



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**“CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

**I.S.S.S.T.E**

**EFICACIA DE LA GABAPENTINA EN ANALGESIA  
ANTICIPADA EN CIRUGIA ONCOLOGICA**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**DR. JOSÉ LUIS DÍAZ SOSA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. ALFONSO TREJO MARTÍNEZ**



**ISSSTE**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## INDICE

RESUMEN	2
SUMMARY	4
ANTECEDENTES	5
MATERIAL Y METODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	13
TABLAS Y ANEXOS	14
BIBLIOGRAFIA	18
No. DE REGISTRO	

## RESUMEN

El tratamiento preventivo del dolor postoperatorio debe ir dirigido tanto en la periferia, como en las neuronas centrales.

La gabapentina tiene propiedades antihiperálgicas centrales, principal mecanismo de acción en analgesia anticipada; por lo que podría ser eficaz en la prevención del dolor postoperatorio.

El objetivo del presente estudio fue determinar si la gabapentina es eficaz como analgesia anticipada en cirugía oncológica.

## MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio clínico controlado, se incluyeron 15 pacientes de sexo indistinto de 18 a 65 años de edad, estado físico ASA I y II, programados para cirugía oncológica, manejados con anestesia general. Se compararon 3 grupos de estudio designados aleatoriamente: al grupo I se le administro gabapentina 300 mg vía oral, al grupo II ketorolaco 30 mg intravenoso y al grupo III ambos medicamentos (300 mg de gabapentina vo más 30 mg de ketorolaco iv) dos horas previas al procedimiento quirúrgico. Al finalizar la cirugía la evaluación del dolor se efectuó cada hora mediante escala visual análoga (EVA), y se administró un rescate analgésico con tramadol cuando la EVA fue de 4.

Análisis estadístico: se realizó mediante estadística no paramétrica (Wilconxon) tomando como significativo una ( $p < .05$ ).

RESULTADOS. Se estudió un total de 15 pacientes, 11 mujeres (73.3%) y 4 hombres, (26.3%). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la edad en los tres grupos.

El tiempo del primer rescate analgésico fue mayor en el grupo III (3.2 horas), 2.3 horas para el grupo II y 2 horas para el grupo I. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y II, y grupos II y III ( $p > .05$ ).

Entre el grupo III y el grupo I, se mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ).

No se encontraron eventos adversos en los grupos estudiados.

Conclusiones. La gabapentina en dosis única como analgesia anticipada tiene la misma eficacia que el ketorolaco en el control del dolor posquirúrgico.

La combinación de ambos medicamentos parece potencializar su efecto y produce un control más eficiente del dolor por un tiempo mayor.

## SUMMARY

The preventive treatment of the postoperative pain should go directed as to the periphery, as to the central neurons.

The gabapentin has properties anti-hyperalgesic central, which is the main action mechanism in preventive analgesia; for what it could be effective in the prevention of the postoperative pain.

The objective of the present study was to determine if the gabapentin is effective as preventive analgesia in oncology surgery.

## MATERIAL AND METHODS

A clinical prospective study was performed, 15 patients both sex were included from 18 to physical 65 years of age, ASA I and II, programmed for oncology surgery, managed with general anesthesia. Three study groups were compared designated randomized: to the group I, administered dose of gabapentin 300 mg via oral, to the group II ketorolac 30 intravenous mg, and the group III both medications (300 mg of gabapentin vo more 30 mg of ketorolac iv); administered two previous hours to the surgical procedure. Later of concluding the surgery the evaluation of the pain every hour it was made by means of similar visual scale (EVA), until a qualification of 4 was presented in the (EVA) moment in which administer the analgesic rescue with tramadol 50 mg iv.

Statistical analysis: one carries out by means of non parametric statistic (Wilconxon) taking as significant a ( $p < .05$ ).

RESULTS. We studied total of 15 patients, 11 women (73.3%) and 4 men, (26.3%), was not difference in age significant among the three groups.

The time of the first analgesic rescue was bigger in the group III (3.2 hours), 2.3 hours for the group II and 2 hours for the group I. was not differences statistically significant among the groups I and II, III and II ( $p > .05$ ).

Among the group III and the group I, a difference was shown statistically significant ( $p < .05$ ).

They were not adverse events in the studied groups.

CONCLUSIONS. The gabapentin to unique dose as preventive analgesia has the same effectiveness that the ketorolac in the control of the pain post-surgery; the combination of both medications seems also potent its effect and it produces a more efficient control of the pain for more time.

