



**INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL**

**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**



**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL  
DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO  
DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

PRESENTA:

**FELIPE RAFAEL ZALDÍVAR RAMÍREZ**

Directores de Tesis:

**Dr. JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUIZ**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**Dr. JOEL LOMELÍ GONZÁLEZ**

**DOCTOR EN CIENCIAS**

**Diciembre de 2011**

El presente trabajo se realizó en el servicio de Cirugía General 307 del Hospital General de México, OD y en la sección de Estudios de Postgrado e Investigación del Instituto Politécnico Nacional bajo la dirección de los Doctores en Ciencias JOSÉ DAMIÁN CARRILLO RUIZ y JOEL LOMELÍ GONZÁLEZ.

Un agradecimiento especial a los miembros del Comité Revisor a la Dra. GISELA GUTIÉRREZ IGLESIAS, Dra. CLAUDIA CAMELIA CALZADA MENDOZA y al Dr. ELEAZAR LARA PADILLA.

Este trabajo fue sometido a la dirección de Investigación del Hospital General de México y sus comités de Ética e Investigación y aprobado con número de registro DIC/10/307/03/072 el 26 de Mayo del 2010.



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
*ACTA DE REVISIÓN DE TESIS*

En la Ciudad de México siendo las 12:00 horas del día 19 del mes de octubre del 2011 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

**“Eficacia de uso en la Gabapentina en el Control del Dolor, Náusea y Vómito en el Postoperatorio de la Funduplicatura Laparoscópica Tipo Nissen”**

Presentada por el alumno:

**Zaldívar**

**Ramírez**

**Felipe Rafael**

Apellido paterno

Apellido materno

Nombre(s)

Con registro:

A	1	0	0	7	8	7
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

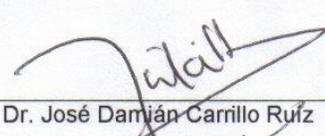
**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

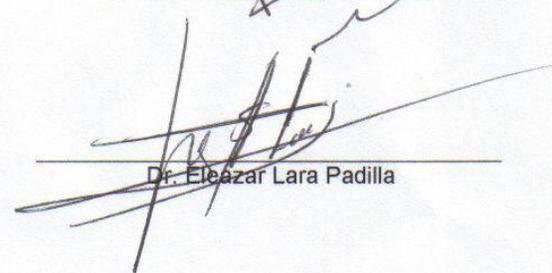
**LA COMISIÓN REVISORA**

Directores de tesis

  
Dr. Joel Lomelí González

  
Dr. José Damián Carrillo Rufz

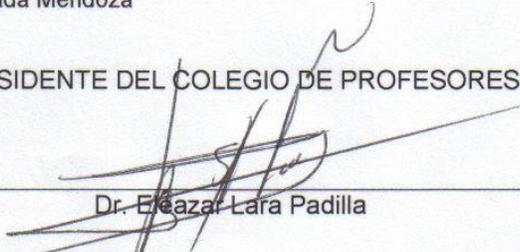
  
Dra. Gisela Gutiérrez Iglesias

  
Dr. Eleazar Lara Padilla

CALZADA MENDOZA  
CLAUDIA CAMELIA

Dra. Claudia Camelia Calzada Mendoza

**PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES**

  
Dr. Eleazar Lara Padilla



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México el día 18 del mes octubre del año 2011, el que suscribe Zaldívar Ramírez Felipe Rafael alumno del Programa de Maestría en Ciencias de la Salud con número de registro A100787 adscrito a La Escuela Superior De Medicina, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Joel Lomelí González , Dr. José Damián Carrillo Ruíz y cede los derechos del trabajo intitulado “Eficacia de uso en la Gabapentina en el Control del Dolor, Náusea y Vómito en el Postoperatorio de la Funduplicatura Laparoscópica Tipo Nissen”, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección rafaelzaldivar@yahoo.com . Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

\_\_\_\_\_  
Felipe Rafael Zaldívar Ramírez  
Nombre y firma

# ÍNDICE

<b>RELACION DE TABLAS Y FIGURAS .....</b>	<b>I</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>IX</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>V</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>2 ANTECEDENTES.....</b>	<b>3</b>
2.1 ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO .....	3
2.2 TRATAMIENTO DE LA ERGE.....	5
2.3 DOLOR POSTOPERATORIO .....	8
2.4 NÁUSEAS Y VÓMITO POSTOPERATORIO (PONV) .....	12
2.5 GABAPENTINA .....	14
2.5.1 Datos preclínicos sobre seguridad de la gabapentina.....	17
2.5.2 Propiedades Farmacocinéticas .....	18
2.5.3 Interacciones Farmacológicas.....	20
2.5.4 Experiencia Post-comercialización.....	22
<b>3 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>23</b>
<b>4 HIPÓTESIS.....</b>	<b>23</b>
<b>5 OBJETIVOS.....</b>	<b>25</b>
5.1 OBJETIVOS GENERAL: .....	25
5.2 OBJETIVOS PARTICULARES: .....	25
<b>6 MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>26</b>
6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	26
6.2 UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL.....	26
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	26

6.4	VARIABLES .....	27
6.4.1	Variable Independiente .....	27
6.4.2	Variable Dependiente.....	27
6.4.3	Variables Universales o Sociodemográficas .....	29
6.4.4	Variables Confusoras .....	29
6.5	TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	30
6.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	31
6.7	DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.....	32
<b>7</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
7.1	POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	35
7.2	CONTROL DEL DOLOR MEDIANTE EL USO DE GABAPENTINA.....	36
7.3	CONTROL DE PONV MEDIANTE GABAPENTINA .....	38
7.4	ANALGESIA DE RESCATE, DEAMBULACIÓN Y DISFAGIA.....	39
7.5	ESTANCIA HOSPITALARIA.....	42
<b>8</b>	<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>43</b>
8.1	DISMINUCIÓN DEL DOLOR CON EL USO DE GABAPENTINA.....	43
8.2	VENTAJAS ADICIONALES AL USO DE GABAPENTINA.....	43
8.3	IMPLICACIONES CLÍNICAS .....	45
<b>9</b>	<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>10</b>	<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS .....</b>		<b>50</b>
ANEXO 1.....		51
ANEXO 2.....		52
ANEXO 3.....		55
<b>GLOSARIO.....</b>		<b>56</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>		<b>57</b>

# RELACION DE TABLAS Y FIGURAS

## 2. ANTECEDENTES

Figura 2.1.	Endoscopia donde se muestra el esófago normal y las lesiones secundarias de la ERGE	4
Figura 2. 2.	Barrera Antirreflujo. Esfínter esofágico Inferior en reposo y contracción adecuada del diafragma	4
Figura 2.3.	A. Desgarro Postquirúrgico de la funduplicatura. B. Perforación esofágica posterior a vómito intenso	5
Figura 2.4.	Tipos de Hernias de Hiato	6
Figura 2.5.	Funduplicatura tipo Nissen	7
Figura 2.6.	Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo	9
Figura 2.7.	Esquema de ubicación del nervio Vago anterior y su situación después de la funduplicatura tipo Nissen	10
Figura 2.8.	Mecanismo del Vómito. Liberación de Serotonina al estimular nervio Vago	13
Figura 2.9.	Estructura química de la Gabapentina	14
Figura 2.10.	Mecanismo de acción de la Gabapentina en la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio en la presinápsis con inhibición de liberación de neurotransmisores	16
Figura 2.11.	Neurotransmisores liberados en dolor agudo y crónico	16
Tabla 2.1.	Farmacocinética de la Gabapentina	19

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 6.1.	Escala Visual Análoga del Dolor	28
Tabla 6.1.	Cálculo de tamaño de muestra en Epidat 3.1 de la OMS	31

## **7. RESULTADOS**

Tabla 7.1.	Comparación de grupos (Placebo vs Gabapentina), en cuanto a edad, genero, IMC, tiempo de cirugía y presión del EEI.	35
Tabla 7.2.	Comparación de grupos (Placebo vs Gabapentina), por tipo de esofagitis.	36
Tabla 7.3.	Comparación intergrupo de valores de EVA en reposo a diferentes horarios.	36
Figura 7.1.	Medianas estimadas de la EVA en reposo entre Grupos.	37
Tabla 7.4.	Comparación intergrupo de valores de EVA al esfuerzo a diferentes horarios.	37
Figura 7.2.	Medianas estimadas de la EVA al esfuerzo entre Grupos.	38
Tabla 7.5.	Se observan diferencias significativas entre grupos en cuanto a la presencia de PONV.	38
Tabla 7.6.	Comparación entre grupos, hay menor frecuencia de PONV en el grupo con Gabapentina.	39
Tabla 7.7.	Comparación entre grupos, hay menor necesidad de analgesia de rescate con Gabapentina.	40
Tabla 7.8.	Comparación mediante test de Mann-Whitney de los tiempos de deambulaci3n.	40
Figura 7.3.	Gráfica del tiempo de deambulaci3n (horas) posterior a la cirugía.	41
Tabla 7.9.	El grupo que recibió gabapentina present3 menor sensaci3n de disfagia.	42
Tabla 7.10.	Comparaci3n entre grupos para disfagia.	42
Tabla 7.11.	Comparaci3n entre grupos de la Estancia Hospitalaria.	42

## **8. DISCUSI3N**

Grafica 8.1.	Comparaci3n de eficacia entre gabapentina y placebo.	45
--------------	--	----

# **RESUMEN**

## **INTRODUCCIÓN**

La cirugía antirreflujo por laparoscopia ofrece mejoría de la sintomatología hasta en 90% de los casos que presentan enfermedad por reflujo gastro-esofágico y previene la aparición de sus complicaciones. La cirugía de mínima invasión permite realizar un procedimiento con menor daño tisular, mejor exposición de estructuras anatómicas y menor tiempo quirúrgico y anestésico; aún así se puede presentar en el postoperatorio inmediato efectos desagradables, entre los más comunes están el dolor, náusea y vómito que impactan de forma directa en la evolución del paciente, en la incidencia de complicaciones (migración de la funduplicatura, perforación, sangrado) con el consecuente aumento en la estancia hospitalaria y costos de la atención médica (medicamentos, re-intervenciones, curaciones, estudios, etc.).

## **OBJETIVOS**

Determinar si el uso prequirúrgico de Gabapentina disminuye la incidencia postoperatoria de dolor, náusea y vómito en los pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó un ensayo clínico en pacientes con indicación de cirugía antirreflujo por ERGE (técnica de Nissen) con abordaje laparoscópico. Se realizaron dos grupos: al primero se le administro Gabapentina, iniciando una hora antes de la cirugía; el segundo grupo se le administro placebo en idénticos horarios. El tamaño de muestra se realizó con la fórmula para comparación de 2 medias, se calcularon 18 pacientes para cada grupo.

