

11244



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
'IGNACIO CHAVEZ'

DOLOR INDUCIDO POR NOREPINEFRINA
EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA
UN ESTUDIO PROLECTIVO DOBLEMENTE CEGADO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER LA
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGIA
PRESENTA:
DRA. MARCELA ALEJANDRA VIDAL CUERVO

ASESOR: DR. MANUEL MARTINEZ LAVIN



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

MEXICO, D. F.

MARZO DE 2004



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.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHAVEZ

DEPARTAMENTO DE REUMATOLOGÍA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Dr. Marcela
A. Vidal Cuervo

FECHA: 8 Abril 2003

FIRMA: Marcela Vidal

OFICIO DE LIBERACIÓN DE TESIS



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director del Departamento de
Enseñanza

Dr. Manuel Martínez-Lavín
Director de Tesis
Jefe del Departamento de
Reumatología

Dedicatoria:

A mis padres: Leopoldo y Guadalupe

A mi esposo: Felipe

A mis hermanos: Leopoldo y Gabriela

A todos mis cuñados y sobrinos

A mis profesores:

Dra. Mary-Carmen Amigo

Dr. Carlos Pineda

Dr. Luis Silveira

A mi profesor y director de tesis:

Dr. Manuel Martínez-Lavín

A todos mis amigos

Índice

- Antecedentes	1
- Métodos	
- <i>Pacientes</i>	2
- <i>Intervenciones</i>	2
- <i>Objetivo</i>	3
- <i>Medidas de Desenlace</i>	3
- <i>Tamaño de la Muestra</i>	3
- <i>Aleatorización, generación de la secuencia</i>	3
- <i>Medidas de Seguridad de Ubicación y Participantes</i>	4
- <i>Métodos Estadísticos</i>	4
- Resultados	
- <i>Datos Basales</i>	4
- <i>Medidas de Desenlace</i>	5
- <i>Eventos Adversos</i>	5
- <i>Medicamentos Descontinuados</i>	5
- Discusión	
- <i>Interpretación</i>	6
- <i>Aplicación General</i>	6
- <i>Evidencia Global</i>	7
- Conclusión	8

- Bibliografía	9
- Anexo 1	11
- Anexo 2	12
- Anexo 3	13
- Anexo 4	14
- Anexo 5	15

Antecedentes

Varios grupos de investigadores, utilizando el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca han demostrado que los pacientes con fibromialgia (FM) tienen cambios consistentes con una persistente hiperactividad simpática y al mismo tiempo una hiporreactividad al estrés ortostático (1-6). Esta serie de evidencias condujo a la hipótesis de que la FM puede ser un síndrome doloroso mantenido simpáticamente (7). Esta patogenia pudiera explicar el peculiar síndrome doloroso que las pacientes con FM presentan, así como las otras manifestaciones de ésta enfermedad en los diferentes órganos y sistemas del cuerpo (8).

El dolor inducido por norepinefrina (NE) es el instrumento estándar de oro que se utiliza para investigar la presencia del dolor mantenido por el sistema nervioso simpático. Diversos estudios han demostrado que diferentes tipos de dolor neuropático previamente aliviados por terapias simpaticolíticas son reavivados mediante la aplicación cutánea de NE. Ali et al describieron a 12 pacientes con distrofia simpática refleja (Síndrome Regional Complejo Doloroso tipo I) en los que la aplicación de NE reavivaba el dolor (9). Torebjork et al. describieron que la aplicación de NE puede agravar el dolor en algunos, pero no en todos los pacientes con dolor simpáticamente mediado (10). Davis et al reportaron que la clonidina, agonista alfa-adrenérgico, en parches transdérmicos mejoran la hiperalgesia en el dolor mantenido por el simpático (11). La clonidina activa autoreceptores presinápticos adrenérgicos resultando en una reducción en la liberación de NE. Esto disminuye eficazmente la activación de receptores post-sinápticos alfa 1.