## ANTECEDENTES

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define a este como una experiencia sensitiva y emocional desagradable en relación con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de tal daño (1)

El dolor se clasifica según su fisiopatología en dolor nociceptivo o neuropático. El dolor nociceptivo se debe a la activación o sensibilización de los receptores periféricos. El dolor neuropático se debe a lesión o alteración adquirida de las estructuras neurales periféricas o centrales. (1)

El daño al tejido periférico provoca dos tipos de modificación en la respuesta del sistema nervioso: sensibilización periférica; una reducción del umbral al dolor de las terminales periféricas aferentes, y sensibilización central; un incremento en la actividad dependiente en la excitabilidad de las neuronas espinales. Estos cambios contribuyen al estado de hipersensibilidad al dolor que presentan posterior a un procedimiento quirúrgico. (2)

La forma optima de tratamiento es la aplicación pre- intra y postoperatoria para prevenir el establecimiento de hipersensibilidad al dolor durante y después de la cirugía. El tratamiento preventivo debe ir dirigido tanto en la periferia, en los axones sensoriales de entrada, y en las neuronas centrales, Diferentes regímenes de tratamiento deben ser usados en diferentes tiempos relacionados a la cirugía para maximizar la prevención del dolor en respuesta a diferentes niveles de entrada sensorial.

Se ha observado que la sensibilización neuronal central puede amplificar el dolor postoperatorio, aunque la contribución relativa de varios mecanismos de dolor en dolor posoperatorio no ha sido establecida. Se establece la tesis de que la gabentina debido a su potente efecto antihiperalgésico puede reducir el dolor posoperatorio. La analgesia anticipada como método antihiperalgésico ha sido evaluada para reducir la hiperexcitabilidad neuronal central. (3)

La gabapentina ácido-1-(aminometil) ciclohexenoacético una nueva generación de anticonvulsivantes, desarrollado originalmente como un agente espasmolítico y droga adjunta para el manejo de convulsiones parciales o generalizadas resistentes al tratamiento convencional, Subsecuentemente estudios multicéntricos, aleatorios doble ciego establecieron que gabapentina es también efectivo en el manejo de dolor inflamatorio y de origen neuropático.

Existe solo en preparación oral, se absorbe en el intestino delgado por una combinación de difusión y transporte facilitado. Debido a este transporte saturable la viabilidad de gabapentina es varia inversamente a la dosis. (Dosis de 300 miligramos (mg.) da una bioavilidad del 60% y dosis de 600 mg de 35%). (4). La vida media de eliminación es entre 4.8 y 8.7 horas.

En humanos no se metaboliza y es eliminado sin cambios en orina. La falla renal disminuye la eliminación de gabapentina.

La gabapentina puede producir antihiperalgnesia e identifica a la medula espinal como su locus principal, aunque un sitio de acción periférica ha sido sugerido. La gabapentina originalmente fue designada como análogo estructural del neurotransmisor inhibidor ácido gama amino butírico (GABA). Sus efectos antihiperalgésicos resultan de una acción sobre las subunidades alfa2 y delta1 de los canales del calcio dependientes de voltaje (VDCC) donde la gabapentina tiene afinidad y los cuales son sobrerregulados en los ganglios dorsales y médula espinal después del daño nervioso periférico (3). Se ha observado en la prueba de formalina en ratas que la gabapentina debe abrir canales de potasio para producir antinocicepción periférica (5).

Las reacciones secundarias en estudios clínicos controlados se presentaron en menos del 1% siendo los principales síntomas adversos somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, cefalea, temblor, náuseas, diplopía. (6).

Estudios experimentales han demostrado efectos antihiperalgésicos de gabapentina en modelos de sensibilización neuronal central sin efectos en la transmisión del dolor agudo. Gabapentina reduce el mecanismo primario de



alodinia en inflamación aguda consecutivo a daño térmico y reduce la hiperalgesia secundaria consecutiva a la sensibilización con la combinación calor- (capsaicin). Sin afectar el umbral nociceptivo agudo. La gabapentina intratecal reduce la alodinia después de la incisión y reduce el mecanismo de hiperalgesia en ratas en modelo de dolor postoperatorio. (7)

Dirks y cols realizaron un estudio clínico controlado de gabapentina comparada con placebo y Kant y cols compararon gabapentina con tramadol; ambos estudios valoraron la analgesia anticipada de la gabapentina para el control del dolor postoperatorio. En el primer estudio se observó una reducción del consumo de morfina casi en un 50%, y una reducción de la escala de dolor con efectos secundarios similares a los del grupo placebo. En el segundo estudio el grupo de gabapentina tuvo menor puntuación en la escala de dolor y menor consumo de fentanyl como analgésico de rescate comparado con el grupo de tramadol. (2,3).

La cirugía oncológica por su extensión, y probable daño de terminaciones nerviosas es hasta el momento un modelo apropiado para el estudio del dolor postoperatorio.