## **RESULTADOS**

Se estudiaron 34 pacientes en total, de los cuales 18 fueron hombres (53%) y 16 mujeres (47%) con edad promedio de 48.12 años. El grupo 1 (Gabapentina) se conformó con 18 pacientes (53%) y el grupo 2 (placebo o control) con 16 pacientes (47%) ambos grupos son homogéneos.

Hay evidencia significativa para establecer que la gabapentina controla el dolor ( $p=0.0001$ ), náusea ( $p=0.0001$ ) y vómito ( $p=0.002$ ) en el postoperatorio de la funduplicatura laparoscópica tipo Nissen. En el grupo 1 la deambulación posquirúrgica ( $p=0.0001$ ) fue más temprana, así como la estancia intrahospitalaria ( $p=0.0001$ ) y la disfagia fue menor también en este grupo. (16.7% con gabapentina vs. 68.8% del grupo control). La analgesia de rescate y el ondansetron de rescate también fue significativamente menor en el grupo 1.

## **CONCLUSIONES**

Si tomamos en cuenta los parámetros de dolor leve, ausencia de náusea y vómito, podemos establecer que la gabapentina es un medicamento eficaz (84.6% vs. 8.3%) a dosis de 300 mg cada 8 horas (total 900 mg) iniciando su administración 1 hora antes de la cirugía y posteriormente a las 8 y 16 horas después de la funduplicatura laparoscópica tipo Nissen.

El uso de Gabapentina disminuye la sensación dolorosa postquirúrgica manteniéndola en niveles leve (1-3 de la escala visual del dolor) en comparación con la sensación de dolor moderado en el grupo control (3.1 a 6 de la EVA). Así mismo, disminuye la incidencia de náusea y vómito en el postoperatorio inmediato de este tipo de cirugía.

## **PALABRAS CLAVE:**

Gabapentina, Dolor, Nissen, Laparoscopia

# **SUMMARY**

## **INTRODUCTION**

Laparoscopic antireflux surgery provides relief in up to 90% of cases and prevents the occurrence of disease complications gastro-esophageal reflux. Minimally invasive surgery allows for a procedure with less tissue damage, better exposure of anatomical structures and shorter surgical and anesthetic time: still may occur in the immediate postoperative unpleasant effects, the most common are pain, nausea and vomiting that impact directly on patient outcomes, incidence of complications (migration of the fundoplication, perforation, bleeding) with the consequent increase in hospital stay and medical care costs (medications, re-interventions, treatments, etc.).

## **OBJECTIVES**

Determine whether the preoperative use of gabapentin reduces the incidence of postoperative pain, nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic fundoplication

## **MATERIAL AND METHODS**

We conducted a clinical trial in patients with indications for laparoscopic antireflux surgery with Nissen technique. Two groups: the first group was administered three doses of 300 mg of Gabapentin every 8 hours, beginning one hour before surgery, the second group received placebo at identical times. The sample size was performed with the formula for comparison of 2 means, 18 patients were calculated for each group.

## **RESULTS**

We studied 34 patients in total, of which 18 were men (53%) and 16 women (47%) with mean age of 48.12 years. Group 1 (Gabapentin) comply with 18 patients and group 2 (placebo or control) with 16 patients, both groups are homogeneous. There`s significant evidence to establish that gabapentina controls pain ( $p=0.0001$ ), nausea ( $p=0.0001$ ) and vomiting ( $p=0.002$ ) in the postoperative period of laparoscopic Nissen fundoplication.

In G1 postoperative ambulation ( $p=0.0001$ ) was earlier; the hospital stay ( $p=0.0001$ ) and dysphagia was lower in this group (gabapentin 16.7% vs 68.8% Control). Rescue analgesia and ondansetron rescue was also significantly lower in G1.

## **CONCLUSIONS**

Taking into account the parameters of mild pain, no nausea and vomiting, we can establish that gabapentin is an effective medication (84.6% vs 8.3%) at doses of 300 mg every 8 hours (total 900 mg) administration beginning 1 hour before surgery and then at 8 and 16 hours after laparoscopic Nissen fundoplication.

The use of gabapentin reduces postoperative pain sensation keeping it in low levels (1-3 in visual scale of pain) compared with the sensation of moderate pain in the control group (3.1 to 6 in VAS). It also decreases the incidence of nausea and vomiting in the immediate postoperative period following such surgery.

## **KEYWORDS:**

Gabapentin, pain, Nissen-Rossetti, Laparoscopy

# 1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago al esófago produce síntomas lo suficientemente importantes en frecuencia o en intensidad como para afectar la calidad de vida del paciente. La ERGE puede manifestarse como lesiones leves de la mucosa esofágica y llegar a complicaciones de mayor severidad como estenosis esofágica, displasia, ulceración y/o sangrado (1).

Se calcula que en Estados Unidos hay más de 40 millones de habitantes con ERGE, con 4 cirugías por cada 1000 pacientes con esta enfermedad (2).

En el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, se dieron 4, 209 consultas por ERGE en el 2009 (3). La mayoría de pacientes logró el control de la enfermedad con tratamiento médico. Sin embargo, se intervinieron más de 110 pacientes en este mismo periodo por falla del tratamiento médico o complicaciones como acalasia o esófago de Barrett.

La Funduplicatura Laparoscopica tipo Nissen (FLAPN) ofrece alivio sintomático de 78 a 95% de los casos y previene la aparición de las complicaciones de la ERGE (4-7). Es un procedimiento avanzado y complejo por la manipulación de varios sistemas del organismo y aunque la cirugía de mínima invasión ha permitido la realización de un procedimiento con menor daño tisular, aún así se presentan efectos desagradables en el postoperatorio inmediato tales como dolor, náusea y vómito (8-13). Todos ellos son factores que pueden retrasar el egreso e incrementar la probabilidad de dehiscencia cuando en la cirugía hay apertura de cavidad gástrica o esófago (incidental o por toma de biopsias), desplazamiento de la funduplicatura gástrica con migración o angulación en la unión esófago gástrico con la consecuente disminución o imposibilidad del inicio de dieta por disfagia (14).

Hay medicamentos que disminuyen este riesgo, pero la mayoría de alto costo, como el ondansetron (36 dólares por dosis de 8 mg) y pueden llegar a usarse hasta 32 mg al día, lo que dificulta el acceso a estos fármacos en hospitales públicos (15-16).

Una posible alternativa para evitar estos acontecimientos, de mayor duración y económico puede ser el uso de gabapentina 300 mg con costo promedio de 70 centavos de dólar por dosis, es decir 2.10 dólares al día por 3 dosis (17).

Los estudios con gabapentina han sido prometedores en el control del dolor postoperatorio inclusive hay reportes que evidencian mejor control que con los analgésicos habituales y sus combinaciones (18-22). La gabapentina ha demostrado tener también un efecto de mejoría del estado nauseoso y vómito postquirúrgico, en diversos procedimientos de neurocirugía (fracturas lumbares. hernias disco), ortopedia (cirugía de rodilla y cadera), ginecología (histerectomías y tumores de glándula mamaria) y cirugía general (colecistectomías y hernias inguinales) (23-29), pero no se tiene experiencia del uso de este fármaco en procedimientos donde se manipula directamente los nervios vagos, diafragma, estómago y esófago. De aquí el interés de evaluar la eficacia de un fármaco económico y eficaz para el control del dolor, náusea, vómito para mejorar el confort postoperatorio de la cirugía antirreflujo, aunado a los beneficios de los procedimientos de mínima invasión y poder aplicar y difundir este conocimiento en procedimientos de mayor complejidad, como lo es la cirugía bariátrica o metabólica.

## 2 ANTECEDENTES

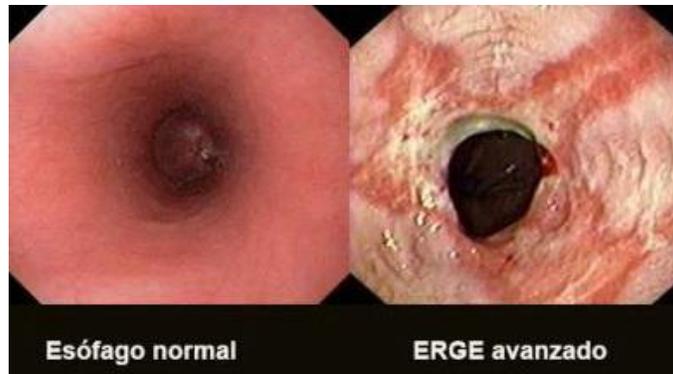
### 2.1 ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Se entiende por reflujo gastroesofágico el movimiento retrógrado pasivo del contenido gástrico hacia el esófago, se considera fisiológico si forma parte de un evento normal en la función del tracto digestivo, sin consecuencias clínicas y sin repercusiones sobre la calidad de vida. Prácticamente el 100% de los adultos han experimentado en algún momento de su vida un episodio de reflujo no patológico (30).

La ERGE resulta de la presencia anómala de contenido gastroduodenal en el esófago con frecuencia superior al rango normal para la edad y que produce consecuencias clínicas, repercusiones en la calidad de vida y posibles secuelas a largo plazo como acalasia, anillo de Schatzky, síndrome de Cherry y esófago de Barrett (31-32). La morbilidad de la ERGE es determinada fundamentalmente, aunque no exclusivamente, por la acción lesiva que el contenido ácido del estómago ejerce sobre la mucosa esofágica no preparada para contener en su luz material de pH ácido (30, 33-34).

A su vez la ERGE se puede dividir en

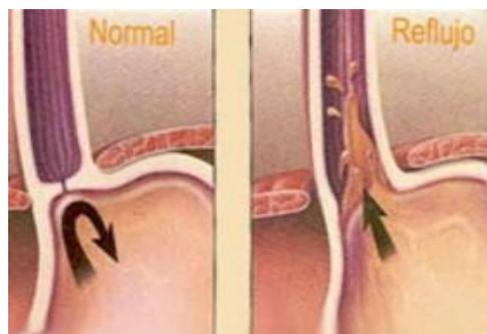
- **Esofagitis Erosiva:** Cuando hay soluciones de continuidad en la mucosa del esófago distal, reflejando la pirosis el contacto del ácido gástrico con nociceptores quimiosensitivos a través de la mucosa dañada (1, 35-36).
- **Esofagitis No Erosiva:** Cuando no hay presencia evidente de ácido gástrico en la mucosa esofágica y la endoscopia es normal, pero el paciente manifiesta pirosis. Ambos grupos son clínicamente indistinguibles y la endoscopia (Figura 2.1) es fundamental para el diagnóstico final (37).



