de enero 2017- junio 2017.

Variables	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)				Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)				T; P
	Mín	Máx	Media	D.E.	Mín	Máx	Media	D.E.	
FC previa a la insuflación	49	90	70,32	12,64	47	100	71,60	16,20	T=-0,31; P=0,75
FC 5 minutos post- insuflación	43	98	72,88	14,02	46	104	70,64	16,77	T=0,51; P=0,61
PAS previa a la insuflación	55	120	95,60	16,32	70	126	95,76	14,28	T=-0,03; P=0,97
PAS 5 minutos post- insuflación	76	131	106,40	14,82	81	141	104,68	15,52	T=-0,40; P=0,69
PAD previa a la insuflación	39	80	59,44	9,98	39	87	61,24	11,81	T=-0,58; P=0,56
PAD 5 minutos post- insuflación	41	102	69,24	13,53	45	91	69,84	13,39	T=-0,15; P=0,87
PAM previa a la insuflación	44	100	73,48	13,30	54	103	75,92	13,43	T=-0,64; P=0,52
PAM 5 minutos post-insuflación	58	110	87,32	13,96	60	116	84,96	15,33	T=0,56; P=0,57
FC previa a la aextubación	51	101	74,48	11,73	49	96	69,92	13,90	T=1,25; P=0,21
FC 5 minutos post extubación	53	117	76,76	17,65	51	120	77,68	18,22	T=-0,18; P=0,12
PAS previa a la extubación	85	159	107,56	16,83	73	141	104,52	14,10	T=-0,18; P=0,85
PAS 5 minutos post extubación	85	144	114,76	16,72	89	148	116,48	13,84	T=-0,39; P=0,69
PAD previa a la extubación	51	94	69,68	12,02	41	92	64,56	10,79	T=1,58; P=0,12
PAD 5 minutos post-extubación	48	95	72,20	12,46	53	95	71,68	11,59	T=0,15; P=0,87
PAM previa a la extubación	64	105	82,92	12,08	61	108	80,36	10,68	T=0,79; P=0,43
PAM 5 minutos post-extubación	59	114	86,32	13,71	63	112	87,32	12,33	T=-0,27; P=0,78

Fuente: Instrumento de recolección de datos. Mín: Mínimo. Máx: Máximo. D.E.: Desviación Estándar.

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media.

Anexo 9

Cuadro 6

Comparación intra-grupal de las medias de frecuencia cardíaca previo y a los 5 minutos posterior a la insuflación del neumoperitoneo, en pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período de enero 2017- junio 2017.

Variables	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)				T; P	Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)				T; P
	Mín	Máx	Media	D.E.		Mín	Máx	Media	D.E.	
FC previa a la insuflación del neumoperitoneo	49	90	70,32	12,64	T=-1,25; P=0,22	47	100	71,60	16,20	T=0,49; P=0,63
FC a los 5 min de la insuflación	43	98	72,88	14,02		46	104	70,64	16,77	
PAS previa a la insuflación del neumoperitoneo	55	120	95,60	16,32	T=-3,02; P=0,006	70	126	95,76	14,28	T=-2,75; P=0,01
PAS a los 5 min de la insuflación	76	131	106,40	14,82		81	141	104,68	15,52	
PAD previa a la insuflación del neumoperitoneo	39	80	59,44	9,98	T=-3,28; P=0,003	39	87	61,24	11,81	T=-3,43; P=0,002
PAD a los 5 min de la insuflación	41	102	69,24	13,53		45	91	69,84	13,39	
PAM previa a la insuflación del neumoperitoneo	44	100	73,48	13,30	T=-4,53; P=0,00	54	103	75,92	13,43	T=-2,64; P=0,01
PAM a los 5 min de la insuflación	58	110	87,32	13,96		60	116	84,96	15,33	
FC previa a la extubación	51	101	74,48	11,73	T=-0,78; P=0,44	49	96	69,92	13,90	T=-3,52; P=0,002
FC a los 5 min de la extubación	53	117	76,76	17,65		51	120	77,68	18,22	
PAS previa a la extubación	85	159	107,56	16,83	T=-2,08; P=0,05	73	141	104,52	14,10	T=-4,00; P=0,001
PAS a los 5 min de la extubación	85	144	114,76	16,72		89	148	116,48	13,84	
PAD previa a la extubación	51	94	69,68	12,02	T=-0,96; P=0,35	41	92	64,56	10,79	T=-2,85; P=0,009
PAD a los 5 min de la extubación	48	95	72,20	12,46		53	95	71,68	11,59	
PAM previa a la extubación	64	105	82,92	12,08	T=-1,14; P=0,26	61	108	80,36	10,68	T=-2,81; P=0,01
PAM a los 5 min de la extubación	59	114	86,32	13,71		63	112	87,32	12,33	

Fuente: Datos de la investigación

Mín: Mínimo. Máx: Máximo. D.E.: Desviación Estándar. PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica. PAM: Presión arterial media.

Anexo 10

Cuadro 7

Distribución de pacientes sometidos a cirugías electivas de colecistectomía laparoscópica según la necesidad de la administración de drogas de rescate y la aparición de efectos secundarios en cada grupo de estudio, en el Servicio de Cirugía II del Hospital Universitario de Caracas, período enero 2017- junio 2017

Rescate 1 con Efedrina durante el Intraoperatorio	Grupo A: 150 mg pregabalina (n = 25)		Grupo B: 300 mg pregabalina (n = 25)		P
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sí	4	16,0	10	40,0	0,06
No	21	84,0	15	60,0	
Rescate 2 con Efedrina	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
Sí	1	4,0	3	12,0	0,3
No	24	96,0	22	88,0	
Rescate 1 con Atropina	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
Sí	1	4,0	0	0,0	0,5
No	24	96,0	25	100,0	
Rescate 1 con Fentanil	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
Sí	2	8,0	0	0,0	0,23
No	23	92,0	25	100,0	
Rescate 2 con Fentanil	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
Sí	1	4,0	0	0,0	0,5
No	24	96,0	25	100,0	
Efectos secundarios	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	P
Sí	1*	4,0	0	0,0	0,5
No	24	96,0	25	100,0	
Total	25	100,0	25	100,0	

Fuente: Datos de la investigación

*Desorientación