El objetivo del presente estudio fue determinar si la gabapentina es eficaz como analgesia anticipada en cirugía oncológica.

## MATERIAL Y METODOS

Previa aprobación del Comité de Ética y consentimiento informado se efectuó un ensayo clínico controlado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se incluyeron 15 pacientes de sexo indistinto de 18 a 65 años de edad, estado físico ASA I y II, programados para cirugía oncológica, manejados con anestesia general.

Se excluyeron pacientes que estuvieran bajo tratamiento crónico del dolor, que presenten alguna enfermedad neurológica, presenten enfermedades psiquiátricas, que estuvieran bajo tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos o anticonvulsivos, o en tratamiento con agonistas alfa 2 y alérgicos a medicamentos utilizados en el estudio. Los criterios de eliminación fueron pacientes que presentaran reacción alérgica a la gabapentina o componentes de la anestesia, que presenten complicaciones

Se compararon 3 grupos de estudio designados aleatoriamente: al grupo I se le administro gabapentina 300 mg vía oral, al grupo II ketorolaco 30 mg intravenoso y al grupo III ambos medicamentos (300 mg de gabapentina vo más 30 mg de ketorolaco iv) dos horas previas al procedimiento quirúrgico.

La inducción anestésica se realizo con midazolam 100 mcg/kg, fentanyl 3 mcg/kg, propofol a 2 mg/k y vecuronio 100 mcg/kg; el mantenimiento anestésico fue a base de sevoflourano a 2 a 2.5 volúmenes % y fentanyl a una tasa de mantenimiento de 3.5 mcg/k/ hora.

Posteriormente al procedimiento quirúrgico la evaluación del dolor se efectuó cada hora mediante escala visual análoga (EVA) hasta que se requirió el primer rescate analgésico (tramadol 50 mg iv) que se administro cuando el EVA fue de 4. Se registró el tiempo transcurrido desde el término de la cirugía hasta el primer rescate analgésico.

Análisis estadístico: Entre los grupos estudiados se compararon los tiempos de rescate analgésico mediante estadística no paramétrica (Wilcoxon) tomando como significativo una  $p < .05$ .

## RESULTADOS

Se estudió un total de 15 pacientes, 11 mujeres (73.3%) y 4 hombres, (26.3%)

No se encontró diferencia significativa en la edad entre los tres grupos siendo 52.3 años para el grupo I, 45.4 años para el grupo II y 58.5 años para el grupo III (cuadro 1).

El tiempo del primer rescate analgésico fue mayor en el grupo III (3.2 horas), 2.3 horas para el grupo II y 2 horas para el grupo I. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y II ( $p > .05$ ). (Cuadro 2, gráfica 1) Entre el grupo III y el grupo I, se mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ), no presentándose esta diferencia entre el grupo III y II. (Cuadro 3).

No se encontraron eventos adversos en los grupos estudiados.

## DISCUSION

La forma optima de tratamiento del dolor posquirúrgico es la aplicación pre- intra y postoperatoria para prevenir el establecimiento de hipersensibilidad al dolor durante y después de la cirugía. El tratamiento preventivo debe ir dirigido tanto en la periferia, en los axones sensoriales de entrada, y en las neuronas centrales. Diferentes regímenes de tratamiento deben ser usados en diferentes tiempos relacionados a la cirugía para maximizar la prevención del dolor en respuesta a diferentes niveles de entrada sensorial.

En un estudio clínico controlado sobre efectos de dosis única con gabapentina como analgesia anticipada versus tramadol en el control del dolor postoperatorio y consumo de analgésicos de rescate después de colecistectomía laparoscópica. Kant y cols estudiaron a 459 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, se aplicó de forma aleatoria 300 mg dosis única de gabapentina vía oral y otro grupo 100 mg de tramadol y a otro grupo placebo, el grupo de gabapentina tuvo menor puntuación en la escala de dolor y menor consumo de fentanyl como analgésico de rescate comparado con los otro grupos siendo significativo las diferencias entre los grupos de gabapentina y placebo. (2)

Estudios experimentales han demostrado efectos antihiperalgésicos de gabapentina en modelos de sensibilización neuronal central como en el estudio hecho por Dirks y colaboradores al comparar una dosis única de gabapentina como analgesia anticipada versus placebo en el control del dolor postoperatorio y consumo de morfina después de mastectomía. Encontrando disminución del consumo de morfina postoperatorio de rescate y un EVA de 2 y 3 aunque no refirió el tiempo requerido para el primer rescate analgésico, además de haber utilizado una dosis demasiado alta de 1200 mg de gabapentina

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la gabapentina debido a su potente efecto antihiperalgésico puede producir analgesia anticipada y reducir el dolor postoperatorio, lo cual se observa al presentar una

eficacia similar al ketorolaco con una dosis única de este medicamento y es capaz de mantener un estado analgésico postoperatorio hasta por 2 horas.