Métodos

Pacientes

Se estudiaron a 20 pacientes con FM y a dos grupos controles pareados por edad (± 5 años) y sexo, a saber, 20 pacientes con artritis reumatoide (AR) y 20 personas aparentemente sanas. Los criterios de inclusión para los 3 diferentes grupos fueron: para los pacientes con FM el que cumplieran con los criterios de clasificación de 1990 del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para FM (12) y la ausencia de comorbilidad. Para los de AR, el cumplir con los criterios de clasificación (13) además de presentar una enfermedad activa. Una exclusión para ambos grupos control fue la presencia de dolor diseminado y/o más de 11 puntos dolorosos de FM.

La medicación analgésica o antiinflamatoria fue suspendida 24 hrs. antes del estudio. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado. El Comité de Ética de nuestro Instituto aprobó el protocolo.

Intervenciones

El día del estudio, los pacientes llenaron una escala visual análoga (EVA) de 10 cms. para dolor, fatiga, dificultad para dormir, rigidez matutina e incapacidad, así como preguntas estructuradas acerca de la presencia de características distintivas de la FM de acuerdo a los criterios del ACR (12) y del síndrome de fatiga crónica de acuerdo a los criterios del Grupo Internacional de Estudio (14). Las inyecciones de NE se administraron bajo un protocolo doblemente cegado. Utilizando jeringas con agujas de calibre 29, se inyectaron de forma subcutánea, 10 microgramos de NE diluida en 0.1 ml de solución salina al 0.9% ó 0.1 ml de solución salina al 0.9 % sola, en la cara anterior del antebrazo. La substancia contrastante se inyectó en el antebrazo contralateral.

Objetivo

Definir si la inyección subcutánea de NE induce dolor en las pacientes con FM.

Medidas de desenlace

Los pacientes graduaron en una EVA de 10 cms. el máximo dolor local inducido durante los 5 minutos postinyección. Dolor inducido por NE se diagnosticó cuando la inyección de NE producía mayor dolor que la de placebo. La intensidad del dolor inducido por NE se calculó como la diferencia entre la calificación de la EVA de la inyección de NE menos la calificación de la EVA del placebo.

Los eventos adversos asociados fueron registrados.

Tamaño de la Muestra

Se determinó de forma arbitraria 20 pacientes por grupo. Este es un estudio piloto, no contábamos con información antes del estudio en cuanto a la respuesta esperada para la NE en los pacientes con AR y FM.

Aleatorización, generación de la secuencia

Se lanzaba una moneda para determinar la secuencia de intervención placebo-NE para cada participante. El brazo izquierdo fue inyectado primero en todas las ocasiones.

Medidas de Seguridad de Ubicación y Participantes

El médico quien inyectó a los pacientes estaba cegado en cuanto a que sustancia estaba administrando, no estándolo para el diagnóstico del paciente. La identidad de la sustancia inyectada fue descubierta hasta después de que se midieron los resultados obtenidos.

Métodos estadísticos

Media y desviación estándar se utilizaron para los valores descriptivos. Las variables binomiales fueron calculadas como proporciones con sus intervalos de confianza al 95%. Análisis de Chi cuadrada se uso para comparar las variables cualitativas. Análisis de varianza de una cola para comparar las variables continuas. La prueba de comparación múltiple de Bonferroni para determinar las diferencias entre grupos. Los valores de $p < 0.05$ fueron considerados como significativos.

Resultados

Datos Basales

Se delinear en la Tabla 1 (Anexo 1). Noventa por ciento de los pacientes con FM fueron mujeres. Su edad promedio fue 43 años. Cuando se comparó con los pacientes con AR, los sujetos con FM tuvieron valores similares en la EVA en cuanto a percepción de dolor y rigidez matutina. Sin embargo, tuvieron mayor calificación las escalas para fatiga, alteraciones en el sueño y percepción de la incapacidad.

Medidas de desenlace

Ochenta por ciento de los pacientes con FM tuvieron dolor inducido por NE de acuerdo a nuestra definición, en contraste con sólo el 30% de los pacientes con AR y 30% de los controles sanos tuvieron esa respuesta ($p < 0.05$). (Figura 1 [Anexo 2]). Así mismo, la intensidad del dolor inducido por NE fue mayor en el grupo de FM (media \pm DE 2.5 \pm 2.5) cuando fue comparado con los pacientes de AR (0.3 \pm 0.7) y con los controles sanos (0.3 \pm 0.8) $p < 0.0001$. (Figura 2 - Anexo 3)

La respuesta al placebo en el grupo de FM (media \pm DE 0.5 \pm 1.3) fue igual cuando se comparó al grupo de AR (0.1 \pm 0.2) $p = 0.07$.

