



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E
SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE
ANESTESIOLOGIA

**EFFECTO DE LA COMBINACIÓN GABAPENTINA-
DICLOFENACO COMO ANALGESIA ANTICIPADA SOBRE
EL CONTROL DEL DOLOR POSQUIRÚRGICO EN
MASTECTOMIA RADICAL**
No. DE REGISTRO: 051.2010

PRESENTA
DR. RODOLFO RODRÍGUEZ MÁXIMO

ASESOR
DR. ALFONSO TREJO MARTINEZ



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2010



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.

Dr. Mauricio Di Silvio López

Subdirector de Enseñanza e Investigación

Dra. Yolanda Munguía Fajardo

Profesor Titular de la Especialidad

En Anestesiología

Dr. Alfonso Trejo Martínez

Asesor de Tesis

Dr. Rodolfo Rodríguez Máximo

Autor de Tesis

ÍNDICE

Resumen.....	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	6
Planteamiento del problema, objetivos e hipótesis.....	17
Material y Métodos.....	18
Resultados.....	26
Discusión.....	34
Conclusiones.....	37
Bibliografía.....	38

RESUMEN

Antecedentes.- El concepto de analgesia anticipada en el proceso quirúrgico cuenta con evidencias clínicas de su efectividad. El abordaje farmacológico anticipado previene la instalación de sensibilización de las vías neuronales del dolor, que conduce a un estado de hiperalgesia; potencializando y perpetuando el dolor.

El presente estudio propone un esquema de manejo del dolor postoperatorio que sea anticipando y multimodal; con el objeto de prevenir el establecimiento de un estado de hiperalgesia, que permita un manejo más eficiente del dolor, que actúe a diferentes niveles de las vías nerviosas del dolor, y que reduzca los efectos colaterales al reducir los requerimientos de dosis.

Material y Métodos.- Se realizó un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de la administración de la combinación de gabapentina y diclofenaco utilizada como analgesia anticipada en mastectomía. Se estudiaron un total de 43 mujeres, 15 recibieron de manera aleatoria la combinación de 300 miligramos (mg) de gabapentina y 75 mg de diclofenaco (grupo 1), 14 recibieron 300 mg de gabapentina más placebo (grupo 2) y 14 recibieron 75 mg de diclofenaco más placebo (grupo 3). Las variables de resultado fueron número de rescates analgésicos y consumo de diclofenaco en 24 horas, número de rescates analgésicos y consumo de tramadol en 24 horas, tiempo del primer rescate analgésico, tiempo interrescates y monitoreo horario del dolor durante 24 horas con Escala Visual Análoga (EVA) al reposo y al movimiento.

Resultados.- No se encontró evidencia suficiente de que la combinación gabapentina-diclofenaco sea más eficaz en el control del dolor postoperatorio que la gabapentina sola, sin embargo el grupo de combinación permitió una prolongación en el tiempo interrescates y un porcentaje de eficacia mayor a las 8 horas..

ABSTRACT

The concept of early analgesia in the surgical procedure have clinical evidence of their effectiveness. The pharmacological approach to prevent the installation of advance awareness of the neural pathways of pain, which leads to a state of hyperalgesia; potentializing and perpetuating the pain.

This study proposes the management of postoperative pain, that must be anticipated and multimodal, with the aim of preventing the establishment of a state of hyperalgesia, allowing more efficient management of pain, which also act at different levels of the nerve pathways pain, and allow the reduction of collateral requirements by reducing the dose.

A clinical test controlled, random was made and double blind person. The aim of this study was to determine the efficacy of the combination of gabapentin and diclofenac used for analgesia in early mastectomy. We studied a total of 43 women, 15 received the combination of a random 300 milligrams (mg) of gabapentin and 75 mg of diclofenac (group 1), 14 received 300 mg of gabapentin plus placebo (group 2) and 14 received 75 mg diclofenac plus placebo (group 3). The outcome variables were number of rescue analgesics and diclofenac consumption at 24 hours, number of rescue analgesics, and tramadol consumption in 24 hours, time of first rescue analgesic, time interrrescates, and monitoring schedule during 24 hours of pain via Visual Analog Scale (VAS) at rest and movement.

We did not found evidence that the diclofenac-gabapentin combination is more effective in controlling pain postoperatorio its gabapentin alone. However the combination group interrrescates allowed a longer time and a higher percentage of effectiveness to 8 hours.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DE DOLOR:

Dolor: esta definición fue hecha por Merskey en 1964 y acuñada por la asociación internacional para el estudio del dolor (I.A.S.P.), donde definen que el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a una lesión hística real o potencial o bien descrita en términos de daño ^{1,2}

DOLOR POR CIRUGIA

En Estados Unidos se realizan 175 millones de procedimientos quirúrgicos al año, de estos el 75 % tienen dolor posterior al procedimiento, una tercera parte refiere dolor moderado a severo después de una semana del procedimiento, y solo 10 % de estos últimos reciben analgésicos. También se reporta que más de una tercera parte de los reingresos hospitalarios son por dolor. ²⁶

Se ha reportado que en las primeras 24 horas después de un procedimiento quirúrgico 40% de los pacientes presentan dolor en algún momento del pos-operatorio; siendo en promedio de una intensidad de 6 del máximo en la “Escala Visual Análoga” de percepción al dolor (EVA). ²⁷

El dolor postoperatorio es atribuido a dos mecanismos principales el corte directo de los tejidos y la inflamación. El tejido dañado produce dos fases de entrada sensorial, la primera es asociada con el estímulo al tejido dañado durante la cirugía. El segundo es resultado de la reacción inflamatoria que genera sustancias químicas que estimulan directamente fibras aferentes. Esta fase de entrada sensorial puede ocurrir durante el periodo postoperatorio. ²⁸

La cirugía representa una forma de daño premeditado para el cuerpo que provoca cambios en el sistema nervioso central y periférico. Los procesos físicos de incisión,

tracción y corte estimulan fibras nerviosas y nociceptores específicos. El umbral de activación y la actividad de estos receptores es modificada por mediadores químicos de la inflamación y aminas simpaticomiméticas relacionadas con la respuesta al estrés quirúrgico.²⁸

Tanto la sensibilización periférica como la central tienen un papel importante en la generación del dolor postoperatorio. Las fibras A- α y A- δ pueden inducir entrada nociceptiva al SNC cuando ocurre sensibilización periférica. En el SNC esta transmisión de impulsos desde tejido dañado conlleva a un estado de sensibilización en la respuesta del SNC.²⁸

El control insuficiente del dolor postoperatorio produce una serie de efectos colaterales indeseables los cuales modifican de forma importante la homeostasis. A su vez se ha observado que un manejo deficiente del dolor puede ser causa de dolor crónico persistente después de una cirugía. Receptores como los NMDA pueden ser fundamentales para el desarrollo del dolor crónico después de una lesión aguda, aunque otros como la sP y la proteincinasa C- γ pueden intervenir en la sensibilización de la médula espinal y en el dolor crónico.²⁹

La mastectomía radical modificada con disección de ganglios axilares, es una de las opciones terapéuticas para controlar el cáncer de mama combinado con quimioterapia o radioterapia. El dolor pos-mastectomía puede de forma frecuente provocar dolor neuropático crónico, particularmente después de la disección de nódulos linfáticos y daño del plexo braquial. La prevalencia acumulada para dolor persistente post-mastectomía se reporta en 43 %.³⁰

EVALUACION DE DOLOR QUIRÚRGICO

La cuantificación confiable de la intensidad del dolor ayuda a determinar la terapéutica y evaluar la eficacia del tratamiento. Sin embargo esto es un reto, porque el dolor es una experiencia subjetiva influida por variables psicológicas y culturales.

El dolor puede describirse en términos de destrucción tisular o reacción corporal o emocional. Las escalas descriptivas de dolor como leve, moderado y severo o escalas verbales numéricas son discontinuas y en general insatisfactorias.³¹

Factores observables como variables fisiológicas en la valoración del dolor (pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial), requiere la necesidad de un observador que supervise de forma permanente a los pacientes, estas variables suelen no ser del todo específicas.^{31, 32}

La Escala Visual Análoga (EVA) es un método subjetivo de autoevaluación del dolor, su evaluación consiste en trazar una línea horizontal de 10 centímetros (cm) marcadas por las expresiones “sin dolor” en un extremo y el “peor dolor imaginable” en el otro. Al paciente se le pide que indique sobre la línea donde se encuentra la intensidad de su dolor. La distancia desde “sin dolor” hasta la marca numérica que indica el paciente cuantifica su dolor. EL EVA es un método simple, eficiente y muy poco intrusivo, que se correlaciona bien con otros métodos confiables. Por desgracia, el EVA asume que el dolor es unidireccional, debido a que describe intensidad pero no calidad.^{31, 32,}