**Figura 2.1.** Endoscopia donde se muestra el esófago normal y las lesiones secundarias de la ERGE

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta entidad incluyen elementos defensivos que se oponen al ascenso del contenido gástrico, representados por la barrera antirreflujo y el vaciamiento esofágico mediante la peristalsis primaria y secundaria además de la secreción salival (38).

El ascenso del contenido gástrico es favorecido por la distensión gástrica y la presión intraabdominal que es positiva con respecto a la torácica. La barrera antireflujo está formada por el esfínter esofágico inferior (EEI) y fibras crurales del diafragma las cuales actúan como un auxilio en el mecanismo de cierre; éste se pone en juego cuando la presión del EEI es sobrepasada como en casos de aumentos bruscos de la presión intraabdominal como la tos. Estas contracciones son inhibidas durante la relajación esfinteriana y el vómito (38). El tono de reposo del EEI y la contracción del diafragma constituyen los componentes más importantes de la barrera antirreflujo (Figura 2.2).



**Figura 2.2.** Barrera Antirreflujo. Esfínter esofágico Inferior en reposo y contracción adecuada del diafragma.

## **2.2 TRATAMIENTO DE LA ERGE**

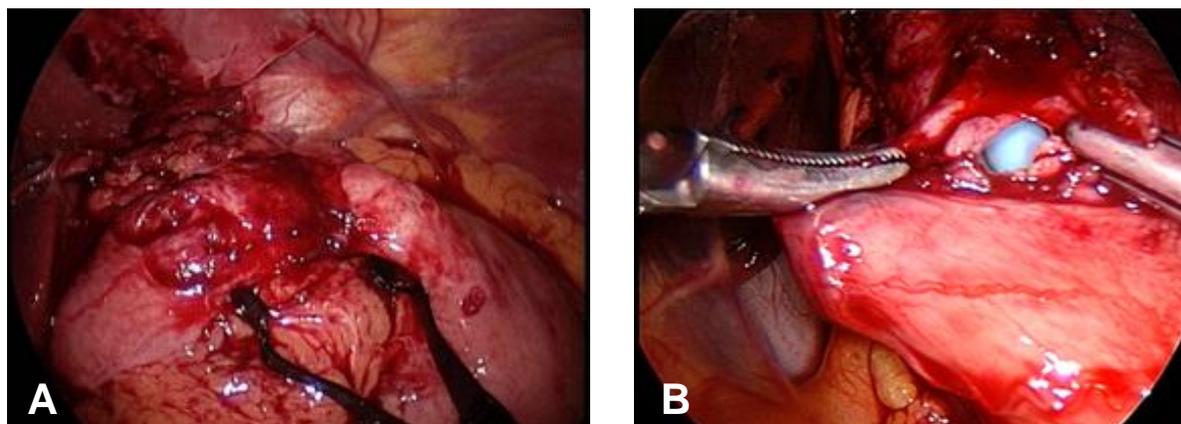
La enfermedad tiene una incidencia en Estados Unidos de 4.5 casos por 1000 habitantes por año (30). Aunque se desconoce su prevalencia mundial, se estima que va desde 7% en poblaciones asiáticas hasta 50% en Estados Unidos (33, 39-40).

En México, se estima que aproximadamente 40% de la población adulta refiere pirosis al menos una vez al mes; 20% una vez a la semana y 7% refieren pirosis diaria (33).

La mayoría de los casos responden al tratamiento médico en forma satisfactoria, a base de inhibidores de bomba de protones y procinéticos, aunque la recidiva de los síntomas a largo plazo es mayor al 60% (10).

En el servicio de Gastroenterología del Hospital General de México, se dieron 13,800 consultas de enero a septiembre del 2009 de las cuales el 30.5% fueron por ERGE, siendo el 26.81% esofagitis erosiva y 3.65% no erosiva. De las 4209 consultas con este problema, 110 pacientes fueron sometidos a cirugía antirreflujo por laparoscopia (2.4%) en este mismo periodo, con ERGE y hernia hiatal en 92 casos, 8 por acalasia y 10 con Barrett (3).

Se re-operaron 3 pacientes (2.7%); 2 por presentar vómito intenso en el postoperatorio encontrando desgarros con sangrado moderado de la funduplicatura y una perforación esofágica. Un paciente más presentó dolor abdominal intenso lo que amerito una re-exploración sin hallazgos evidentes de lesión (Figura 2.3).

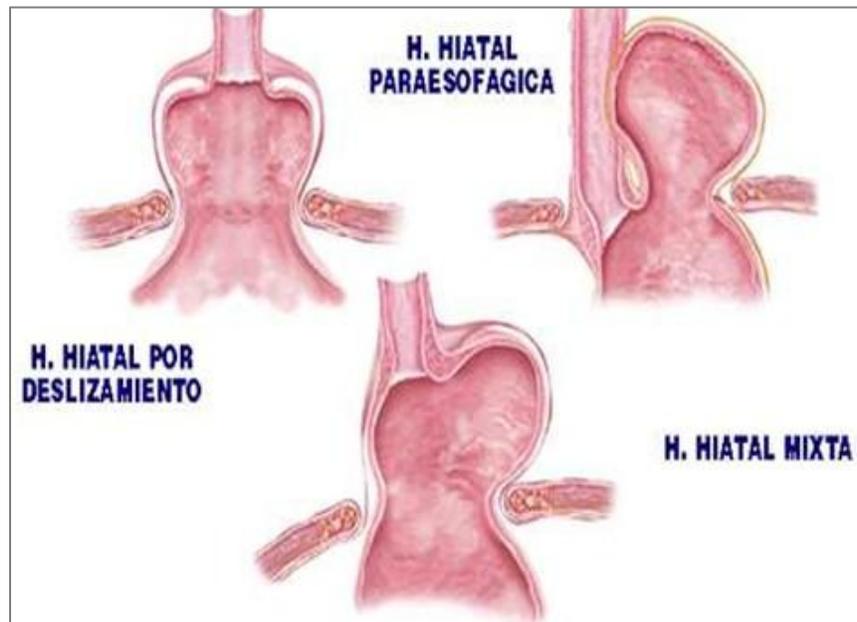


**Figura 2.3.** A. Desgarro postquirúrgico de la funduplicatura.

B. Perforación esofágica posterior a vómito intenso (se observa la sonda nasogástrica)

La funduplicatura laparoscópica tipo Nissen (FLAPN) ofrece mejoría en más del 90% de los casos y previene la aparición de las complicaciones de la ERGE (4, 6-7, 41). Las indicaciones quirúrgicas de la ERGE son fundamentalmente (8, 42-43):

- Fallo del tratamiento médico: síntomas con esofagitis persistente
- Pacientes jóvenes con ERGE que requieren terapia de mantenimiento de forma continua o de por vida
- Intolerancia o dependencia a la medicación
- Deseo del enfermo por cuestiones económicas
- Complicaciones de la enfermedad: úlcera, hemorragia, estenosis y/o displasias.
- Síntomas atípicos como neumonía por aspiración, dolor torácico o asma
- Hernia hiatal sintomática (figura 2.4)



**Figura 2.4.** Tipos de Hernias de Hiato

Actualmente, se considera que el estándar de oro de la cirugía antirreflujo es la funduplicatura por mínima invasión (laparoscopia) y de las técnicas actuales, la de

Nissen es la que presenta mejor resultado a largo plazo (4, 7, 44). Los tres pasos fundamentales de la FLAPN se muestran en la Figura 2.5.



**Figura 2.5.** Funduplicatura Nissen. 1) Corrección de Hernia Hiatal y cierre de pilares del diafragma.  
2) Paso del fondo gástrico por detrás del esófago.  
3) Colocación de puntos (fundus-fundus gástrico) para completar la funduplicatura de 360° envolviendo al esfínter esofágico inferior.

No hay un acuerdo general acerca del modo por el cual la cirugía corrige y evita el reflujo, suele mencionarse los siguientes mecanismos (6, 44-49):

- El manguito gástrico comprime el esófago al aumentar la presión gástrica.
- Se reducen las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior (EEI).
- Aumenta la presión de reposo del EEI.
- Disminuye el volumen del *fundus*.
- Evita el acortamiento del esófago abdominal en la distensión gástrica.

Aunque los procedimientos de mínima invasión han mejorado en cuanto a depuración de la técnica, instrumental y tecnología, lo que se manifiesta al disminuir el daño tisular, tiempo quirúrgico, estancia hospitalaria y dolor postquirúrgico, sigue considerándose un procedimiento complejo por la manipulación de varios de los sistemas del organismo (nervioso, digestivo, respiratorio, cardiovascular, muscular, endocrino), por lo que en manos inexpertas puede ocasionar múltiples complicaciones y secuelas como sangrado, perforación, fistula, torsión gástrica, necrosis, perforación de pleura o aorta y muerte (8, 10, 50).

Pero aún en manos experimentadas, la FLAPN *per se* puede tener efectos desagradables en el postoperatorio inmediato (8-13), tales como dolor leve en 30%, moderado 59%, intenso 11%, náusea de 55 a 75% y vómito de 2 a 44%; factores que pueden retrasar el egreso o el inicio de la dieta (disfagia 8%) o, lo que ocasiona mayor temor, que con la émesis (14) se incrementa la posibilidad de dehiscencia cuando durante la cirugía hubo apertura de cavidad gástrica o esófago (incidental o toma de biopsias), desplazamiento de la funduplicatura gástrica (perdida del efecto benéfico del procedimiento, angulación en la unión esófago gástrica) con la consecuente disfagia o imposibilidad del inicio de dieta.

La FLAPN es la técnica “base” para la resolución de otros procedimientos de igual o mayor complejidad, tales como la acalasia, esófago de Barrett, hernia de Bochdalek, cirugía bariátrica, reparación de perforaciones o lesiones en esófago o estómago, etc. (51-52).

### **2.3 DOLOR POSTOPERATORIO**

El dolor es una experiencia personal desagradable producida por un daño potencial o real en los tejidos en la que intervienen factores sensitivos, emocionales y conductuales (*Internacional Association for the Study of Pain*). Su control insuficiente produce una serie de efectos colaterales indeseables los cuales modifican de forma importante la homeostasis (53).