Eventos Adversos

La inducción del dolor fue grave en 2 pacientes con FM inyectados con NE (Figura 2 [Anexo 3]). Otros eventos adversos están señalados en la Tabla 2 [Anexo 4]. Fue notable una irradiación peculiar al dolor a otras áreas de la extremidad observado en 8/20 de los pacientes con FM después de la inyección con NE.

Medicamentos Descontinuados

La Tabla 3 [Anexo 5] muestra los antiinflamatorios no esteroideos así como las drogas de acción central prescritas y sus vidas medias plasmáticas correspondientes. Los antiinflamatorios no esteroideos fueron descontinuados por lo menos 24 horas antes del estudio.

DISCUSIÓN

Interpretación

Nuestro estudio doble ciego demuestra que la mayoría de los pacientes con FM tienen dolor inducido por NE. Este tipo de respuesta fue significativamente diferente de la respuesta observada en otra condición de dolor crónico, la artritis reumatoide, y también diferente de los controles sanos. Así mismo, la intensidad del dolor inducido por NE fue mayor en los pacientes con FM cuando fue comparado con los otros dos grupos control. Estos resultados proporcionan el soporte experimental a la idea de que la FM es un síndrome doloroso mantenido por el sistema nervioso simpático.

Aplicación General

Reconocemos las limitaciones de nuestro estudio; a pesar de que se usó un protocolo doble ciego, el diagnóstico de los pacientes (FM, AR o controles sanos) no pudo ser cegado a los médicos que realizaban las inyecciones. Nosotros creemos que este hecho no alteró los resultados debido a que a todos los participantes se les dio la misma información en cuanto a que esperar de las inyecciones. Dicha información era básicamente lo que se encontraba en la forma de consentimiento.

Nuestro estudio no exploró la especificidad de la respuesta hiperalgésica a la NE en el grupo de la FM. Para examinar esta posibilidad sería necesario primero realizar un bloqueo simpático y después intentar reavivar el dolor con NE. Otra posible alternativa sería la intervención adicional de inyectar NE combinada con un agente bloqueador adrenérgico. Sin embargo, este abordaje tiene limitantes teóricas debido a que algunos agentes bloqueadores adrenérgicos tienen propiedades intrínsecas anestésicas.

El período de 24 hrs. en la que los medicamentos antiinflamatorios se descontinuaron pudo haber sido insuficiente para que los pacientes se encontraran libres de los efectos de las medicinas de acción prolongada. Así mismo, las drogas de acción

central pudieron haber bloqueado la respuesta a la NE. Sin embargo, creemos que estas circunstancias no alteraron los resultados debido a que solo 3 pacientes (2 con AR y 1 con FM) estaban tomando compuestos de acción prolongada como el piroxicam (Tabla 3 [Anexo 5]). De los 10 pacientes con FM que se encontraban con agentes de acción central, 7 tuvieron dolor inducido por NE, al igual que 9/10 pacientes con FM que no estaban tomando dichas drogas tuvieron dolor inducido por NE.

Las dosis inyectadas de 10 microgramos de NE fueron basadas en lo que se había reportado previamente en la literatura del dolor neuropático y también en un ensayo previo al estudio de inyecciones de NE en nosotros mismos que demostraron la falta de efectos adversos ni de dolor inducido con esta dosis. Futuros estudios encontrarán dosis más apropiadas de NE así como diferentes vías de administración como parches transdérmicos y quizás diferentes diluciones para cubrir un área más grande con la posibilidad de poder discriminar mejor la respuesta hiperalgésica de los pacientes a la de los controles. Nosotros especulamos acerca de la posibilidad de que una vez perfeccionada, el dolor inducido por NE puede evolucionar a ser una prueba clínica útil para FM.