El McGill Pain Questionnaire (MPQ) es un método de evaluación multidimensional que consiste en una lista de palabras que describen síntomas. Este cuestionario intenta definir al dolor en tres dimensiones principales: 1) sensitivo-discriminativo (vía nociceptiva), 2) motivacional-afectivo (estructuras reticular y límbica) y 3) cognoscitivo-evaluador (corteza cerebral). Contiene 20 conjuntos de palabras descriptivas que a su vez están integrados en cuatro grandes grupos 1) 10 sensitivas, 2) 5 afectivas, 3) una evaluativa, 4) cuatro diversas. El paciente selecciona los conjuntos que se aplican a su dolor y circula las palabras de cada conjunto que mejor describen su dolor. Las palabras de cada clase tienen una jerarquía dependiendo de la intensidad del dolor. En ese sentido, se construye un índice del grado de dolor derivado de las palabras escogidas y la puntuación también puede analizarse en cada dimensión.^{31, 32,}

El MPQ es confiable y puede realizarse en 5 a 15 minutos. Mas importante aún es que la selección de las palabras descriptivas que caracterizan al dolor se correlaciona con síndromes dolorosos, por tanto, puede ser útil desde un punto de vista diagnóstico. Por desgracia altos niveles de ansiedad y alteraciones psicológicas pueden oscurecer la capacidad discriminatoria del MPQ.³²

El dolor como experiencia subjetiva es de difícil evaluación. Pese a esta limitación, la valoración debe realizarse de forma sistemática. Los métodos subjetivos o de

autovaloración son preferibles a los observacionales, debido a que médicos y enfermeras coinciden en subestimar el dolor. El dolor debe valorarse en situaciones de reposo y en condiciones dinámicas (tos, movimiento), asistido por una enfermera y con constancia documentada, sea cual sea el método empleado.³³

TRATAMIENTO DEL DOLOR QUIRÚRGICO

Existe un número considerable de fármacos que a través de mecanismos diversos alivian el dolor, sin embargo, tradicionalmente sólo se consideran como tales a los medicamentos que pertenecen a alguno de los siguientes grupos 1) analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) cuyo prototipo es el ácido acetilsalicílico y 2) analgésicos opiodes, que por su acción sobre los receptores endorfinérgicos (opiodes) se clasifican en agonistas (morfina) y en agonistas-antagonistas (nalbufina).^{34, 35, 36, 37}

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINEs)

A los AINES se les considera como analgésicos periféricos ligados a un proceso inflamatorio. Son muy efectivos para aliviar el dolor de baja a moderada intensidad. Su sitio de acción principal es donde se genera el estímulo doloroso y sus propiedades farmacológicas dependen de su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa (COX) y en consecuencia, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos.

Las prostaglandinas producto del daño tisular (inflamación), sensibiliza los receptores del dolor a la estimulación mecánica y a la estimulación química de numerosos productos endógenos con propiedades analgésicas (sustancia P, serotonina, bradicinina, histamina). La inhibición de su síntesis impide este efecto sensibilizante y en consecuencia, la sensación de dolor. Se han identificado dos isoformas de COX la COX₁ que tiene una función homeostática y la COX₂ que es inducida durante la inflamación y tiende a facilitar la respuesta inflamatoria; la mayoría de los AINEs inhiben ambas isoenzimas. Se han desarrollado fármacos de acción más selectiva sobre la COX₂ (celecoxib) con reacciones adversas menores, particularmente gastrointestinales.

El descubrimiento de una variante COX₃ puede representar un mecanismo primario central por el que el paracetamol disminuye el dolor y la fiebre. Desde el punto de

vista tradicional se consideraban a los AINES como agentes de acción periférica, también pueden ejercer sus efectos a través de la COX espinal, con efecto sobre la sensibilización central.³⁵

Los AINEs se absorben con rapidez en el estómago y en la porción superior del intestino delgado, lo que origina una concentración plasmática alta en 1 a 2 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es moderada y su distribución es amplia. Se metabolizan principalmente en el hígado y el fármaco original y sus metabolitos se eliminan en la orina. La alcalinización de la orina aumenta su eliminación.

Los AINEs tienen en común varios efectos indeseables, las más importantes y frecuentes, especialmente cuando se administran de manera crónica o en altas dosis, son: irritación de la mucosa gastrointestinal, propensión a ulceraciones y sangrado gastrointestinal. El daño tisular producido se debe a una acción irritante local y a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, ya que estos productos endógenos tienen la función de inhibir la secreción ácida gástrica en el estómago y promover la secreción de moco citoprotector en el intestino.

Los efectos colaterales que dependen de la inhibición de prostaglandinas incluyen: inhibición de la agregación plaquetaria, inhibición de la motilidad uterina y cambios en la función renal. Además, estimula la retención de sodio y agua al disminuir la inhibición de la resorción de cloruro inducida por las prostaglandinas y la acción de la hormona antidiurética. Pueden producir lesión renal y todos pueden provocar reacciones de hipersensibilidad.

Los AINEs más comúnmente utilizados son los acetatos (diclofenaco), los propianatos (ketorolco) y los oxicamos (piroxicam). La razón fundamental para utilizar AINEs consiste en que su efecto analgésico y antiinflamatorio es, por lo menos, equivalente al de la aspirina, pero con menor toxicidad gastrointestinal y menor número de dosis.

El ibuprofeno ha sido descrito como el medicamento más seguro, pero probablemente el menos efectivo. La indometacina es un AINE potente, pero tiene mayor incidencia de efectos secundarios que otros AINEs recientes. El diclofenaco tiene una incidencia menor de toxicidad gastrointestinal y no ocasiona efecto significativo sobre los anticoagulantes, los hipoglucemiantes o la función plaquetaria; el metabolismo no se

altera por la insuficiencia renal o hepática o por la edad avanzada. El ketorolaco oral no tiene ventaja sobre otros AINEs y suele tener más toxicidad gastrointestinal y renal.³⁶

ANALGESIA ANTICIPADA

El objetivo de analgesia preventiva es reducir la magnitud y duración del dolor postoperatorio, fue implantado en 1983 por Wolf el cual evidencia un componente central de hipersensibilidad al dolor posquirúrgico en estudios experimentales. El desarrollo de sensibilización central se produce después de la incisión quirúrgica y da lugar a la amplificación del dolor postoperatorio.³⁹

La definición de analgesia anticipada contribuye a la pregunta de si dicha analgesia es clínicamente relevante. Esta definición comprende aquellos tratamientos que se administran antes de la incisión quirúrgica, que previene el establecimiento de sensibilización central que se originó solo de la lesión incisional (es decir en el periodo intraoperatorio), o que impide la sensibilización central resultado de las lesiones por incisión e inflamación (es decir en los periodos preoperatorio y postoperatorio).^{39, 40, 41}

El máximo beneficio clínico se observa cuando se logra un bloqueo completo del estímulo nocivo con extensión del mismo en todo el periodo perioperatorio. Al prevenir la sensibilización central, la analgesia anticipada junto con las intervenciones analgésicas intensivas multimodales, pueden disminuir el dolor agudo postoperatorio y un posible dolor crónico resultado de un manejo deficiente del dolor posquirúrgico.^{39, 42}

El tratamiento anticipado del dolor puede ser directamente en la periferia a nivel de la entrada de los axones sensoriales, en las neuronas centrales por el uso de antiinflamatorios no esteroideos, anestesia local y opiodes, solos o en combinación; aplicados continuamente o intermitentemente. Recientemente se han estudiado nuevas drogas que bloquean la transmisión de aminoácidos excitatorios que inducen sensibilización central en la médula espinal (gabapentina y pregabalina), y de esta forma promueven un tratamiento más directo de la hiperexcitabilidad sensorial inducida por el daño a los tejidos.⁴⁰

GABAPENTINA

La gabapentina fue introducida para el tratamiento de la epilepsia en 1990, es un análogo estructural del GABA; neuropéptido inhibidor de la transmisión nerviosa en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se describe como ácido (1-aminometil) ciclohexanoacético cuya fórmula molecular es $C_9H_{17}NO_2$. Es un anticolunsvivante que se utiliza con excelentes resultados en el dolor neuropático.

El sitio de acción de la gabapentina se ha identificado sobre las subunidades alfa-2-delta de los canales del calcio dependientes de voltaje (VDCC) de umbral alto, sobre todo de tipo N y P/Q presinápticos en el asta dorsal de la médula espinal. La gabapentina inhibe la afluencia de calcio sobre el botón terminal y sobre las vesículas presinápticas, bloqueando así la liberación de neurotransmisores excitatorios; sobre todo glutamato.^{37, 43}

Los VDCC tienen dos funciones principales, la función primaria es traducir la señal eléctrica del potencial de acción en una señal intracelular (elevación del calcio), la otra es una función eléctrica, la entrada de calcio con carga positiva ayuda a la despolarización celular. Existen dos tipos de VDCC los que se activan a bajo voltaje o de tipo T (canales de umbral bajo) y los que requieren mayor despolarización para abrirse (canales de umbral alto). Dentro de estos últimos se encuentran los de tipo L que se encuentran en el músculo liso vascular y los de tipo N, P y Q que se encuentran en las neuronas y en las células neuroendócrinas, donde en conjunto proporcionan la entrada de calcio el cual dispara la liberación de vesículas sinápticas de las terminaciones nerviosas.⁴⁴

La gabapentina disminuye el ión potasio en la neocorteza e hipocampo, además se ha reportado que puede producir hiperpolarización por apertura de canales de potasio para producir antinocicepción periférica; lo cual fue observado en la prueba de formalina en ratas⁴³. También se ha observado que la gabapentina activa el sistema noradrenérgico descendente produciendo analgésica vía espinal por estimulación de los receptores alfa 2 adrenérgicos.⁴⁵

La Gabapentina es una sustancia cristalina blanca soluble en agua, con un peso molecular de 171.34 y a pH fisiológico se encuentra altamente ionizado, cuenta con 2 valores de pKa de 3.68 y 10.70 siendo estable a temperatura ambiente. Existe solo en preparación oral y se absorbe en el intestino delgado por una combinación de difusión y

transporte facilitado el cual tiene un mecanismo saturable aun desconocido. Debido a este transporte saturable, la biodisponibilidad de gabapentina varía inversamente a la dosis. Una dosis de 300 mg da una biodisponibilidad del 60% y dosis de 600 mg de 35%.