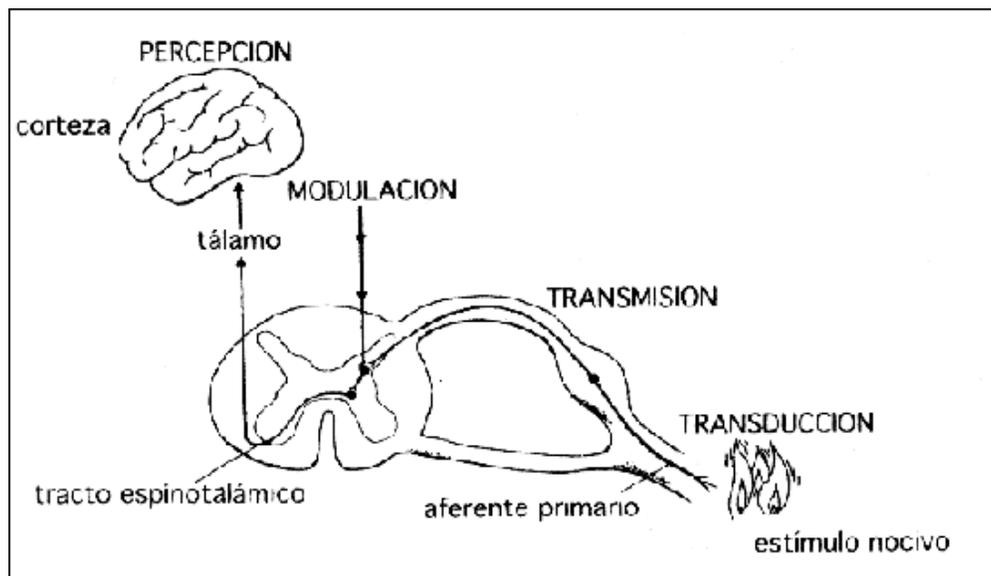
La percepción del dolor es resultado de una sensibilización de las vías neuronales centrales y periféricas, y del balance entre sus sistemas excitatorios e inhibitorios. El dolor postoperatorio se ha atribuido a dos mecanismos: la inflamación y el corte directo de los filetes nerviosos (54-55).

Los mecanismos fisiológicos involucrados en su producción son:

- a) La transducción que es el proceso por el cual el estímulo nocivo periférico se transforma en un estímulo eléctrico en el área lesionada (hiperalgesia primaria) y en las áreas contiguas (hiperalgesia secundaria).
- b) La transmisión se efectúa del sitio de transducción a través de fibras nerviosas tipo C y A delta amielínicas a neuronas de segundo orden en la médula espinal (láminas I, II y V con neuronas de respuesta dinámica amplia) que ascienden

hacia el tallo cerebral, diencefalo y a varios sitios corticales. Un estímulo de suficiente intensidad aumenta la descarga de las fibras C sensibilizando las neuronas de respuesta dinámica amplia, que ocasiona expansión del campo de percepción y cambio morfológico post-sináptico (plasticidad); respondiendo así a estímulos que pueden ser inocuos (sensibilización central). Su etiología se ha relacionado con la liberación de glutamato que activa los receptores NMDA y AMPA.

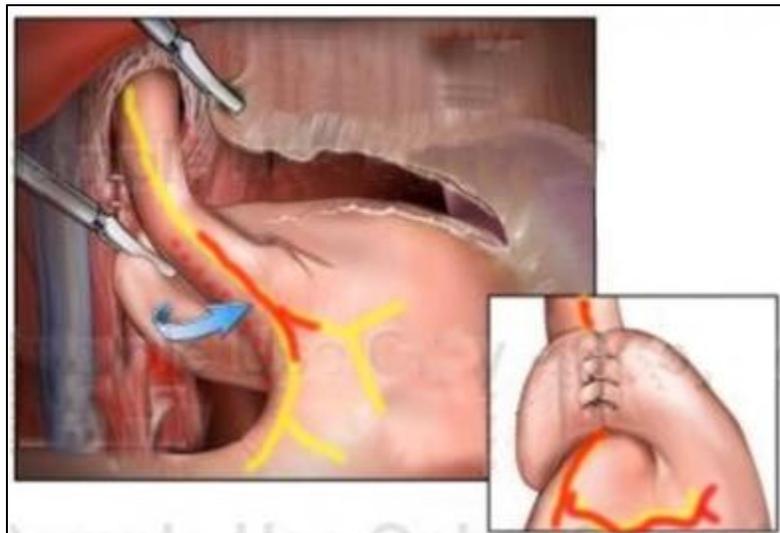
- c) La modulación es la capacidad que tienen los sistemas analgésicos endógenos de modificar la transmisión del impulso nervioso, fundamentalmente inhibición en las astas dorsales de la médula, donde la transmisión neural puede ser alterada en cualquier sitio de la vía del dolor. El cuerno dorsal de la médula espinal es el sitio donde con mayor frecuencia se produce la neuromodulación mediante la activación de endorfinas, encefalinas, serotonina, GABA, acetilcolina, dopamina y norepinefrina.
- d) La percepción que es el proceso final de los tres primeros, interactuando con una serie de otros fenómenos individuales, crean la experiencia subjetiva y emocional denominada dolor (Figura 2.6).



**Figura 2.6.** Representación esquemática de los fenómenos del proceso nociceptivo: Transducción, Transmisión, Modulación y Percepción.

Además de la inervación propia de la pared abdominal, durante la FLAPN se manipula, disecciona y en ocasiones se secciona al nervio Vago (X nervio craneal), que se compone de fibras motoras viscerales (parasimpáticas), sensitivas viscerales y somáticas. Es el nervio craneal más grande y posee una distribución extensa que desciende por el cuello y el tórax hasta el plexo esofágico para formar los troncos vagales anterior (izquierdo) y posterior (derecho). Atraviesa el diafragma y en estómago da sus ramas terminales (56).

La manipulación o lesión en este nervio (Figura 2.7) puede desencadenar gastroparesia o incoordinación del cardias, que se manifiesta como dolor al paso del alimento, estasis gástrica o espasmo esofágico con sensación de opresión retroesternal (57).



**Figura 2.7.** Esquema de ubicación del nervio Vago anterior y su situación después de la funduplicatura tipo Nissen.

Algunos estudios sugieren que la inervación bilateral o paralela de algunas vísceras, como el estómago o corazón, pueden compensar los efectos de una vagotomía unilateral (58).

En esófago corto, puede llegarse a requerir realizar una vagotomía unilateral para elongar el mismo, y permitir un cierre adecuado de los pilares del hiato y que la funduplicatura quede en la unión esófago-gástrica (59).

El principal neurotransmisor del vago es la acetilcolina, substancia liberada por el sistema nervioso parasimpático que hace que el músculo liso se contraiga con más fuerza y aumente la propulsión de alimentos y líquidos a través del tracto digestivo. También estimula las secreciones gástricas y pancreáticas (60).

La acetilcolina disminuye significativamente la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), Interleucinas (IL) 1b, 6 y 18 pero no tiene efecto sobre las citocinas anti-inflamatorias IL-10 o lipo-polisacáridos estimulantes de macrófagos. La estimulación eléctrica directa en ratas vivas del nervio vago inhibe la síntesis de TNF en el hígado y en los niveles séricos, lo que impide el desarrollo de choque (60).

Por el contrario, la adrenalina, liberada por el sistema nervioso simpático, relaja la musculatura del estómago y la del intestino. Esta es una actividad contraria a la que ejerce la adrenalina en otros órganos, como el corazón, en donde es un estimulante de la contracción y el trabajo cardíaco.

Aunque se considera que el dolor procedente de las vísceras está mediado exclusivamente por nervios aferentes de la médula espinal; las fibras aferentes del vago por manipulación o estímulos gastrointestinales principalmente, transmiten la información interoceptiva que es importante en la regulación de la función autonómica y pueden contribuir a la percepción del dolor visceral (61).

La contribución del nervio vago para el dolor visceral sigue sin resolverse. Estudios previos han documentado que los pacientes con vagotomía en forma crónica presentan umbrales más bajos de dolor visceral (62), con incremento en los síntomas en el síndrome de intestino irritable (63).

El control del dolor es deseable en cualquier cirugía, pero resulta fundamental para procedimientos donde directamente se distorsiona la anatomía del aparato digestivo superior y en ocasiones se manipula y secciona el nervio vago en esófago. Queda la duda de que si esta agresión directa al décimo nervio craneal pueda provocar una especie de "Neuritis Quirúrgica Transitoria", similar a padecimientos virales, como el herpes, o verdaderas neuralgias o neuropatías, como en el diabético (61).

Para tratar estos casos, se ha utilizado la Gabapentina como tratamiento de la neuralgia a dosis de 3600 mg/día (1200 mg cada 8 horas) por periodos de 3 a 8 semanas (64-68).

Los analgésicos, derivados o no del opio, son necesarios y útiles para el control del dolor postoperatorio. La administración epidural, intramuscular o intratecal de la morfina controla eficazmente el dolor, aunque por períodos cortos, asociándose frecuentemente con efectos colaterales como náusea-vómito (39%), mareos (10%) y prurito (58%).

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) también son empleados para el tratamiento del dolor postoperatorio (18-19, 55, 69). Múltiples estudios y meta-análisis dan testimonio de la búsqueda del mejor esquema analgésico con menores efectos adversos, sin encontrar aún el fármaco ideal (21, 70-72).

En forma habitual, la analgesia postoperatoria se realiza en la mayoría de los centros hospitalarios de México tanto públicos como privados con Ketorolaco 30 mg por vía intravenosa o sublingual cada 6 a 8 horas. (73). La mayoría de los cirujanos lo combinan con otros AINES, de acuerdo a su preferencia, con una amplia gama de fármacos (paracetamol, diclofenaco, ketamina, ketoprofeno metamizol, tramadol, propofol, morfina); aunque algunas combinaciones producen mayores efectos adversos, como cefalea, náusea, mareo, vómito, somnolencia, estreñimiento, hipotensión. (13, 74)

El dolor posoperatorio es un factor capaz de aumentar la morbilidad hospitalaria, la incidencia, intensidad y duración varía considerablemente de paciente a paciente, de una a otra intervención quirúrgica e incluso de un hospital a otro.

## **2.4 NÁUSEAS Y VÓMITO POSTOPERATORIO (PONV)**

Las náuseas y vómitos postoperatorios (PONV) constituyen el segundo efecto adverso más frecuente de la cirugía, anestesia y analgesia con opioides. Se puede presentar desde 10% en la sala de recuperación e incrementar hasta 30% o más durante las primeras 24 horas posteriores a la intervención quirúrgica (13, 75).

El proceso de la émesis se inicia con una inspiración profunda, movimientos antiperistálticos y aumento de la salivación. La glotis se cierra para proteger la vía aérea y se relaja el esfínter gastroesofágico, los músculos del tórax y la pared abdominal se contraen, el diafragma desciende vigorosamente, aumentando así la

presión intra-abdominal y el contenido gástrico es expulsado al esófago y hacia fuera a través de la boca. De aquí la importancia de controlar de manera prioritaria este fenómeno, ya que como se ha mencionado, la cirugía antirreflujo modifica la anatomía gastroesofágica y se manipula el nervio vago (liberación de serotonina), íntimamente adherido al esófago (Figura 2.7).