..

También se observó que la combinación de ambos medicamentos gabapentina y ketorolaco, proporcionan una analgesia mayor hasta en un 50%, que cuando se usan solos, lo cual podría ser un tema importante explorar sobre la posible combinación de diversos analgésicos de forma anticipada en el control del dolor posquirúrgico.

## CONCLUSION

La gabapentina a dosis única como analgesia anticipada tiene la misma eficacia que el ketorolaco en el control del dolor posquirúrgico; además la combinación de ambos medicamentos parece potencializar su efecto y produce un control más eficiente del dolor por un tiempo mayor.

### CUADRO 1.- EDAD POR GRUPO

	PROM	DE	IC 95%
KETO	52.3	5.7	6.48
GABA	45.4	11	9.64
COMBI	58.5	7.5	5.55
KW	0.556	NO SIG	



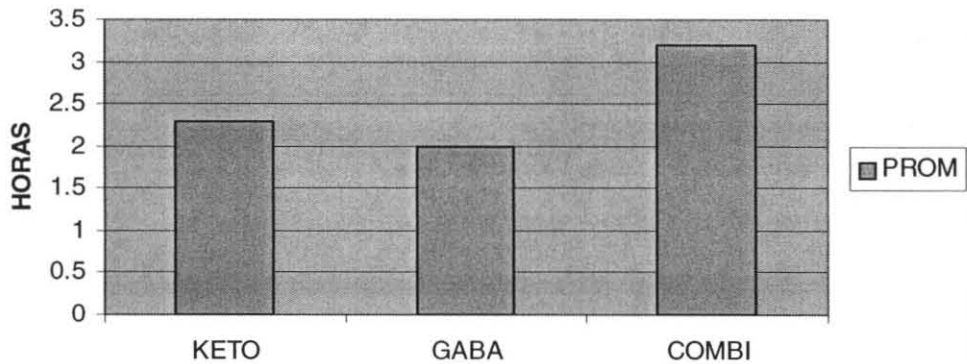
**CUADRO 2.-TIEMPO DEL PRIMER RESCATE ANALGÉSICO**

	<b>PROM</b>	<b>DE</b>	<b>IC 95%</b>
<b>KETO</b>	<b>2.3</b>	<b>0.47</b>	<b>0.53</b>
<b>GABA</b>	<b>2</b>	<b>0.63</b>	<b>0.55</b>
<b>COMBI</b>	<b>3.2</b>	<b>0.75</b>	<b>0.55</b>
<b>KW</b>	<b>0.247</b>	<b>NO SIG</b>	

**CUADRO 3.-**

	<b>WILCOXON</b>	
<b>COM/KETO</b>	<b>0.081138</b>	<b>NO SIG</b>
<b>COM/GABA</b>	<b>0.01431162</b>	<b>SIG</b>
<b>KETO/GABA</b>	<b>0.49984206</b>	<b>NO SIG</b>

**GRAFICA 1.-TIEMPO NECESARIO PARA EL PRIMER RESCATE**



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Morgan E., Maged S., Anestesiología Clínica. 3ª ed. Ed. Manual Moderno. Pp325-335. 1994
  - 2.-Kant C et al. Preemptive use of gabapentina significantly discrete postoperative pain and rescue analgesic requirement in laparoscopic cholecystectomy. *Can J. Anesth* 2004; 51:4 pp.358-363.
  - 3.-Dirks J. et al.A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption alter Mastectomy. *Anesthesiology* 2002,97: 560-4
  - 4.-Rose M.A. y col. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*, 2002, 57. Pag 451-462.
  - 5.- D.A. Medina –Tato (CINVESTAV-IPN)
  - 6.-Mao J. et al. Gabapentin in Pain Management. *Anesth Analg.* 2000; 91:680-7
  - 7.-Hurley R. W y col. Gabapentina and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology* 2002, 97 no. 5.
  - 8.-Woolf C. y cols. Preventive analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. Anesth. Analg. 1993, 77: 362-79.
  - 9.-Abdi S y cols. The Anti-Allodynic Effects of Amitriptyline, Gabapentin, and Lidocaina in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1360-6.
  - 10.-Dirks J. et al. Gabapentin Suppresses Cutaneuos Hyperalgesia Following Heat-Capsaicin Sensitization. *Anesthesiology*, Jul, 2002; 97:102-107
  - 11.-Rorarius M. et al. Gabapentin for the prevention of postoperative pain alter vaginal hysterectomy. *Pain* 2004; 110 (1-2): 175-81.
- Dirks y cols.