El pico plasmático máximo (C_{max}) es alcanzado de 3 a 3.2 horas después de la ingestión de una dosis única de 300 mg. Su farmacocinética no es afectada por la administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estable pueden ser predichas con base a los datos obtenidos con dosis únicas. 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 no se fija a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 57.7 litros. Su eliminación es renal y no hay evidencia de metabolismo en el humano. La constante de la velocidad de eliminación, la aclaramiento plasmático y la aclaramiento renal de gabapentina es directamente proporcional a la depuración de creatinina.

No se ha comprobado interacción con otras drogas anticonvulsivantes. La cimetidina disminuye la aclaramiento en casi 12% al disminuir la tasa de filtración glomerular. Los antiácidos reducen la biodisponibilidad de gabapentina en casi 20% cuando se toman concomitantemente.

Las reacciones adversas en estudios clínicos controlados del tratamiento con gabapentina se presentaron en menos del 1%; siendo los principales síntomas adversos somnolencia, mareo, ataxia, fatiga, nistagmo, cefalea, temblor, náuseas, diplopía. Las reacciones adversas se presentaron sobre todo en tratamientos a largo plazo. La discontinuación brusca en epilépticos puede precipitar estatus epiléptico.

Su utilidad en el tratamiento del dolor fue mostrada en estudios preclínicos en modelos animales, que mostraron el efecto de la gabapentina sobre signos de dolor neuropático tales como hiperalgesia y alodinia. Posteriormente estudios en humanos placebo-controlados doble ciego reportan la eficacia de la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático sobre todo en la neuralgia postherpética y en la neuropatía diabética.^{43, 45}

Su utilidad en el tratamiento del dolor agudo se observó en un inicio en estudios preclínicos en modelos animales de dolor agudo, que indicaron un papel importante de la

gabapentina en la reducción del dolor por daño incisional en la modalidad de analgesia anticipada.^{37, 46, 47} En humanos los primeros estudios de fase 1 y 2 revelaron que dosis únicas de 1200 mg previos a la cirugía, tienen efectos analgésicos al estímulo nociceptivo sobre tejido previamente inflamado.⁴⁸ De igual forma se observó que dosis únicas de 600 mg de gabapentina fueron eficaces usando la prueba de presión de calor³⁷

Reporte de estudios clínicos sobre gabapentina utilizada como analgesia anticipada en la prevención del dolor postoperatorio dan indicios sobre su eficacia. Una de las primeras evidencias demuestra que 1200 mg administrados antes y por 2 días posteriores a la cirugía se asocia con una disminución significativa de los requerimientos de analgesia epidural controlada por el paciente, obteniendo además un aumento en el riesgo de convulsiones y somnolencia. También reducciones significativas en los requerimientos analgésicos en 24 horas fueron encontrados en cirugía por histerectomía abdominal, cirugía de columna, histerectomía vaginal, mastectomía radical y colecistectomía laparoscópica.⁴⁸⁻⁵⁵ De igual forma dosis de 1200 mg de gabapentina 1 hora antes de cirugía de senos paranasales y rinoplastía bajo anestesia regional mostraron asociación con reducción de la escala del dolor y del consumo de analgésicos postoperatorios, aumentado de igual forma el riesgo de convulsiones³⁷

Las dosis reportadas de gabapentina en estudios previos varían desde 1200 a 1800 mg en dosis únicas; reportando incidencia considerable de efectos adversos como somnolencia y convulsiones. Se reporta en un estudio controlado multicéntrico la utilización de 300 mg de gabapentina en dosis única como analgesia anticipada en colecistectomía laparoscópica, reportando también alta incidencia de náuseas, vómito y sedación.⁵¹

DICLOFENACO

El diclofenaco es un derivado del ácido fenilacético utilizado como antirreumático, es un antiinflamatorio con acción analgésica, pertenece a la clase de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) los cuales tienen como mecanismo de acción inhibir la ciclooxigenasa I y II y disminuye la producción de prostaglandinas E₂ (PGE₂) que desencadena el dolor inflamatorio.

Mecanismos moleculares a nivel de médula espinal sugieren que la PGE₂ puede actuar pre-sinápticamente para incrementar la regulación de glutamato desde fibras C

aferentes primarias, y post-sinápticamente para excitar directamente a las neuronas del asta dorsal. Estos efectos promueven el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central. Lo anterior indica que los AINEs actúan de forma central y periférica inhibiendo la síntesis de PGE₂ para producir antihiperalgia y reducción de la inflamación.^{56, 57}

Su presentación intravenosa es a base de diclofenaco sódico, se presenta en solución inyectable de 75 mg en ampollas de 3 mililitros. A los 20 minutos de la administración intramuscular de 75 mg se alcanza un pico de concentración plasmática de 2.5 mg/ml; estas concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis. Se metaboliza en casi la mitad durante su primer paso por el hígado cuando se aplica en forma rectal u oral. Se fija en un 99.7 % a las proteínas séricas (albúmina en un 99.4%). Su aclaramiento sistémico es de 263 mililitros (ml) por minuto y su biotransformación se efectúa en parte por glucoronidación de la molécula intacta; el 60% se excreta en la orina en forma de metabolitos y el 1% como sustancia inalterada; el resto de la dosis se elimina por la bilis de las heces. Su vida media plasmática es de 1 a 2 horas.

Esta contraindicado en pacientes con úlcera péptica, asma, hipertensión arterial severa, insuficiencia cardiaca, renal y hepática y en citopenias. Sus efectos adversos se presentan sobre el tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, diarrea, dispepsias. Sobre el SNC se presenta en ocasiones vértigo. En casos aislados se puede presentar insuficiencia renal aguda, síndrome nefrótico y aumento de las enzimas hepáticas.

Puede elevar el nivel plasmático del litio y la digoxina. El uso combinado con anticoagulantes puede provocar hemorragia. Es posible que el uso de diclofenaco a dosis altas inhiba temporalmente la agregación plaquetaria. Pueden modificar el efecto de los hipoglucemiantes, aumenta el efecto del metrotexate y la nefrotoxicidad de la ciclosporina.

De cuatro estudios clínicos con diclofenaco utilizado en analgesia anticipada, solo en un estudio se reporto significancia estadística, reportando mayor tiempo para el primer rescate analgésico y menor consumo de analgésicos en cirugía de amígdalas.⁴²

EFFECTO COMBINADO GABAPENTINA-DICLOFENACO

La probable interacción farmacológica de la gabapentina con AINES puede basarse en su efecto antihiperálgico combinado, el cual reduce la sensibilización de las vías del dolor tanto centrales como periféricas.

El efecto neuromodulador de la gabapentina se localiza principalmente a nivel espinal, con disminución de la liberación de la neurotransmisión excitatoria, vía inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje.

El efecto antihiperálgico de los AINES, de entre ellos el diclofenaco, inhibe la síntesis de PGE₂ que produce sensibilización periférica a nivel de nociceptores. Mecanismos moleculares a nivel de médula espinal sugieren que la PGE₂ puede actuar presinápticamente para incrementar la regulación de glutamato desde fibras C aferentes primarias, y post-sinápticamente para excitar directamente a las neuronas del asta dorsal, estos efectos promueven el desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, OBJETIVOS E HIPOTESIS

¿Cual es la eficacia de la combinación gabapentina-diclofenaco administrada como analgesia anticipada en el control del dolor posquirúrgico en mastectomía radical?

La combinación de gabapentina-diclofenaco utilizada como analgesia anticipada tendrá mayor eficacia en el control del dolor posquirúrgico en pacientes operadas de mastectomía.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia de la administración de la combinación de gabapentina y diclofenaco utilizada como analgesia anticipada en mastectomía.

OBJETIVOS PARTICULARES:

Determinar el efecto de la combinación gabapentina-diclofenaco sobre el tiempo necesario para el primer rescate analgésico en mastectomía.

Determinar el efecto de la combinación gabapentina-diclofenaco sobre el tiempo entre los intervalos de rescate en 24 horas en mastectomía.

Determinar el efecto de la combinación gabapentina-diclofenaco sobre el número de rescates analgésicos en 24 horas en mastectomía.

Determinar el efecto de la combinación gabapentina-diclofenaco sobre el consumo de analgésicos en 24 horas en mastectomía.