El centro del vómito (Figura 2.8), se localiza en la formación reticular de la médula; recibe estímulos aferentes de los centros corticales superiores, los nervios óptico, olfatorio, vago, glossofaríngeo y trigémino así como de estructuras somáticas como el tracto gastrointestinal, el mediastino, testículos, faringe y corazón. Los impulsos eferentes del centro del vómito viajan a través de los nervios vagos, frénicos y espinales a los músculos abdominales (15-16, 71).

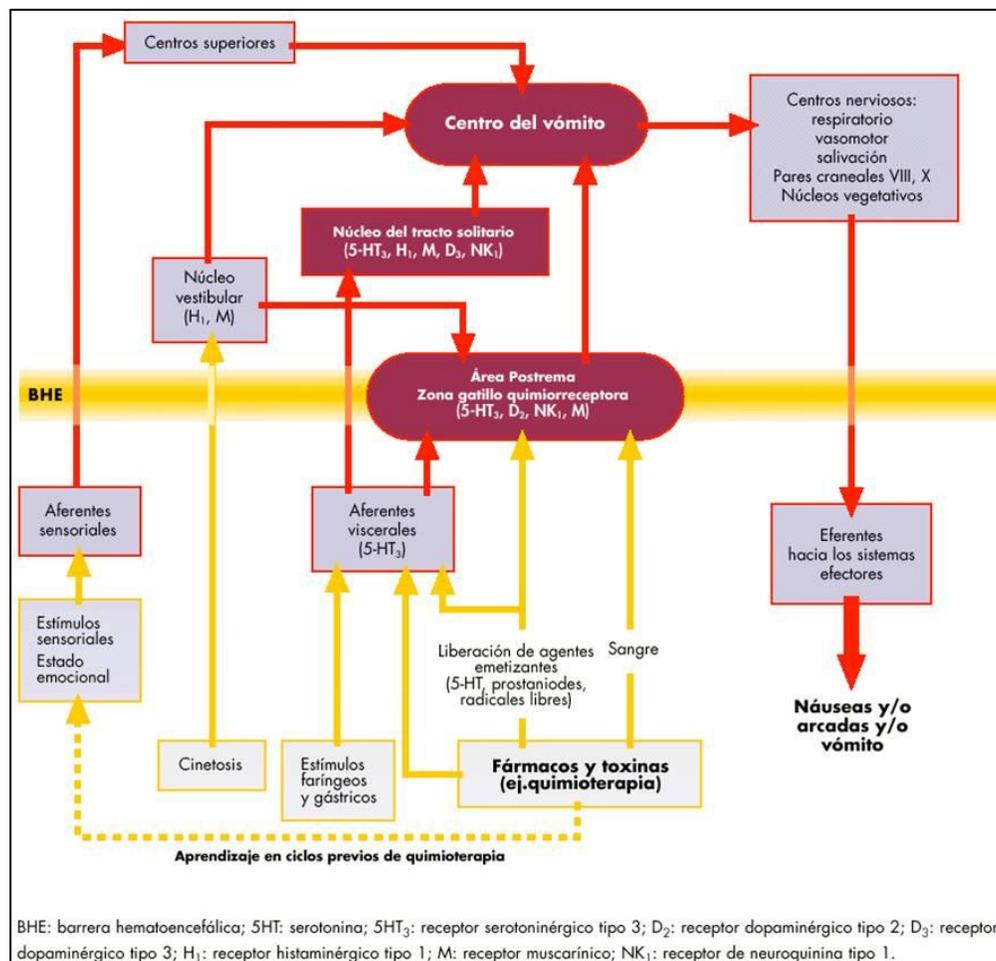


Figura 2.8. Mecanismo del Vómito. Liberación de Serotonina al estimular nervio Vago.

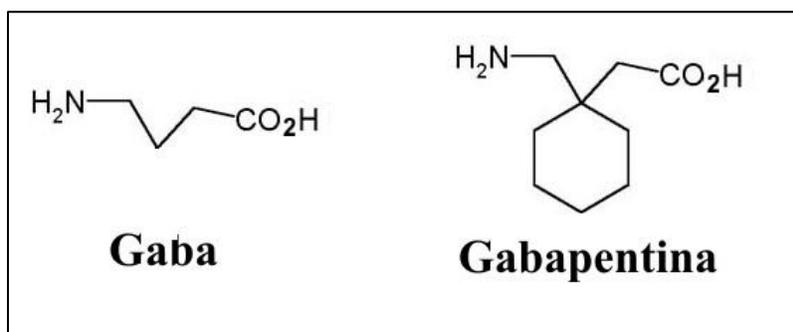
Se reconocen actualmente más de 40 neurotransmisores implicados en el acto del vómito. Las estructuras centrales involucradas en este proceso son ricas en receptores dopaminérgicos, histaminérgicos, serotoninérgicos, muscarínicos y opiodes sobre los cuales van actuar de manera inhibitoria los fármacos antieméticos (76).

La elección del fármaco debe tener en cuenta, además de su efectividad, su duración de acción, efectos adversos y costo. Una profilaxis antiemética efectiva reduce el tiempo de hospitalización y a la vez aumenta la satisfacción del paciente (16).

## **2.5 GABAPENTINA**

La gabapentina es un medicamento que originalmente fue desarrollado para el tratamiento de epilepsia.

La estructura química de la gabapentina se obtiene mediante la adición de un grupo ciclo-hexilo a la columna vertebral del ácido gamma-aminobutírico (GABA), como se observa en la figura 2.9.



**Figura 2.9.** Estructura química de la Gabapentina

La FDA (*US Food and Drug Administration*) acepta el uso del gabapentina para tratamiento de la epilepsia desde 1994, para el control del dolor neuropático desde el 2002 y recientemente en mayo de 2011 para el control del Síndrome de las piernas inquietas (77).

Los meta-análisis publicados, que involucran la administración de gabapentoides en el preoperatorio y su efecto en el alivio del dolor postoperatorio mostraron evidencia estadística ( $p < 0.05$ ) de que la gabapentina realmente disminuye el dolor en forma importante en el postoperatorio, con la disminución del uso de la analgesia de rescate en el postoperatorio (78) y algunas series describen la disminución de la PONV (79-80). La gabapentina se ha utilizado principalmente en procedimientos de neurocirugía (fracturas lumbares, hernias disco), ortopedia (Cirugía de rodilla y cadera), ginecología (histerectomías, tumores de glándula mamaria) y cirugía general (colecistectomías, hernias inguinales) (23-29).

En colecistectomías laparoscópicas, con administración preoperatoria de gabapentina (ácido-1-amino-metil-ciclohexeno-acético) se presentó una disminución significativa en dolor y PONV (20, 81-82).

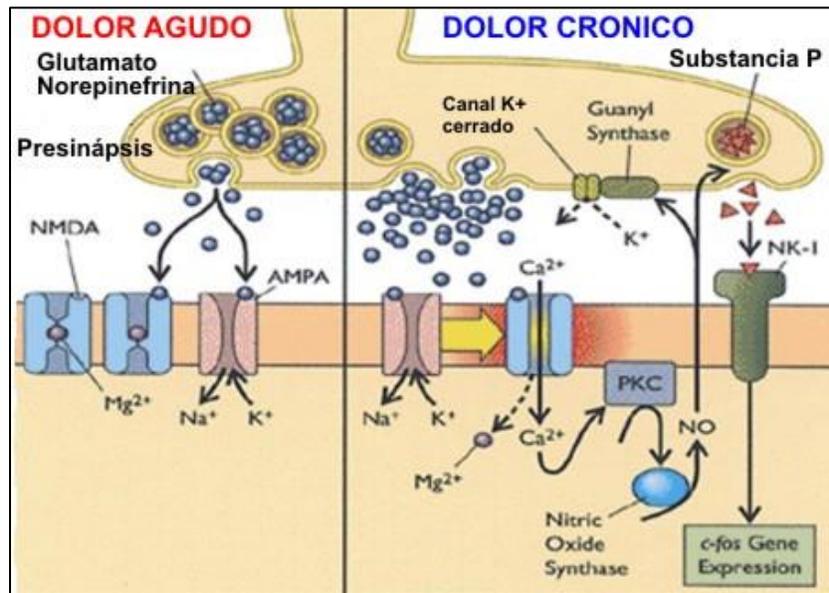
Aunque la dosis ideal pre-quirúrgica no está bien definida, en múltiples reportes se obtuvieron resultados satisfactorios con 300 mg cada 8 horas (900 mg/día). En otras series se utilizó como dosis inicial tomas de 600, 800, 900 y 1,200 mg iniciando la primera toma 1 hora antes del procedimiento (83-84). No hay evidencia que estas dosis mayores incrementen el efecto analgésico, sino al contrario, pueden aumentar los efectos secundarios del medicamento, en especial somnolencia y náusea (27, 85).

Los gabapentoides estructuralmente son considerados como análogos del neurotransmisor GABA (ácido gaba amino butírico), pero es interesante que ni la gabapentina ni la pregabalina se unen a receptores GABA-A o GABA-B; además los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no son revertidos con la administración de antagonistas de los receptores GABA A o B (86-87).

El mecanismo de acción más aceptado hasta el momento es una sinergia compleja entre el aumento de la síntesis de GABA, el antagonismo de los receptores NMDA y la interacción presináptica con sub-unidades de los canales de calcio  $\alpha$ -2- $\delta$  dependientes de voltaje (Figura 2.10 y 2.11) lo que se manifiesta básicamente en la reducción de la liberación de neurotransmisores (glutamato, sustancia P y norepinefrina) resultando en una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal (88-94).



**Figura 2.10.** Mecanismo de acción de la Gabapentina en la subunidad  $\alpha 2-\delta$  de los canales de calcio en la presinapsis con inhibición de liberación de neurotransmisores.



**Figura 2.11.** Neurotransmisores liberados en dolor agudo y crónico.

Otra posible interacción es con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de potasio e inhibición del receptor tipo AMPA, con lo que se inhibe el paso de glutamato y norepinefrina en el dolor agudo y substancia P en el crónico (95-96).

La gabapentina disminuye la actividad de los neurotransmisores llamados taquicininas, (neuropéptidos cuyos principales miembros son la sustancia P, la neurocinina A y B) lo que es útil para controlar la náusea y vómito (97).

La gabapentina se absorbe a nivel del intestino delgado. Todas las acciones farmacológicas tras la administración de gabapentina se deben a la actividad del compuesto original. Prácticamente no tiene metabolismo hepático en humanos (98).