Evidencia Global

El primer estudio de la función del sistema nervioso autónomo en FM fue un ensayo terapéutico controlado reportado por Bengtsson y Bengtsson en 1988 (15). Ellos describieron que el bloqueo anestésico del ganglio estelar simpático, disminuía marcadamente el dolor regional y los puntos dolorosos en contraste con la falta de efecto de una falsa inyección de placebo en el cuello. Subsecuentemente Vaeroy et al. utilizando sondeo por Doppler demostró que los pacientes con FM tienen una respuesta distal vasomotora disminuida a la estimulación acústica o al frío (16). Con la introducción en años recientes de una nueva y poderosa técnica, el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, numerosos grupos de investigadores demostraron que los sujetos con FM tienen cambios consistentes con una incesante hiperactividad simpática acompañada de una hiporreactividad al estrés (1 – 6).

Este cúmulo de evidencia guió hacia la posibilidad de que la FM pueda ser un síndrome doloroso mantenido simpáticamente (7).

El dolor mantenido por el sistema nervioso simpático se caracteriza por su frecuente inicio post-traumático, por la presencia de dolor crónico independiente del estímulo que se acompaña de alodinia, parestesias y cambios vasomotores distales. Típicamente, este tipo de dolor es disminuido con un bloqueo simpático (17). El dolor de la FM tiene estas características. Es bien sabido que el síndrome de FM tiene un frecuente inicio post-traumático particularmente cuando el trauma es dirigido al área del cuello (18), un sitio con una red única de ganglios simpáticos superficiales. El dolor de la FM es claramente independiente del estímulo, ya que no se ha identificado daño subyacente en el tejido periférico. Los puntos dolorosos en la FM reflejan un estado de alodinia generalizada (19). Las parestesias son más frecuentes en la FM cuando se comparan con pacientes con otras enfermedades sistémicas reumáticas (12). En FM hay cambios distales vasomotores manifestados como pseudo-fenómeno de Raynaud (16) y edema de tejidos blandos. Finalmente, como se mencionó anteriormente, el dolor de la FM parece ser controlado con maniobras simpatolíticas.

Además del síndrome doloroso, la hiperactividad puede explicar otras manifestaciones típicas de la FM como las alteraciones en el sueño, síndrome de intestino irritable, síntomas del complejo seco y ansiedad (8). La hiporreactividad simpática concurrente que estos pacientes presentan (probablemente debido al efecto de techo) provee una explicación coherente para su fatiga constante (8).

Conclusión

Los pacientes con FM tienen dolor inducido por NE. Este hallazgo apoya la hipótesis de que la FM podría ser un síndrome doloroso mantenido por el sistema nervioso simpático.

Bibliografía

1. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M: **Orthostatic sympathetic derangement in subject with fibromyalgia.** *J Rheumatol* 1997, **24**:714-718
2. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME: **Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia. A heart rate variability analysis.** *Arthritis Rheum* 1998, **41**:1966-1971
3. Kelemen J, Lang E, Balint G, Trocsanyi M, Muller W: **Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia.** *J Rheumatol* 1998, **25**:823-825
4. Raj RR, Brouillard D, Simpsons CS, Hopman WM, Abdollah H: **Dysautonomia among patients with fibromyalgia: A noninvasive assessment.** *J Rheumatol* 2000, **27**:2660-2665
5. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D: **Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability.** *Semin Arthritis Rheum* 2000, **29**:217-227
6. Cohen H, Neumann L, Alhosshle A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D: **Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia.** *J Rheumatol* 2001, **28**:581-589
7. Martinez-Lavin M: **Is fibromyalgia a generalised reflex sympathetic dystrophy?** *Clin Exp Rheumatol* 2001, **19**:1-3
8. Martinez-Lavin M, Hermosillo AG: **Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia.** *Semin Arthritis Rheum* 2000, **29**:197-199
9. Ali Z, Raja SN, Wesselmann U, Fuchs PN, Meyer RA, Campbell JN: **Intradermal injection of norepinephrine evokes pain in patients with sympathetically maintained pain.** *Pain* 2000, **88**:161-68
10. Torebjork E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M: **Noradrenaline-evoked pain in neuralgia.** *Pain* 1995, **63**:11-20

11. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN: **Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain.** *Pain* 1991, **47**:309-17
12. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennet RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al: **The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee.** *Arthritis Rheum* 1990, **33**:160-171
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healy LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al: **The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 1988, **31**:315-324
14. Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A: **The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study.** International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994, **121**:953-959
15. Bengtsson A, Bengtsson M: **Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia.** *Pain* 1988, **33**:161-167
16. Vaeroy H, Qiao Z, Morkrid L, Forre O: **Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia.** *J Rheumatol* 1989, **16**:1460-1465
17. Blumberg H, Hoffman U, Mohadjer M, Scheremet R: **Sympathetic nervous system and pain: a clinical reappraisal.** *Behav Brain Sci* 1997, **20**:426-436
18. Buskila D, Neumann L, Vaisberg G, Alkalay D, Wolfe F: **Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury.** *Arthritis Rheum* 1997, **40**:446-452
19. Russell J: **Advances in fibromyalgia: possible role for central neurochemicals.** *Am J Med Sci* 1998, **315**:377-384.

Anexo 1

Tabla I: Características Basales

	Fibromialgia (n=20)	Artritis Reumatoide (n=20)	Controles Sanos (n=20)
Edad (media \pm DS)	43.0 \pm 15.2	45.4 \pm 13.1	42.1 \pm 14.8
Sexo (F/M)	(18/2)	(18/2)	(18/2)
Total de puntos de fibromialgia, mediana (rango)	16.8 \pm 1.9*	1.3 \pm 1.7	0.7 \pm 1.5
Puntuación EVA (media \pm DE)			
Dolor	6.5 \pm 2.5**	4.3 \pm 2.5	0 \pm 0
Alteraciones en el sueño	5.9 \pm 2.6*	2.0 \pm 2.5	0.2 \pm 1.1
Rigidez matutina	4.8 \pm 3.7**	2.4 \pm 2.6	0.2 \pm 0.7
Incapacidad	7.1 \pm 2.2*	3.1 \pm 3.2	0.2 \pm 0.6
Síntomas, % de pacientes (95% intervalo de confianza)			
Ansiedad	90 (68.3-98.8)*	45 (23.0-68.5)	40 (19.1-63.9)
Cefalea	90 (68.3-98.8)*	35 (15.4-59.2)	25 (8.7-49.1)
Debilidad	90 (68.3-98.8)*	45 (23.0-68.5)	10 (1.2-31.7)
Olvidos	85 (62.1-96.8)*	50 (27.2-72.8)	15 (3.2-37.9)
Parestesias	85 (62.1-96.8)*	35 (15.4-59.2)	30 (11.9-54.3)
Intestino irritable	65 (40.8-84.6)*	10 (1.2-31.7)	20 (5.7-43.7)
Síndrome seco	53 (28.9-75.5)**	45 (23.0-68.5)	10 (1.2-31.7)
Dolor de garganta	45 (23.0-68.5)**	25 (8.7-49.1)	5 (0.1-24.9)
Inicio agudo	40 (19.1-63.9)*	5 (0.1-24.9)	0 (0-16.8)
Manos frías	40 (19.1-63.9)**	15 (3.2-37.9)	0 (0-16.8)
Fiebre de bajo grado	20 (5.7-43.7)**	0 (0-16.8)	0 (0-16.8)
Ganglios crecidos	5 (0.1-24.9)	5 (0.1-24.9)	0 (0-16.8)