Determinar el efecto de la combinación gabapentina-diclofenaco sobre el dolor al reposo y al movimiento.

Determinar los efectos adversos consecuencia de la combinación gabapentina-diclofenaco.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO.

Ensayo clínico controlado

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO

Experimental, analítico, prospectivo, longitudinal, aleatorio, doble ciego.

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL

El estudio fue realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) ubicado en México Distrito Federal, en la unidad quirúrgica sexto piso edificio A, en la unidad de recuperación de operaciones sexto piso edificio A y en el área para encamados de oncología ubicada en edificio A tercer piso.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

- Femeninos
- Programados para mastectomía radical unilateral.
- Cáncer de mama en estadio I y II del sistema TNM (tumor, nodal, metástasis).
- Bajo anestesia general.
- Mayores de 18 años.
- ASA I (American Society of Anesthesiologists)

CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Tratamiento quimioterapéutico o de radioterapia.
- Tratamiento crónico del dolor.
- Enfermedad neurológica o psiquiátrica.

- Tratamiento con antidepresivos, antipsicóticos o anticonvulsivos.
- Tratamiento con agonistas alfa-2.
- Alérgicos a medicamentos utilizados en el estudio.
- Abuso de alcohol o drogas.
- Trastornos de la coagulación o con tratamiento anticoagulante.
- Cáncer con origen primario fuera de la mama.
- Neuropatías periféricas.
- Diabéticos, con falla hepática o renal.
- Embarazo.
- Lactancia

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Presenten eventos adversos al medicamento.
- Necesidad de rescate con analgésicos diferentes a los empleados para la investigación.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Complicaciones quirúrgicas.
- Suspensión del procedimiento quirúrgico.
- Reintervención quirúrgica.

VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES

Tipo de tratamiento asignado a cada grupo:

--Categoría: nominal

--Unidades: Administración de la combinación gabapentina-diclofenaco

Administración de gabapentina

Administración de diclofenaco

VARIABLES DEPENDIENTES.

Evaluación subjetiva del dolor por medio de Escala Visual Análoga (EVA) a las 2, 4, 8, 16 y 24 horas

--Categoría: ordinal

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

--Escala: ordinal

Tiempo transcurrido desde el último punto de sutura hasta el primer rescate analgésico:

--Categoría: numérica

--Unidades: horas y minutos

--Escala: de razón numérica continua

Promedio de tiempo ínter rescates

--Categoría: numérica

--Unidades: horas y minutos

--Escala: de razón numérica continua

Número de rescates analgésicos

--Categoría: numérica

--Escala: numérica discreta

Consumo de analgésico de rescates

--Categoría: numérica

--Unidades: miligramos

--Escala: numérica continua

Efectos adversos

--Categoría: nominal

--Unidades: número de eventos

Edad

--Categoría: numérica

--Unidades: años

--Escala: numérica continua

Peso

--Categoría: numérica

--Unidades: kilogramos

--Escala: numérica continua

Tiempo quirúrgico

--Categoría: numérica

--Unidades: minutos

--Escala: numérica continua

TAMAÑO DE MUESTRA.

Datos (Anesthesiology 2006;102:175-81)

Objetivo: eficacia en analgesia anticipada de gabapentina-rofecoxib en histerectomía abdominal.

Valores: consumo de paracetamol como rescate en 72 horas.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

$$(d)^2$$

$$n = \frac{2(1.96 + 0.842)^2 \times (352)^2}{(133)^2}$$

$$(133)^2$$

$$n = 38$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Plan de análisis:

VARIABLES NUMÉRICAS (media, desviación estándar, e intervalo de confianza). Diferencias entre grupos (Kruskal Wallis) $p < 0.05$ como significativa.

VARIABLES NOMINALES (mediana, intervalo de confianza, frecuencias y porcentajes)

El estudio fue realizado en el Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en la unidad quirúrgica, en la unidad de recuperación de operaciones y en el área para encamados de oncología quirúrgica.

DISEÑO DEL ESTUDIO

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

Se asignaron los sujetos a cada grupo de manera aleatoria con una probabilidad de selección para el grupo de combinación gabapentina-diclofenaco del 50 % (números aleatorios del 000 al 499), una probabilidad de selección para el grupo de gabapentina del 25 % (números aleatorios del 500 al 749) y una probabilidad de selección para el grupo de diclofenaco del 25 % (números aleatorios del 750 al 999).

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

Al grupo de estudio o grupo de combinación gabapentina-diclofenaco (grupo 1), se le aplicó 3 horas antes del procedimiento quirúrgico una dosis única de gabapentina 300 miligramos (mg) vía oral (VO); con 5 mililitros (ml) de agua simple, y 30 minutos previos a la cirugía se les aplicó una dosis única de diclofenaco 75 mg Intravenoso (IV) de forma lenta en 30 minutos diluidos en 50 ml de solución salina al 0.9% mediante un equipo de venoclisis conectado a una vía intravenosa colocada previamente al sujeto.

Al grupo de gabapentina (grupo 2) se le administró gabapentina 300 mg VO de la forma descrita para el grupo 1 y 30 minutos antes de la cirugía se le administro 50 mililitros de solución salina al 0.9 % IV como placebo de la forma descrita para el grupo 1.

Al grupo de diclofenaco (grupo 3) se le administró una cápsula de características similares a la cápsula de gabapentina con contenido inerte VO de la forma descrita para el grupo 1 y 30 minutos antes de la cirugía se le aplicó diclofenaco 75 mg IV de la forma descrita para el grupo 1.

Medidas de seguridad:

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

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

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

Todas las reacciones adversas significativas, particularmente reacciones alarmante que pudieran ocurrir durante el estudio tengan o no alguna relación con la administración del medicamento se planeo fueran inmediatamente notificadas al comité de investigación y ética del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

Medidas de rescate:

En caso de sedación profunda se procedería en su caso a monitorear el estado de ventilación pulmonar del sujeto y en su caso se instalaría ventilación asistida con equipo portátil Bein. En caso de náuseas y vómito se administraría una dosis de 8 mg de ondansetrón IV. En caso de reacción alérgica a alguno de los productos administrados se planeó la aplicación de tratamiento de acuerdo a la severidad: difenhidramina (1 mg/Kg dosis única IV), hidrocortisona (100 mg IV dosis única), adrenalina 500 microgramos (mcg) vía subcutánea dosis única y en su caso infusión continua de adrenalina a razón de 0.01 mcg/kg/minuto diluida en una solución glucosada al 5%, y soluciones expansoras de volumen (en su caso una carga de 500 ml de Haemacel hasta 2 cargas consecutivas).

El procedimiento anestésico fue de la siguiente forma: inducción anestésica por medio de midazolam 100 mcg/kg en bolo dosis única, fentanyl 3 mcg/kg en bolo dosis única, propofol a 2 mg/kg en bolo dosis única y vecuronio 100 mcg/kg en bolo dosis única, el mantenimiento anestésico fue a base de sevoflourano a dosis de 2 volúmenes % y fentanyl a una tasa de mantenimiento de 3 a 4 microgramos/kg/hora.

La evaluación de los sujetos se realizó desde la sala de recuperación de operaciones y posteriormente en hospitalización de cirugía oncológica, por el investigador responsable. Se realizó una evaluación subjetiva del dolor por medio de EVA a cada uno de los sujetos a las 2, 4, 8, 16 y 24 horas tomando como hora cero el último punto de sutura quirúrgica. La evaluación se realizó al reposo en decúbito dorsal sobre la cama del paciente, y al movimiento pidiendo al paciente dentro de las primeras 2 horas con intentos para incorporarse, a las 4 horas se le pidió al paciente incorporarse y sentarse sobre la cama, y posteriormente a las 8 y hasta las 24 horas incorporarse, deambular y realizar actividades cotidianas. Se consideró como criterio de rescate analgésico cuando el paciente refiriera dolor independientemente de los horarios de evaluación, y el valor del EVA fuera mayor de 4.

El rescate analgésico se basó en los criterios de manejo de acuerdo a la escalera de tratamiento del dolor propuesto por la Organización Mundial de la Salud ^{1,16} (OMS), utilizando de inicio un AINE (diclofenaco a dosis de 75 mg IV dosis única) y en forma consecutiva, en caso de dolor persistente por más de 15 minutos; se aplicó 50 mg de tramadol IV dosis única.

Consideraciones éticas

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

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

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 43 mujeres de las cuales 15 recibieron gabapentina-diclofenaco (grupo 1), 14 recibieron gabapentina-placebo (grupo 2) y 14 recibieron diclofenaco-placebo (grupo 3).

Del total de mujeres se obtuvo un promedio de edad de 51.58 (± 12.48) años y un promedio de peso de 64.70 (± 12.55) kilogramos.

Comparando por grupos en cuanto a edad, peso y tiempo quirúrgico no se encontró diferencia significativa entre ellos (cuadro 3).