La biodisponibilidad oral no es proporcional a la dosis, es decir, si la dosis aumenta, disminuye la biodisponibilidad. La biodisponibilidad de la gabapentina es de aproximadamente 60%, 47%, 34%, 33% y 27% después de 900, 1200, 2400, 3600, y 4800 mg/día divididos en 3 dosis, respectivamente. Las interacciones medicamentosas son mínimas y solo se destaca la disminución en la absorción cuando son utilizados simultáneamente antiácidos orales (87, 99) .

Menos del 3% de la gabapentina circula unido a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de gabapentina después de 150 mg de la administración intravenosa es de  $58 \pm 6$  L (media  $\pm$  DE). La gabapentina se elimina de la circulación sistémica por excreción renal como fármaco inalterado (100-101).

La vida media en la eliminación de gabapentina es de 5 a 7 horas y no se altera por la dosis o después de múltiples dosificación. La tasa de eliminación es constante, la depuración plasmática y renal son directamente proporcional a la depuración de creatinina. La gabapentina puede ser eliminada del plasma por hemodiálisis (101-102).

### **2.5.1 Datos preclínicos sobre seguridad de la gabapentina**

No se ha identificado una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad respiratoria, ptosis, hipoactividad o excitación (103).

Se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600 y 2000 mg/kg/día y en ratas a dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día durante dos años. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas sólo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas pico del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día

son 10 veces superiores a la concentración terapéutica máxima recomendada de 3600 mg/día en humanos (103).

Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron de bajo grado de malignidad y no afectaron la supervivencia de los animales, no hubo metástasis local ni invasión a tejidos adyacentes con resultados similares en controles concurrentes.

No hay asociaciones similares de estos tumores de células acinares pancreáticos en seres humanos, por lo que se considera un fármaco sin riesgo carcinogénico.

La Gabapentina no tiene potencial genotóxico. No fue mutagénico en ensayos estándar in vitro utilizando células de mamíferos o bacterias (104). Tampoco hubo aberraciones cromosómicas en células de mamífero tanto in vitro como in vivo, y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámster (103).

### **2.5.2 Propiedades Farmacocinéticas**

La Gabapentina es una sustancia cristalina blanca, su fórmula empírica es  $C_9H_{17}NO_2$ , es soluble en agua y en soluciones básicas y ácidas. Tiene un peso molecular de 171.24 g/mol 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. Solo se produce en preparación oral y se absorbe en el intestino delgado por una combinación de difusión y transporte facilitado. El transporte es facilitado por un mecanismo saturable desconocido. Debido a este transporte saturable, la biodisponibilidad de gabapentina varía inversamente a la dosis. (Dosis de 300 mg da una biodisponibilidad del 60% y dosis de 600 mg de 35%). La biodisponibilidad no es proporcional a la dosis (105).

Tras la administración oral, la concentración plasmática máxima de gabapentina se observa de 1 a 2 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente el 90% (106). Atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica.

Los alimentos no afectan la farmacocinética de gabapentina. La eliminación de gabapentina del plasma es como una farmacocinética lineal, ver tabla 2.1 (105).

**Tabla 2.1.** Farmacocinética de la Gabapentina.

<b>Parámetros farmacocinéticos</b>	<b>300 mg (n = 7)</b>	<b>400 mg (n = 11)</b>
C <sub>máx.</sub> (µg/ml)	4.02	5.50
T <sub>máx.</sub> (h)	2.7	2.1
T <sub>½</sub> (h)	5.2	6.1
ABC <sub>(0-)</sub> (µg/h/ml)	24.8	33.3
Vd (litros)	57.7	
Concentración Plasmática (µg/ml)	2 a 20	

La vida media de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas, se elimina únicamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el hombre, y no induce las enzimas hepáticas oxidativas mixtas responsables del metabolismo de los fármacos.

La farmacocinética de gabapentina no resulta afectada por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas en el equilibrio son predecibles de los datos de dosis única (107). Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 µg/ml y 20 µg/ml en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de su seguridad o eficacia (108).

Posteriormente, se han realizado estudios farmacocinéticos con dosis de 300-4800 mg de gabapentina y se ha observado que el valor de la C<sub>max</sub> y el área bajo la concentración de plasma-tiempo aumenta con la dosis.

La Gabapentina no se liga a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas en el equilibrio (109).

Se estudió la farmacocinética de gabapentina en 24 niños voluntarios sanos de 4-12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños son similares a las de los adultos (110).

En pacientes ancianos, y en aquellos con alteración de la función renal se reduce la depuración plasmática de gabapentina. La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, la depuración plasmática y renal son directamente proporcionales a la depuración de creatinina (111).

La fijación de estos compuestos a las proteínas plasmáticas es mínima, lo que concuerda con su ausencia de interacción farmacológica.

La presentación en el mercado es en forma de Cápsulas amarillas de 300 mg y los demás componentes (excipientes) son: Lactosa, almidón de maíz y talco.

La cápsula nº 0 contiene: Amarillo quinoleina (E104), Índigo carmín (E132), Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172).

- Incompatibilidades: Ninguna;
- Período de caducidad de hasta 3 años
- Conservación: No exponer a temperatura superior a 30°C.
- Naturaleza y contenido del recipiente: Blister de PVC/Aluminio

Al no ser metabolizados, más del 90% se elimina fundamentalmente por vía renal como fármaco intacto. La eliminación es directamente proporcional a la depuración de creatinina, que está reducida en los pacientes con insuficiencia renal. La hemodiálisis remueve la gabapentina y la pregabalina (84, 91).

Inicialmente se utilizó como anti-epiléptico, y con el tiempo se vio su utilidad en otros rubros como: convulsiones, trastorno de ansiedad generalizada, manejo de dolor crónico de tipo neuropático periférico (diabetes y herpes), manejo de dolor neuropático central y dolor en pacientes con cáncer (24, 112-113).

### **2.5.3 Interacciones Farmacológicas:**

No se han observado interacciones de la gabapentina con el fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina. La farmacocinética de la gabapentina en estado estable es semejante en los sujetos sanos y en los pacientes con epilepsia que reciben agentes antiepilépticos.

La coadministración de la gabapentina con anticonceptivos orales, incluso noretindrona y/o etinilestradiol, no afecta la farmacocinética en estado estable de cualquiera de los compuestos (114).

La coadministración de la gabapentina con un antiácido reduce hasta 24% la biodisponibilidad de la gabapentina, sin embargo, no se espera que esta reducción sea clínicamente importante (106).

La excreción renal de la gabapentina no es alterada por el probenecid, que es un agente uricosúrico que aumenta la excreción del ácido úrico por la orina, por lo que se indica fundamentalmente para el tratamiento de la gota y la hiperuricemia.

Los **efectos adversos** más frecuentes de la gabapentina son los neurológicos, como somnolencia, mareo, ataxia, nistagmos, temblor y cefalea. Se ha descrito un empeoramiento de la epilepsia, sobre todo en pacientes con mioclonías y ausencias. Se han publicado algunos casos de coreoatetosis inducida por este medicamento. Sin embargo, estos efectos cuando se presentan son en casos con más de 8 semanas de tratamiento (115).

En el protocolo solo se usaron 3 dosis en 24 horas (300 mg cada 8 horas), muy lejos de la dosis que se pueden alcanzar como anti-convulsionante de 2400 mg/día o para el control de dolor neuropático de 3600 mg/día (dosis máxima en adultos) por largo tiempo (meses) para control de estos problemas (116-122).

No hay reportes de fallecimiento por sobredosis de gabapentina, y la sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargo y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad de las sobredosis (123).

En un meta-análisis realizado para control del dolor perioperatorio con Gabapentina en 1181 pacientes con 1200 mg/24 horas; se reportó como efectos adversos: mareo (Riesgo Relativo (RR) de 1.40), sedación (RR 1.65), vómito (RR 0.73) prurito (RR 0.30) y retención urinaria (RR 0.55) (124).

Hay estudios que mencionan el efecto antiemético de la Gabapentina, cuando se administran 300 a 600 mg 1 hora antes de la cirugía (125-126) aún en pacientes que

reciben drogas citotóxicas. El mecanismo por el cual la Gabapentina previene la náusea y el vómito no es bien conocido, pero se sabe que la disminución de receptores y de la actividad de la familia de los neurotransmisores Tachykinin (TK) se postula como el mecanismo principal. (127) La familia TK incrementa la contractilidad del intestino delgado, la excitabilidad neuronal, y son vasodilatadores potentes e incrementan la contractibilidad de varios músculos. En animales, en especial perros, la inyección subcutáneas de estas sustancias provocan a los pocos minutos salivación intensa y vómito. Aunque incrementa el número y fuerza de las contracciones gástricas, no incrementa la secreción ácida (128). Otros neuropéptidos involucradas a diferentes niveles a la presentación de emesis son: sustancia P, neurocinina A y B, neuropéptido gama y Kappa, endocininas (A, B, C, D) y hemocininas 1; algunos anti-eméticos inhiben la función de estos neuropéptidos (129-130).

#### **2.5.4 Experiencia Post-comercialización:**

Hay reportes aislados (Case Report) en que los mismos autores mencionan no tener datos suficientes para atribuirle el efecto adverso en forma directa a la gabapentina, generalmente son en pacientes que estaban en consumo de varios medicamentos, y entre todos estos la gabapentina: un caso de miopatía severa en adulto mayor (131); un caso de disminución del campo visual reversible en niño (132); intoxicación en la tercera edad por toma de múltiples medicamentos (dextrometorfan, clonazepam, amitriptilina, gabapentina, morfina) (132); un caso de vasculitis cutánea en adulto mayor con polifarmacia (133); y en Italia reportes de gastritis, somnolencia, cansancio mayormente asociadas a hipersensibilidad al medicamento. (134)

Se han reportado muertes repentinas inexplicables, aunque no se ha establecido una relación causal al tratamiento con gabapentina.

Los eventos adversos reportados adicionalmente en el periodo de poscomercialización, incluyen incontinencia urinaria, pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones en la glucosa sanguínea en pacientes con diabetes y pruebas de funcionamiento hepático elevado.

Efectos presentados después de semanas de administración. En el presente protocolo solo se utilizaron 3 dosis de 300 mg en 24 horas.

### **3 JUSTIFICACIÓN**

Durante las primeras 24 horas, el dolor y PONV son los efectos adversos más frecuentes referido por los pacientes después de la FLAPN, atribuyéndose a estos, los principales motivos de re-intervención temprana (24 horas) hasta en 6% de los casos (2.7% en el Hospital General de México) (3, 14, 53). El presente trabajo se realizó encaminado a reducir al máximo estos eventos.