EVA = 10 cm escala visual análoga

* = p < 0.05 vs ambos grupos control

** = p < 0.05 vs solo el grupo control

Figura 1: Dolor inducido por norepinefrina

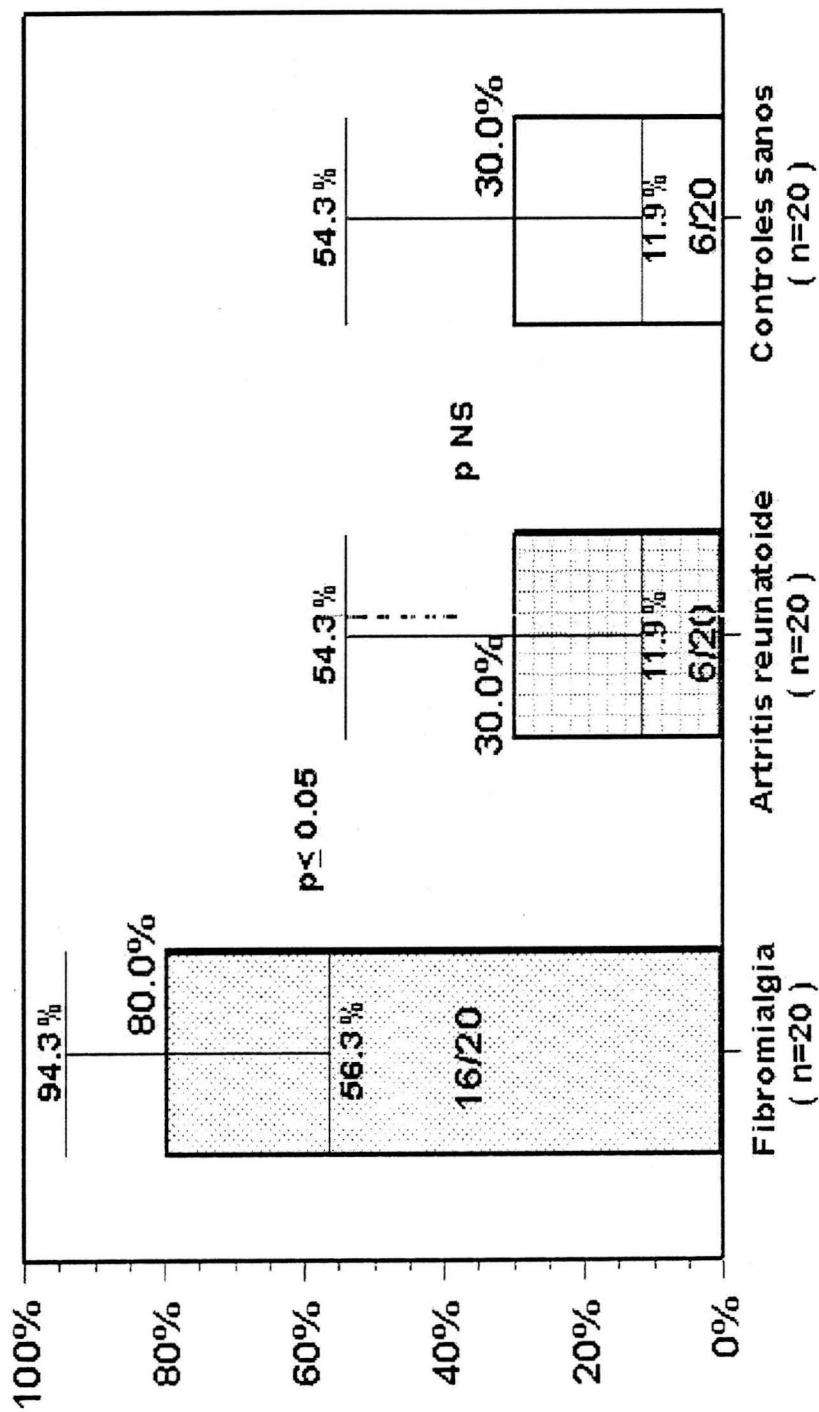


Figura 2: Dolor inducido por norepinefrina

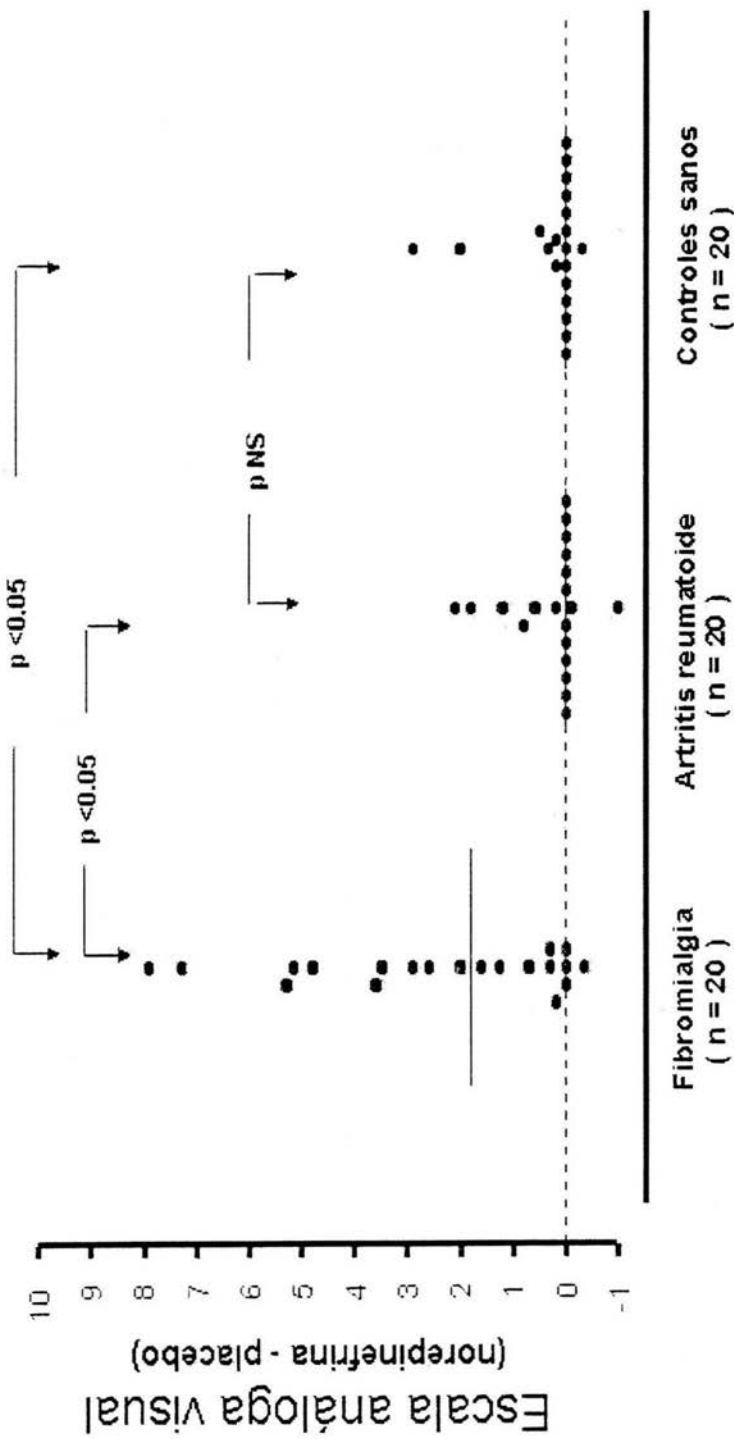


Tabla 2: Efectos Adversos						
	Fibromialgia (n = 20)		Artritis Reumatoide (n = 20)		Controles sanos (n = 20)	
	placebo	NE	placebo	NE	placebo	NE
Diseminación del dolor	0	8	0	0	0	0
Halo pálido	0	3	0	1	0	1
Parestesias	5	2	4	3	5	2
Palpitaciones	0	1	0	0	0	0
Sudoración	0	1	0	0	0	0
Edema distal	0	1	0	0	0	0

Tabla 3. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y de acción central prescritos y su vida media plasmática.

		<u>Fibromialgia</u>		<u>Artritis Reumatoide</u>	
Medicamento	Número de pacientes	Vida media plasmática	Medicamento	Número de pacientes	Vida media plasmática
clonazepam	6	20-60 hrs	acetaminofén*	4	4-6 hrs
acetaminofén*	5	4-6 hrs	celecoxib*	3	10-12 hrs
mianserina	2	21-61 hrs	diclofenac*	3	3-7 hrs
alprazolam	2	12-15 hrs	piroxicam*	2	34-50 hrs
bromazepam	1	20 hrs	clonazepam	1	20-60 hrs
triazolam	1	1.5 - 5.5 hrs	alprazolam	1	12-15 hrs
piroxicam*	1	34-50 hrs	indometacina*	1	4-5 hrs
celecoxib*	1	10-12 hrs	aspirina*	1	2-3 hrs
ketoprofeno*	1	1.5 - 4 hrs	rofecoxib*	1	17 hrs
fluoxetina	1	96-144 hrs	ibuprofen*	1	2-3 hrs
gabapentina*	1	5-9 hrs	gabapentina*	1	5-9 hrs

(*): significa que el medicamento fue suspendido por b. menos 24 hrs. antes de les b. b. b.