CUADRO 3.- VARIABLES NUMERICAS

	GABAPENTINA-DICLOFENACO	GABAPENTINA	DICLOFENACO	P(KW')
EDAD EN AÑOS (media)	47.87	53.86	53.29	0.295
ST*	± 10.91	± 7.15	± 17.30	
IC**	41.82-53.91	49.73-57.99	43.29-63.28	
PESO EN KILOGRAMOS (media)	64.45	66.1	63.93	0.97
ST	± 9.33	± 15.21	± 13.91	
IC	58.81-70.09	55.22-76.98	55.90-71.96	
TIEMPO QUIRÚRGICO EN MINUTOS (media)	122.53	130.35	130	0.974
ST	31.59	10.64	11.76	
IC	105.03-140.03	124.21-136.50	123.20-136.79	
NUMERO DE RESCATES (media)	0.93	1	2.71	0.000
ST	$\pm .88$	± 1.03	± 1.06	
IC	0.44-1.42	.40-1.59	2.09-3.33	
CONSUMO DE DICLOFENACO EN MG• (media)	105	105	203.57	0.002
ST	± 52.64	± 72.46	± 80.18	
IC	67.48-142.51	53.16-156.83	157.27-249.86	
TIEMPO DEL PRIMER RESCATE (HORAS)	13.6	11.4	2.2	0.000
ST	± 8.83	± 9.06	± 2.98	

IC	8.74-18.52	6.19-16.66	0.490-3.938	
TIEMPO INTERRESCATES EN HORAS (media)	9.03	7.45	4.79	0.051
ST	± 4.92	± 3.90	± 2.47	
IC	5.51-12.54	4.66-10.23	3.37-6.22	

*ST=DESVIACION ESTANDAR

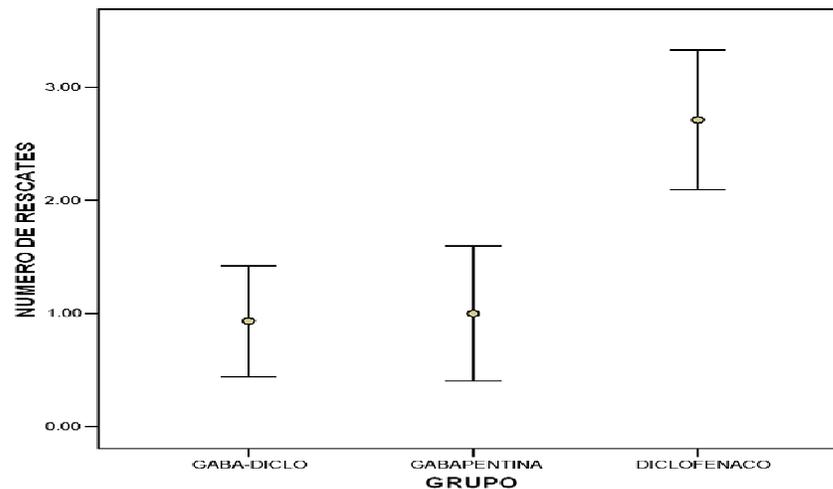
**IC= INTERVALO DE CONFIANZA 95 %

•MG=MILIGRAMOS

'KW=KURSKAL WALLIS

El promedio de rescates analgésicos requeridos en 24 horas por grupo fue mayor para el grupo 3 con una relación aproximada de 3 a 1 con respecto a los otros grupos, lo cual fue estadísticamente significativo. El promedio de rescates entre los grupos 1 y 2 no fueron diferentes. (cuadro 3, figura 5)

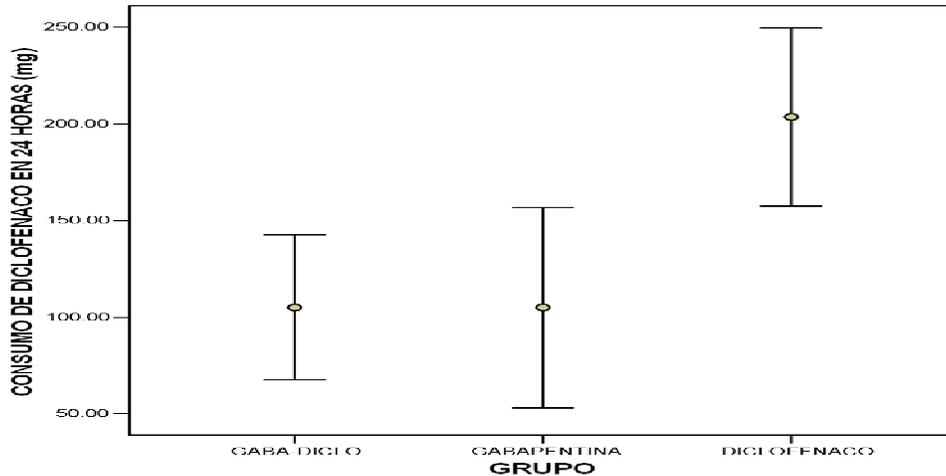
Figura 5.- NUMERO DE RESCATES POR GRUPO



El consumo de diclofenaco fue mayor para el grupo de 3 con una relación aproximada de 2 a 1 con respecto a los otros grupos, lo cual fue estadísticamente significativo. El consumo de diclofenaco entre los grupos 1 y 2 no fue diferente. (cuadro 3, figura 6).

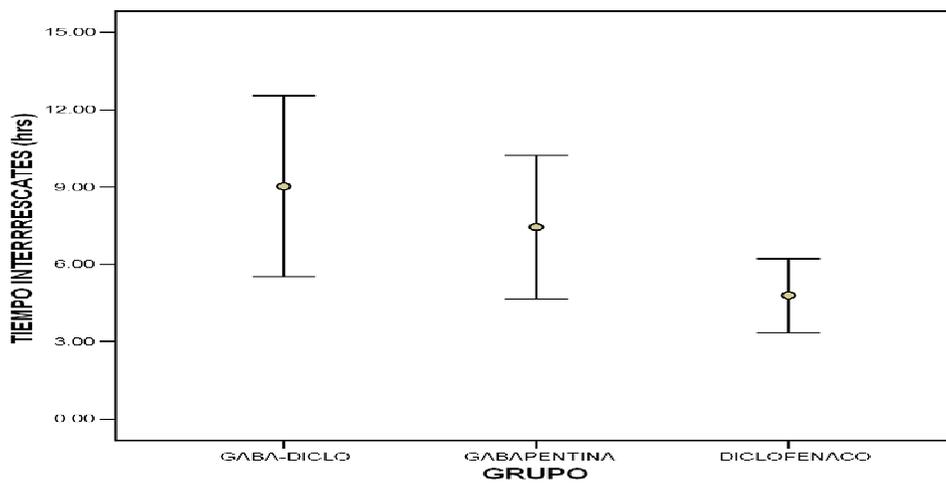
El consumo de tramadol como rescate analgésico fue de manera casi exclusivo para el grupo 3 (cuadro 3). Un sujeto del grupo 1 requirió un rescate de tramadol en 24 horas.

Figura 6.- CONSUMO DE TRAMADOL POR GRUPO



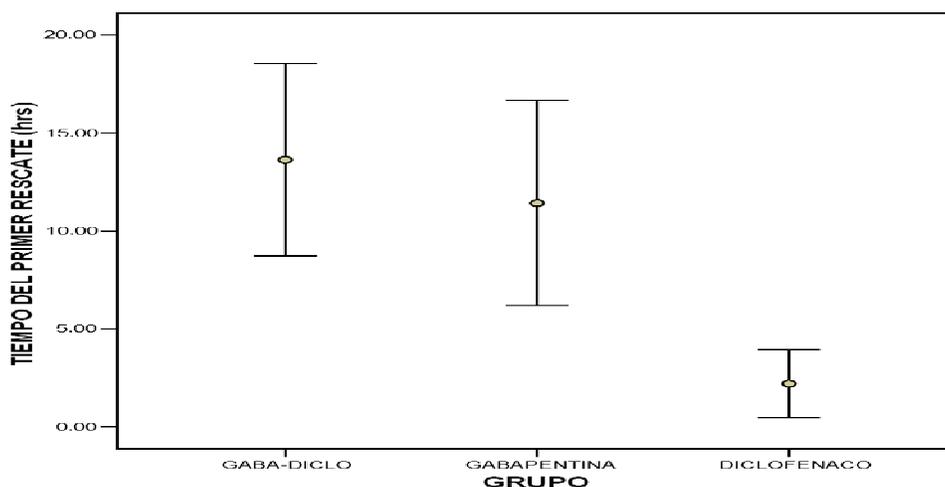
El tiempo tiempo interrescates fue menor para el grupo de 3. El grupo 2 requirió de 1.5 veces mas de tiempo para un nuevo rescate en comparación con el grupo 3, y grupo 1 requirió el doble de tiempo. La diferencia de tiempo interrescates entre el grupo 1 y 2 fue de aproximadamente de 1 hora (no significativo). Los resultados no fueron estadísticamente significativos (cuadro 3, figura 7).