El uso de opiodes inevitablemente se asocian al riesgo de émesis y depresión respiratoria; los anestésicos locales son de corta duración y el uso de AINES o inhibidores COX-2 son limitados por su corto efecto y reacciones adversas bien conocidas, como la gastritis. La Gabapentina es un fármaco con efecto analgésico postquirúrgico similar a los opiodes, pero que permite reducir el uso del opioide mismo, con disminución de la ansiedad; sin efecto sobre los centros depresores respiratorios, plaquetas, ni en mucosa gástrica y sin metabolismo hepático, de rápida eliminación renal (84, 135-136). Los estudios con el uso de gabapentina prequirúrgica parecen prometedores para llevar a cabo este fin, llegando a presentar mejor control del dolor que con los analgésicos habituales y sus combinaciones (18-22). En la FLAPN se manipulan sistemas involucrados directamente en la producción del vómito o náusea (75). Los antieméticos como el ondansetrón desafortunadamente son caros y en hospitales como el Hospital General de México, no se tiene a disposición, por lo que la gabapentina puede ser una alternativa económica para evitar la PONV (76, 79, 126).

El inicio de la dieta después de un procedimiento antirreflujo, puede ocasionar disfagia de leve a severa, situación a menudo menospreciada por los grupos quirúrgicos, pero que puede alterar la calidad de vida del paciente al producir temor a alimentarse.

La deambulación temprana al haber menor dolor postquirúrgico, también es deseable, en especial en pacientes con riesgo alto de complicaciones neumológicas o vasculares (cardiópatas, obesidad, adulto mayor, etc.).

No se encontró en la literatura consultada estudios con evaluación de este fármaco en FLAPN, la aportación del presente trabajo fue demostrar la utilidad de la gabapentina en el control del dolor y PONV por manipulación directa de nervios y órganos directamente involucrados en estos fenómenos.

## **4 HIPÓTESIS**

Si la Gabapentina administrada desde el preoperatorio de la Funduplicatura Laparoscópica tipo Nissen disminuye el dolor, náusea y vómito postquirúrgico, entonces se obtendrán valores menores en la escala visual analógica del dolor y menor efecto nauseoso y emético.

## **5 OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVOS GENERAL:**

Determinar si el uso prequirúrgico de Gabapentina disminuye la incidencia postoperatoria de dolor, náusea y vómito en los pacientes sometidos a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen.

### **5.2 OBJETIVOS PARTICULARES:**

- Evaluar mediante escala visual del dolor a 1, 4, 8, 16 y 24 horas en el postoperatorio inmediato si el grupo con gabapentina presenta valores menores en la escala visual del dolor que el grupo control tanto en reposo como con actividad.
- Determinar si el uso prequirúrgico de Gabapentina disminuye el uso de analgésicos de rescate en los pacientes sometidos a cirugía de mínima invasión antirreflujo
- Determinar si el uso prequirúrgico de Gabapentina disminuye la sensación de náusea o vómito en los pacientes sometidos a cirugía de mínima invasión antirreflujo
- Valorar el tiempo de deambulación
- Valorar el inicio de dieta con o sin dolor

## **6 MATERIAL Y MÉTODO**

### **6.1 TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó un **ENSAYO CLINICO ALEATORIO**:

- ❖ Finalidad: Analítico
- ❖ Secuencia Temporal: Longitudinal
- ❖ Control de Asignación: Experimental
- ❖ Cronología: Prospectivo
  - ❖ Aleatorio
  - ❖ Enmascarado
    - ❖ Investigador
    - ❖ Paciente
    - ❖ Anestesiólogo

La investigación realizada respetó la legislación Internacional y de México obligatoria para la elaboración de ensayos clínicos, y contó con la aprobación de los comités de Investigación y Ética del Hospital General de México para la investigación médica en seres humanos con número de registro DIC/10/307/03/072.

### **6.2 UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIAL**

Se reclutó a pacientes que acudieron al servicio de Cirugía General 307 del Hospital General de México con diagnóstico de Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Acalasia y/o esófago de Barrett desde Septiembre del 2010 a Septiembre de 2011.

### **6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

a) Criterios de Inclusión:

- I. Pacientes de ambos sexos y con edad entre 18 y 70 años con indicación quirúrgica por Hernia Hiatal con ERGE, esófago de Barrett o Acalasia.
- II. Pacientes con riesgo quirúrgico y anestésico mínimo.
- III. Acepten participar en el protocolo y lo manifiesten por escrito.

b) Criterios de Exclusión:

- I. Pacientes con alergia conocida a Gabapentina.
  - II. Alcoholismo o Farmacodependencias.
  - III. Pacientes con intolerancia a la lactosa (por el excipiente de la formulación).
  - IV. Pacientes parapléjicos.
  - V. Pacientes con antecedentes psiquiátricos o historia de tendencias suicidas.
  - VI. Mujeres embarazadas o en lactancia.
  - VII. Pacientes con detección de insuficiencia renal o cifras elevadas por arriba del parámetro normal de urea y/o creatinina.
  - VIII. Pacientes con epilepsia y en control con otros medicamentos.
- c) Criterios de Eliminación:
- I. Deseo del paciente de salir del protocolo
  - II. Cuestionario Incompleto
  - III. Reacción adversa o intolerancia a la Gabapentina
  - IV. Falla de equipos de laparoscopia en el transoperatorio
  - V. Cambio de abordaje
  - VI. Detección de patología no diagnosticada (cáncer) que amerite otro procedimiento

## 6.4 VARIABLES

### 6.4.1 VARIABLE INDEPENDIENTE:

Administración de Gabapentina oral iniciando una hora antes de la cirugía.

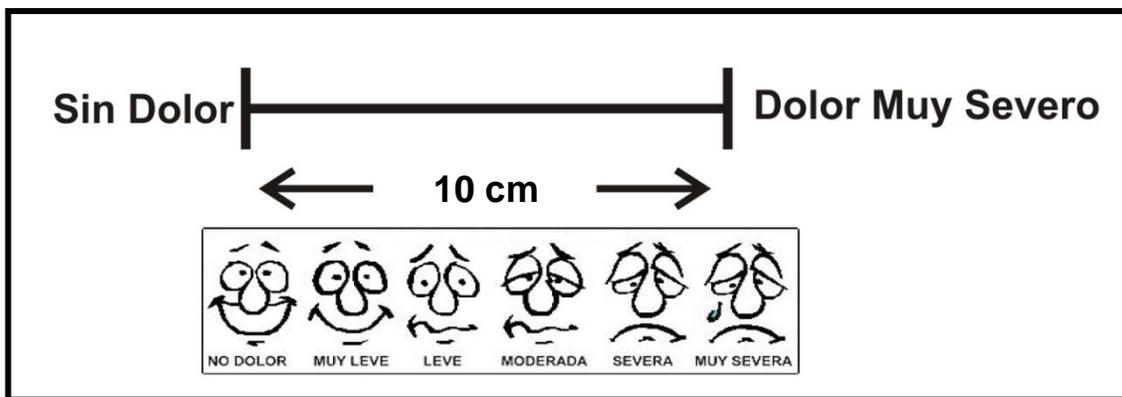
- 300 mg cada 8 horas (3 Dosis).

### 6.4.2 VARIABLES DEPENDIENTES:

**Dolor** (Variable Cuantitativa Discreta)

- Dolor es definido por la IASP (*International Association for the Study of Pain*) y la APS (American Pain Society), como una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de ese daño (23, 137).

- La medición se realizó con la Escala Visual Análoga del dolor (EVA), que se representó como una línea horizontal de 10 cm de longitud, con la descripción en palabras en cada extremo de la intensidad que se evaluó. Previa capacitación, el paciente marcó con una línea, el punto que consideró que representó la percepción de su dolor, midiéndose al reposo y con actividad (deambulación o esfuerzo abdominal al intentar incorporarse), sin embargo, si el paciente presentó dificultad para marcar el punto doloroso, se le mostró además una escala con caras para facilitar este proceso (137-139). (Figura 6.1)



**Figura 6.1.** Escala Visual Análoga del Dolor

**Náusea** (Variable Cualitativa Dicotómica)

- Náusea es la sensación de tener la urgencia de vomitar.
- Se evaluó la presencia o ausencia del síntoma durante la estancia hospitalaria.

**Vómito** (Variable Cualitativa Dicotómica)

- El vómito, también llamado emesis, es la expulsión violenta y espasmódica del contenido del estómago a través de la boca.
- Se cuantificó por el número de episodios presentados y cantidad expulsada en mililitros (ml).

**Presión Arterial** (Variable Cuantitativa Continua)

- Es la presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias. La presión arterial sistólica corresponde al valor máximo de la tensión arterial en sístole (cuando el corazón se contrae), se refiere al efecto de presión que ejerce la

sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos. La Presión arterial diastólica corresponde al valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole o entre latidos cardíacos. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. El dolor es una de las causas principales de aumentos transitorios de la presión arterial.

- Se tomó la presión arterial con baumanómetro en milímetros de mercurio, inicialmente en el preoperatorio, y posteriormente se midió en forma conjunta con la EVA.

**Disfagia** (Variable Cualitativa Dicotómica)

- Es la sensación dolorosa a la deglución.
- Se evaluó la presencia o ausencia del síntoma al inicio de la dieta y durante la estancia hospitalaria.

**Tiempo Deambulaci3n** (Variable Cuantitativa Continua)

- Se anotó el tiempo en horas en que el paciente inicia la deambulaci3n en forma voluntaria, asistida o no.

**6.4.3 Variables Universales o Sociodemogr3ficas:**

- Edad, en a3os cumplidos
- Sexo y Estado Civil
- Peso: expresado en kilogramos
- Estatura: medido en cent3metros
- Ocupaci3n

**6.4.4 Variables Confusoras**

- Idiosincrasia al dolor
- Ansiedad

## 6.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA

La fórmula que se utilizó para calcular el tamaño de muestra fue para realizar la comparación de 2 medias para grupos independientes:

$$n = \frac{2 (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

- $Z_{\alpha}$ : Nivel de confianza de 95%, es decir,  $\alpha=0.05$  (1.96).
- $Z_{\beta}$ : Potencia del estudio, correspondiente al riesgo  $\beta$  fijado: 0.15 (Potencia 85%): 1.036.
- $S^2$  = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia es de 1.84 (27, 140).
- $d$  = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar, en este caso esperamos una diferencia de 1.85 puntos en la EVA entre los 2 grupos.

$$n = \frac{2(1.96+1.036)^2*(1.84)^2}{(1.85)^2}, \quad n = \frac{2(2.996)^2*3.385}{3.422}, \quad n = \frac{2(8.976)*3.385}{3.422}, \quad \mathbf{n=17.75}$$

- Tamaño de Muestra: 17.75, es decir, 18 pacientes por grupo, donde en el grupo 1 se utilizó Gabapentina y en el grupo 2 placebo.

Al realizar los cálculos en Epidat 3.1 de la Organización Mundial de la Salud, el tamaño de muestra obtenido se muestra en la tabla 6.1.