Figura 7.- TIEMPO INTERRESCATE ENTRE GRUPOS



El tiempo del primer rescate fue menor para el grupo de 3, lo cual fue estadísticamente significativo. El tiempo del primer rescate para el grupo de combinación fue de 2 horas mayor con respecto al grupo de gabapentina (no significativo). (cuadro 3, figura 8)

Figura 8.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

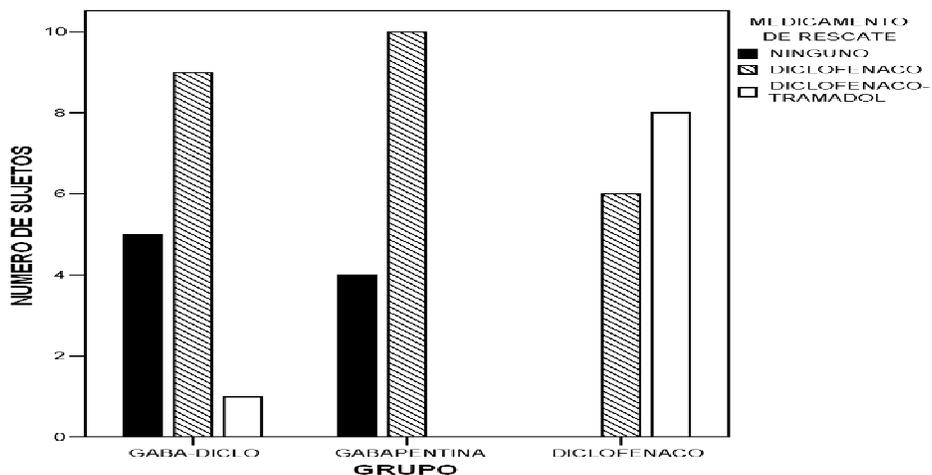


El tipo de analgésico de rescate utilizado entre grupos muestra que los grupos 1 y 2 requirieron solo diclofenaco y en aproximadamente un tercio de los casos no requirieron rescate alguno, mientras que en el grupo 3 todos los sujetos recibieron rescate analgésico y más de la mitad requirieron dosis adicional con tramadol (cuadro 4, figura 9).

CUADRO 4.-TIPO DE RESCATE ANALGÉSICO

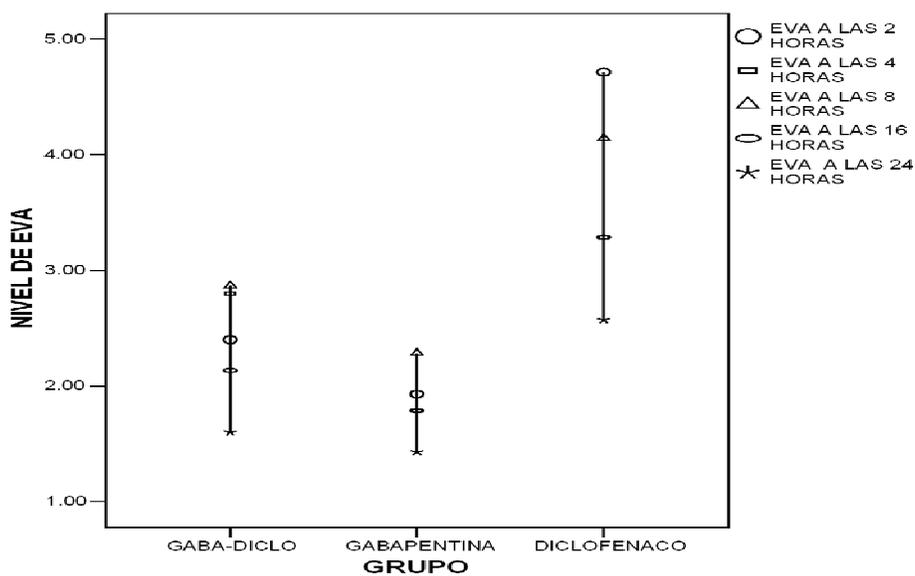
TIPO DE RESCATE	NINGUNO	DICLOFENACO	DICLOFENACO-TRAMADOL
GABAPENTINA-DICLOFENACO	5 (33.3%)	9 (60%)	1 (6.7%)
GABAPENTINA	4 (28.6%)	10 (71.4%)	0
DICLOFENACO	0	6(42.8%)	8 (57.2%)

Figura 9.- TIPO DE RESCATE ANALGESICO POR GRUPO



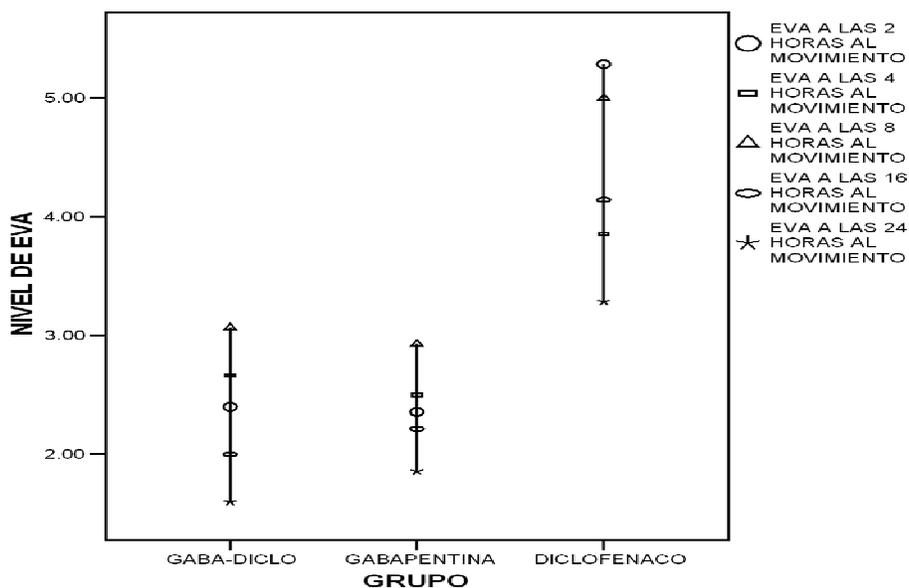
La percepción subjetiva del dolor al reposo cuantificada por EVA (EVA al reposo) mostró valores promedio e intervalos similares entre los grupos 1 y 2. El grupo 3 mostró valores superiores en todos lo horarios, además se observó un EVA al reposo mayor a 4 a las 2 y 8 horas (figura 10)

Figura10.- EVA HORARIO AL REPOSO



La percepción subjetiva del dolor al movimiento cuantificada por EVA (EVA al movimiento) mostró valores promedio e intervalos similares entre los grupos 1 y 2. El grupo 3 mostró valores superiores en todos los horarios, además se observó un EVA al movimiento mayor a 4 a las 2, 8 y 16 horas (figura 11)

Figura 11.- EVA HORARIO AL MOVIMIENTO



Comparando el EVA al reposo y al movimiento se observa que el grupo 3 muestra un valor de EVA al movimiento mayor que al reposo (de 3.5 a 4.5 al reposo y de 3.5 a 5.5 al movimiento). Los grupos 1 y 2 mantienen el mismo nivel de EVA al reposo y al movimiento. (figuras 10 y 11)

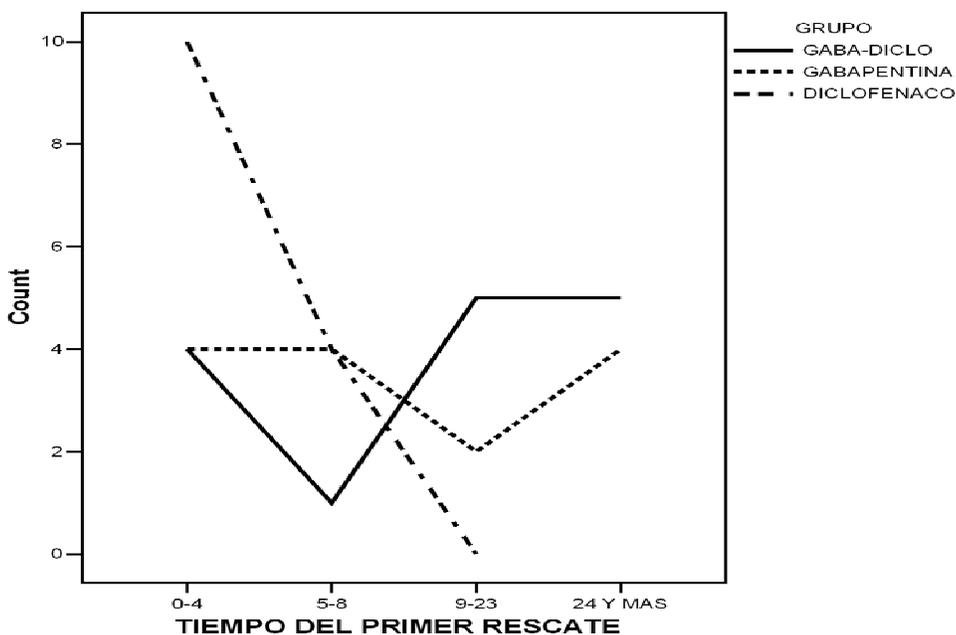
El tiempo para el primer rescate mostró además que cierto número de sujetos no requirieron analgesia de rescate durante las 24 horas del estudio en los grupos 1 y 2, mientras que en el grupo 3 todos los pacientes habían recibido analgesia de rescate dentro de las primeras 8 horas (cuadro 5).

Se observó diferencia en el número de pacientes que habían recibido rescate analgésico dentro de las primeras 8 horas entre los grupos 1 y 2; El grupo 1 mostró menor número de pacientes rescatados dentro de las primeras 8 horas con respecto al grupo 2 (33.4% vs. 57.2%) (cuadro 5 y figura 12).

CUADRO 5.- TIEMPO DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO

INTERVALO HORARIO	0 A 4	5 A 8	9 A 23	24 O MAS
GABAPENTINA-DICLOFENACO	4 (26.7%)	1 (6.7%)	5 (33.3%)	5 (33.3%)
GABAPENTINA	4 (28.6%)	4 (28.6%)	2 (14.2%)	4 (28.6%)
DICLOFENACO	10(71.4%)	4 (28.6)	0	0

Figura 12.- TENDENCIA DEL PRIMER RESCATE POR GRUPO



La tendencia del primer rescate muestra un número de rescates bajo para el grupo 1 hasta las 8 horas, mientras que el grupo 2 muestra una tendencia a aumentar a las 2, 8 y 17 horas o mas. (figura 12)

Tomando como referencia el número de pacientes que habían recibido rescate analgésico en las primeras 8 horas se determinó el porcentaje de eficacia entre grupos; obteniendo mayor eficacia para el grupo 1 con 67% (cuadro 6)

CUADRO 6.- EFICACIA ANALGESICA A LAS 8 HORAS POR GRUPO

	SIN RESCATE	RESCATE	EFICACIA
GABAPENTINA-DICLOFENACO	10	5	67%
GABAPENTINA	8	6	57%
DICLOFENACO	0	14	0%

Todos los pacientes tuvieron un Ramsay de 0 (sin sedación) sin necesidad de proporcionar oxígeno suplementario. Solo dos casos del grupo 3 presentaron náuseas y vómito. No se presentaron efectos adversos en los sujetos de los otros grupos.

La potencia del estudio fue del 24% tomando como base el porcentaje de eficacia a las 8 horas entre los grupos 1 y 2.

DISCUSIÓN

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

Se ha reportado que el uso de AINEs en analgesia anticipada mejora el tiempo para el primer rescate, y reduce el consumo de analgésicos postoperatorios, sin presentar efecto significativo sobre el sangrado perioperatorio.⁴⁰⁻⁴² Sin embargo el presente estudio no se reprodujo esta tendencia.

De igual forma se ha reportado que el uso de narcóticos y de bloqueadores de los receptores NMDA como la ketamina tiene una eficacia limitada en analgesia anticipada, presentado en especial los narcóticos una alta incidencia de efectos adversos como sedación, náuseas y vómito.⁴⁰⁻⁴²

La gabapentina ha demostrado utilidad como analgesia anticipada, sobre todo en la reducción de uso de narcóticos postoperatorios y reduciendo el EVA al movimiento; sin embargo cuenta con una alta incidencia de efectos adversos como son sedación, náusea y vómito a las dosis utilizadas en estudios clínicos.⁵¹⁻⁵³

Ensayos controlados muestran que combinaciones de gabapentina con AINEs en la modalidad de analgesia anticipada, reducen el consumo de opiodes postoperatorios, y el EVA al movimiento, sin embargo la combinación de estos productos aun no ha demostrado diferencia significativa con sus productos por separado, además de que presentan una alta incidencia de efectos adversos como son sedación, náuseas y vómito a las dosis utilizadas.
60-62

Las dosis utilizadas en estudios previos van de 1200 a 1800 mg combinados con AINEs vía oral y aplicados una hora previa al procedimiento quirúrgico. Con el estudio realizado se observa que no se justifica el uso de dosis elevadas, la dosis mínima recomendada de 300 mg son suficientes para ejercer su efecto analgésico anticipado y de esta manera reducir la incidencia de efectos adversos reportados. La administración oral de AINEs tiene el inconveniente del efecto del primer paso por el hígado, lo cual nos proporcionaría una reducción de la dosis aplicada, el uso de AINEs intravenosos como el

diclofenaco nos permitiría omitir esta situación. La aplicación en el tiempo de la dosis de analgesia anticipada permite aprovechar los picos máximos de cada medicamento, lo cual no ocurrió en los estudios previos, donde fueron administrados con solo una hora de diferencia.

Dosis de 300 mg de gabapentina administrada 3 horas antes del corte quirúrgico combinado con 75 mg de diclofenaco administrado 30 minutos antes del corte quirúrgico, mostró al ser comparado con sus productos por separado que:

El diclofenaco tiene una eficacia limitada en el control del dolor postoperatorio debido a que presentó un número de rescates y un consumo de diclofenaco mayor, que un 57 % de los pacientes requirieron rescate con tramadol, que requiere un tiempo para un nuevo rescate menor, que el 100 % de los sujetos son rescatados dentro de las primeras 8 horas, y que además cuentan con un menor control del dolor al movimiento.

Comparando el grupo de combinación y gabapentina observamos que los datos numéricos no tienen diferencia significativa entre los grupos, al igual que el EVA horario al reposo y movimiento no es diferente entre ellos.

Se obtuvieron ciertos datos a favor de la combinación gabapentina, diclofenaco. El tiempo interrescates resultó ser de 1 hora de diferencia a favor de la combinación (lo cual no fue significativo). El tiempo del primer rescate tuvo una diferencia de 2 horas a favor de la combinación (lo cual no fue significativo). Se reportó un mayor porcentaje de eficacia a las 8 horas del postoperatorio a favor de la combinación (67 % vs 57 %).

La tendencia observada para el tiempo del primer rescate permite observar un control del dolor adecuado hasta por ocho horas para el grupo de combinación, posterior a este tiempo el número de pacientes rescatados aumenta considerablemente. La tendencia de la gabapentina es a formar picos de mayor incidencia de rescate analgésico a las 2, 8 y 17 horas con lo que refleja menor estabilidad. La combinación gabapentina- diclofenaco permitiría por lo tanto un control eficiente del dolor hasta por 8 horas abarcando de esta forma las 2 fases del dolor por cirugía (por incisión intraoperatorio y por inflamación postoperatorio).

Se recomendaría con estos datos una continuación del tratamiento postoperatorio con AINEs que pudieran aplicarse a las 8 horas del postoperatorio, aunado a que el grupo de

combinación y de gabapentina solo requirieron de antiinflamatorios postoperatorios; además de que estos grupos solo recibieron un rescate analgésico en promedio.

El estudio presentó una potencia del 24 %, con lo que aumentando el número de muestra esperamos que las variables como número de rescates, consumo de diclofenaco y tiempo para el primer rescate sean en su momento diferentes significativamente.

Se presento baja frecuencia de efectos adversos. Se observó solo dos casos de nauseas y vómito en el grupo de diclofenaco, sin embargo con el número de muestra estudiado estos datos pudieran no ser concluyentes.

CONCLUSIONES

- Combinaciones de 300 mg de gabapentina con 75 mg de diclofenaco aplicadas 3 horas antes del procedimiento quirúrgico, son efectivas en el manejo del dolor postquirúrgico en este tipo de dolor.
- 300 mg de gabapentina administrada como analgesia anticipada son efectivos en el control del dolor posquirúrgico, con un mínimo de efectos adversos.
- El efecto analgésico postoperatorio de la combinación gabapentina diclofenaco y de gabapentina sola, administradas como analgesia anticipada son igualmente efectivas.
- El diclofenaco no es efectivo en analgesia anticipada en este tipo de dolor.
- La combinación gabapentina-diclofenaco muestra un control más efectivo del dolor durante las primeras 8 horas postoperatorias aunque estos datos no tuvieron evidencia estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Merskey H. Pain 1986; (suppl) 3: 345-356.
2. Merskey H. Bungduk N. Classification of chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nded. Seattle, WA: IASP Press, 1994.
3. John D. Loeser, M.D. Bonica's Management of pain.-pp26-196.-2001
4. Schaible HG, Schmidt RF Time course of mechanosensitivity changes in articular, afferents during a developing experimental arthritis. J. Neurophysiol 1988; 60:2180-2195.
5. Mendell C.M: Physiological properties of unmyelinated fiber projection to the spinal cord. Exp Neurol 1966;16: 316-22
6. LaMotte RH, Lundberg LE, Torebjork HE: Pain, hyperalgesia and activity in nociceptive C units in humans after intradermal injection of capsaicin. J. Physiol. 1992; 448: 749-64.
7. Yaksh T, Wallace MS: Adelantos en la investigación sobre dolor. En clín Anest N Am 2/1997, pp 239-44
8. Netter FH: Sistema Nervioso. Parte I anatomía y fisiología. Ed. Salvat, Barcelona, 1987, pp157.
9. Dubner R, Sharav Y, Gracely RH, Price DD: Idiopathic trigeminal neuralgia: sensory features and pain mechanism. Pain 1987; 31:23-33.
10. Fitzgerald M, Lynn B: The sensitization of high threshold mechanoreceptors with myelinated axons by repetitive heating. J.Physiol (London) 1977; 365-549-51.
11. Price DD, Dubner R.:Neurons that subserve the sensory discriminative aspects of pain. Pain 1977;3: 307-338.
12. Condés-Lara M, Calvo JM, Fernández-Guardiola A,: Habituation to a variable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation. Pain 1981; 185-200
13. Lenz FA, Seike M, Lin YC, Baker FH: Neurons in the area of the human thalamic nucleus ventralis caudalis respond to painful heat stimuli Brain Res 1993; 623:235-240.

14. Keith P Kittelberg y David Borsook: Bases neurológicas del dolor. Libro: tratamiento del dolor Massachusetts General Hospital.-David Borksook.-Ed. Marbán Libros, S.L. 1999 pp8-25.
15. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, Mechanisms, and management. Lancet 1999; 353:1959-64.
16. Owens CM, Zhang D, Willis WD: changes in the response states of primate spinothalamic tracts cells caused by mechanical damage of the skin or activation of descending controls. J. Neurophysiol 1992; 67: 1509-57.
17. Kenshalo DR Jr, Isensee O: Responses of primate SI cortical neurons to noxious stimuli. J. Neurophysiol 1983; 50: 1479-96.
18. Cervero F. Patophysiology of referred pain hyperalgesia. Ed. Vec-chiet; D. Albefessard. Pain reserch and clinical management. Elserier science Publishers B.V. 1993; 7: 35-46.
19. Woolf F. Et al Pheripheal nerve injury triggers Central Sprouting of myelinated afferents Nature 1992; 355: 75-77.
20. Sonnenberg J.L. Mitchelmore C, Macgregor P.F. y cols. Glutamate receptor Agonist increse the expression Fos, Fra and AP-1 DNA binding activity in mammilian. Brain Journal of Neurociencias Research 1989; 24: 72-80.
21. Ren K "wind up and the receptor: from animal studies to humans" Pain 1994; 59: 157-158.
22. Malberg AB, Yaskh T.L. Antinociceptive actions of spinal nonesteroidal anti-inflammatory agents on the formaline test in the rat. J. Pharmacol. Exper ther 1992; 263(1): 136-146.
23. Dickenson A. A cure for Wind-up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics tips 1990; 11: 307-309.
24. Dickenson A, Sullivan A. Subcutaneous formalin induced activity of dorsal horns neurons pre or post formalin pain 1987; 30: 349-360.
25. Dr. Ramón de Lille Fuentes/Dr. Uriah Guevara López.- Neurofisiología del dolor. Clínica del dolor Merck 1999 ed. Edimplas SA de CV pp 31-55.
26. 26.- Bistre C Sara. Dolor. México D.F. Grupo Editorial M and M. 2006.

- 27.-Kuhn S, Cooke K, Collin M, Jones M, Mucklow J. Perception of pain relief after surgery. *BMJ* 1999; 300: 1687-1690.
- 28.-Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management. I Evidence from published data. *Brit J Anesth* 2002; 89:409-423.
- 29.-Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesth* 2000; 93 : 1123-33
- 30.- Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C. The Analgesic effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer. *Anesth Analg* 2002; 95: 985-91
- 31.- Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2019-2025.
- 32.- Morgan E. *Anestesiología Clínica*. México D.F. El Manual Moderno. 2003.
- 33.- Miller R. D. *Anestesia*. Vol. 2. Sexta ed. México D.F. ELSEVIER. 2005.
- 34.- Rodriguez C. Rodolfo. *Guía farmacológica y terapéutica*. México DF. El Manual Moderno, 2005.
- 35.- Strassels SA, Mcnicol E, Suleman R. Postoperative pain management: A practical review, part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 2019-2025.
- 36.- Woodruff R. *Dolor por cáncer*. México DF. Latinoamericana. 1997.
- 37.- Gabapentin: a new drug for postoperative pain? (Editorial) *Br J Anesth* 2006; 96 (2): 152-155.
- 38.- Gilron Ian. Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bed-side. *Can J Anesth* 53; 2006: 562-571.
- 39.- Moiniche Steen, Kehlet H, Berg J. A Qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia postoperative pain relief. *Anesth* 2002; 96: 725-741

- 40.-Woolf C, Chong MS. Preemptive Analgesia-Treating Postoperative Pain by Preventing the Establishment of Central Sensitization. *Anesth. Analg.* 1993, 77: 362-79.
- 41.-Woolf C, Chong MS . Evidence for a central component of postinjury pain hypersensitivity. *Nature* 1983; 308: 686-8
- 42.- Ong C K, Irik P, Seymour RB. The efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis. *Anesth Analg*; 2005, 100: 757-773.
- 43.-Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the Antinociceptive Action of Gabapentin. *J Pharmacol Sci* 2006, 11:
- 44.-Druker C. Rene. *Fisiología médica*. México DF. El Manual Moderno, 2005.
- 45 .-Hayahida K, DeGoes S, Curry R. Gabapentin Activates Spinal Noradrenergic Activity in rats and humans and reduces hypersensitivity after Surgery. *Anaesth* 2007; 106: 557-62
- 46.- Mao J, Chen LL. Gabapentin in Pain Management. *Anesth Analg* 2000; 91: 680-687
- 47.-Rose M.A, Kam CA. Gabapentin: pharmacology and its use in pain management. *Anesth* 2002; 57: 451-462.
- 48.-Dirks J, Petersen K, Rowbotham MC. Gabapentin Suppresses Cutaneous Hyperalgesia Following Heat-Capsaicin Sensitization. *Anesth.* 2002; 97:102-107
- 49.- Eckhardt K, Susane M. Gabapentin Enhances the Analgesic Effect of Morphine in Healthy Volunteers. *Anesth Analg* 2000; 91 (1): 185-191
- 50.-Dirks J, Fredensborg B, Christensen D. A Randomized Study of the Effects of Single-dose Gabapentin versus Placebo on Postoperative Pain and Morphine Consumption after Mastectomy. *Anesth.* 2002; 97: 560-564

- 51.-Pande KC, Priye S, Singh S. Preemptive use of gabapentina significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in lapa roscopic cholecystectomy. *Can J. Anesth* 2004; 51(4): 358-363.
- 52.- Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. The Analgesic Effects of Gabapentin in MOnitored Anesthesia Care for Ear-Nose-Throat Surgery. *Anesth Analg* 2004; 99: 375-8.
53. Rorarius M. Gabapentin for the prevention of postoperative pain alter vaginal hysterectomy. *Pain* 2004; 110 (1-2): 175-81.
- 54.- Turan A, Memis D, Karamanlioglu B. Effect of oral gabapentin on postopetarative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2006; 96 (2): 242-6.
- 55.- Philip WH, Peng M, Duminda N. Use of gabapentin for Perioperative pain control- A meta-analysis. *Pain Res Manege.* 2007; 12 (2): 85-92.
- 56 .-Yoon MH, Yakh TL. Evaluation of Interaction Between Gabapentin and Ibuprofen on The Formalin Test in Rats. *Anesthesiol.* 1999; 91 (4):
- 57.-Hurley RW, Chatterjea D, Feng MR. Gabapentina and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiol* 2002; 97 (5): 1263-1273.
- 58.-Beirith A, Santos AR, Rodriguez AL. Spinal and supraespal antinociceptive action of dipirone in formalina, capsaicin and glutamate test. Study of the mechanism of action. *Euro J Pharmacol.* 345 (3):233-45, 1998 mar 26.
- 59.- Ortega V, Herrera J, Medina S. Synergistic interaction between gabapentin and metamizol in the rat formalin test. *Proceedings of the Western Pharmacology Society.* 2004; 47: 80-83.
- 60.- Turan A, WhitePF, Karamanlioglu B. Gabapentin: An Alternative to the Cyclooxygenase-2 inhibitors for Perioperative pain management. *Anesth analg* 2006; 102 : 175-81.

- 61.-Dermus M, Kadir A, Saricicek V. The post-operative analgesic effects of a combination of gabapentin and paracetamol in patients undergoing abdominal hysterectomy: a randomized clinical trial. *Act Anaesthesiol Scand* 2007; 51: 299-304.
- 62.-Gilron Ian, Orr E, Tu D, Mercer C, Bond D. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Perioperative Administration of Gabapentin, Meloxicam and Their Combination for Spontaneous and Movement-Evoked Pain After Ambulatory Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg* 2009; 2: pp. 623-630.
- 63- Vadivelu N, Sinatra R. Recent advances in elucidating pain mechanism. *Curr Opin Anesthesiol* 2005; 18: 540-47.
- 64.- Practice Guidelines for Acute Pain Management in The Perioperative Setting. *Anesthesiol* 2004; 100: 1573-81
- 65.-Brennan T, Vandermeulen E, gebhart GF. Characterization of a rat model of incisional pain. *Pain* 1996; 64 : 493-501.
- 66.- De lille R, Guevara U, Neurofisiología del dolor. En clínica del dolor. México Edimplas/Merck 1999.
- 67.- Rowlingson JC. Acute Postoperative Management (suplement). *Anesth Analg* 2001; 92: pp 78-85.
- 68.- Katzung B. G. Farmacología Básica y Clínica. México D.F. El Manual Moderno. 2005.