**Tabla 6.1.** Calculo de tamaño de muestra en Epidat 3.1 de la OMS.

Tamaños de muestra y potencia para comparación de medias independientes		
Desviación estándar esperada		
Población A:	2.450	
Población B:	1.720	
Diferencia de medias esperada:	1.850	
Razón entre muestras (B/A):	1.000	
Nivel de confianza:	85.0%	
Potencia (%)	Tamaño de muestra	
	Población A	Población B
-----	-----	-----
80.0	14	14
85.0	17	17
90.0	20	20
95.0	25	25

## **6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

<b>Análisis</b>	<b>Interrogante que responde</b>	<b>Variables</b>	<b>Instrumento de análisis</b>
<b>Dolor</b>	<b>Diferencia entre grupos</b>	<b>V. Cuantitativa Discreta</b>	<b>U de Mann Whitney</b>
<b>Náusea</b>	<b>Presencia o Ausencia</b>	<b>V. Cualitativa Dicotómica</b>	<b>Ji Cuadrada, Fisher</b>
<b>Vomito</b>	<b>Cantidad y frecuencia</b>	<b>V. Cuantitativa Discreta</b>	<b>U de Mann Whitney</b>
<b>Disfagia</b>	<b>Presencia o Ausencia</b>	<b>V. Cualitativa Dicotómica</b>	<b>Ji Cuadrada, Fisher</b>
<b>Deambulaci3n</b>	<b>A cuantas Horas del PO</b>	<b>V. Cuantitativa Continua</b>	<b>U de Mann Whitney</b>
<b>Presi3n Arterial</b>	<b>Diferencia entre grupos</b>	<b>V. Cuantitativa Continua</b>	<b>U de Mann Whitney</b>

## **6.7 DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO**

- 1) El paciente acudió a la consulta externa de gastroenterología, donde se consideró candidato a cirugía antirreflujo y se canalizó al servicio de Cirugía General 307 (Procedimiento habitual)
- 2) En consulta de Cirugía General se realizaron exámenes complementarios (endoscopia, manometría, ph-metría, serie esófago-gastro-duodenal) y exámenes preoperatorios. Si el paciente fue mayor de 45 años se solicitó además una valoración cardiovascular. Se programó a cirugía (Procedimiento habitual)
- 3) El investigador valoró si el paciente cumplió con los criterios de inclusión y eliminación y lo invitó a participar en el protocolo. Cuando el paciente aceptó, se recabo su firma de consentimiento informado.
- 4) El paciente ingresó al hospital 1 día antes de su intervención, donde se le realizó valoración de anestesia. (Procedimiento habitual)
- 5) En la fecha de la cirugía, el investigador administró una dosis de placebo o gabapentina 300mg por vía oral (aleatorio) 1 hora antes de la cirugía. Paciente e investigador desconocieron el fármaco administrado. Se tomaron datos basales de las variables de estudio.
- 6) Manejo Anestésico (Procedimiento habitual):

El manejo anestésico estuvo a cargo de un especialista en anestesiología. En quirófano se colocó al paciente un monitor y maquina de anestesia Datex S3, con Electrocardiografía de cinco derivaciones, oximetría de pulso (spO<sub>2</sub>), frecuencia cardíaca, Frecuencia respiratoria, transmisión neuromuscular con estímulo TOF (tren de cuatro) y CPT (cuenta postetánica) según el caso (bloqueo superficial o profundo), espirometría, análisis de gases inspirados y espirados. Se canalizó al enfermo en la vena radial de la porción distal del antebrazo izquierdo con catéter 16 o 18 Fr (*Pisa*) con solución Hartman. Se colocó catéter nasal de oxígeno a razón de 3 lts min, iniciando la medicación pre-anestésica con una dosis de midazolam (Generico Intercambiable (GI) de *Rimsa*) al paciente a dosis de 30 mcg/kg y una narcosis basal con Fentanil (GI

*Rimsa*) a 3 mcg/ kg de peso ambas por vía intravenosa a razón de ml/ cada 2 segs.

A los cinco minutos de administrada la medicación pre-anestésica se realizó la inducción con Propofol (*Claris*) a razón de 2 mg / kg peso durante 30 segundos, o hasta perder reflejo palpebral. Se procedió a administrar Rocuronio (*Vitalis*) (Bloqueador neuromuscular) a 0.6 mg / kg. Se realizó la intubación endotraqueal. El mantenimiento anestésico fue a base de Sevofluorano (*ABBOT*) a volumen variable para mantener hipnosis con flujo de gas fresco de Oxígeno al 100% de 2 lts por minuto.

La analgesia se mantuvo a tasas de perfusion de fentanil entre 0.117 mcg/kg/ min y 0.039 mcg/kg min. Administrando bolos de rescate de fentanilo a 1 mcg / kg en caso de dolor.

Las dosis de bloqueador neuromuscular (Rocuronio) subsecuentes de 0.150 mg/kg fueron administradas al haber recuperación del tren de cuatro de 20%. No administrando dosis subsecuente si se predecía terminar el procedimiento quirúrgico en los próximos 20 minutos.

La ventilación se mantuvo controlada mecánicamente con parámetros de ventilación de 6 ml/kg de volumen corriente y frecuencia respiratoria de entre 8 y 14 por minuto, manteniendo al dióxido de carbono espirado (ETCO<sub>2</sub>) entre 32 y 36 mmHg.

Las concentraciones del agente halogenado (sevofluorano) y la perfusión del fentanil intravenosa se fueron disminuyendo clínicamente, de acuerdo a la respuesta hemodinámica y la evolución del procedimiento quirúrgico, de tal manera para tener condiciones de despertar al paciente al terminar el procedimiento.

La administración de líquidos fue en base a las perdidas hemáticas, perdidas insensibles y perdidas de trauma quirúrgicos, de diuresis, manteniendo un balance adecuado con cristaloides y colides a necesidades clínicas.

Se administró 30 minutos antes de terminar el procedimiento, Ketorolaco intravenoso (IV) a dosis de 60 mg, ranitidina (laboratorio) a 50 mg IV, y metoclopramida 10 mg IV.

Se antagonizó el bloqueante neuromuscular si el monitoreo de la relajación muscular fue menor a 90% al terminar la cirugía.

Se procedió a extubar al paciente al tener las condiciones adecuadas para ello (reflejos presentes, no parálisis residual, que obedezca órdenes, etc.)

Al salir de quirófano se trasladó al paciente al área de recuperación, donde al considerarlo el anesthesiólogo se llevó al paciente a su cama hospitalaria.

El anesthesiólogo ignoró fármaco administrado (gabapentina o placebo).

- 7) Posterior al procedimiento quirúrgico, se administraron los fármacos habituales para el control del dolor (ketorolaco 30 mg IV cada 8 horas) (Procedimiento habitual)
- 8) Se inició la recolección de datos a la hora, a las 4,8, 16 y 24 horas, por médico residente de la especialidad de cirugía capacitado y adiestrado para este fin. (Médico Residente desconocía el fármaco administrado)
- 9) Si fue necesario se administró analgésico de rescate (tramadol) registrando la hora y valoración de EVA.
- 10) No fue necesario romper el cegamiento al no presentarse efectos adversos severos de la gabapentina.
- 11) De acuerdo a la evolución se egresó al paciente. (Procedimiento habitual)
- 12) Se citaron a los pacientes a los 7 días para retiro de puntos. (Procedimiento habitual)
- 13) Se citaron a los 15, 30, 60 y 120 días a revisión y consulta postoperatoria. (Procedimiento habitual)
- 14) El investigador que realizó el análisis estadístico solo conoció los datos como Grupo 1 y Grupo 2, para evitar sesgos en resultados.

## 7 RESULTADOS

### 7.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO

Se estudiaron 34 pacientes en total, de los cuales 18 fueron hombres (53%) y 16 mujeres (47%) con edad promedio de 48.12 años (rango 20 a 70), mediana 46.5, moda 36, error estándar (EE) 1.98 y desviación estándar (DE) +/- 11.54.

El grupo 1 (Gabapentina) se conformó con 18 pacientes (53%) y el grupo 2 (placebo o control) con 16 pacientes (47%).

Se comparó la edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo de la cirugía y presión preoperatoria del esfínter esofágico inferior (EEI) mediante prueba de t para muestras independientes, concluyendo que no hay diferencias significativas en estos parámetros entre grupos, es decir, son grupos homogéneos o similares (tabla 7.1). De igual manera no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto al género (Ji cuadrada).

**Tabla 7.1.** Comparación de grupos (Placebo vs Gabapentina), en cuanto a edad, genero, IMC, tiempo de cirugía y presión del EEI.

n = 34		18 (53 %)	16 (47 %)	
VARIABLE	Todos	Gabapentina	Placebo	p
Edad (años)	48.12 ( $\pm$ 11.54)	47.88 ( $\pm$ 9.66)	48.33 ( $\pm$ 13.28)	0.91
Masculino	18	10	8	0.75
Femenino	16	8	8	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 ( $\pm$ 4.3)	24.9 ( $\pm$ 3.5)	25.33 ( $\pm$ 5.3)	0.79
Tiempo Cirugía (min.)	54.6 ( $\pm$ 10.8)	56.19 ( $\pm$ 9.01)	50.3 ( $\pm$ 12.48)	0.13
EEI (24.9 $\pm$ 10.2 mm Hg)	15.3 ( $\pm$ 11.7)	13.44 ( $\pm$ 10.76)	15.6 ( $\pm$ 13.14)	0.61

Se demuestra que son grupos homogéneos.

Al comparar los grupos por tipo de esofagitis (37-39) observamos que no hubo diferencias significativas (Ji cuadrada) en cuanto al grado de daño esofágico (p=0.671) (tabla 7.2).

**Tabla 7.2.** Comparación de grupos (Placebo vs Gabapentina), por tipo de esofagitis.

**Tabla de contingencia Fármaco \* Esofagitis**

		Esofagitis					Total
		Sin	A	B	C	D	
Fármaco	Placebo	2	3	4	4	3	16
	Gabapentina	2	5	7	3	1	18
Total		4	8	11	7	4	34

Son grupos homogéneos por Ji cuadrada ( $p=0.671$ )

## **7.2 CONTROL DEL DOLOR MEDIANTE EL USO DE GABAPENTINA.**

En ambos grupos se inició la administración del fármaco asignado (gabapentina o placebo) a idénticos horarios, iniciando la toma de datos 1 hora antes de la cirugía para tener una medición basal y comparar los datos obtenidos por la escala visual del dolor (EVA) tanto en reposo como al esfuerzo en los diferentes tiempos medidos posterior a la cirugía (1, 4, 8, 16, 24 horas).

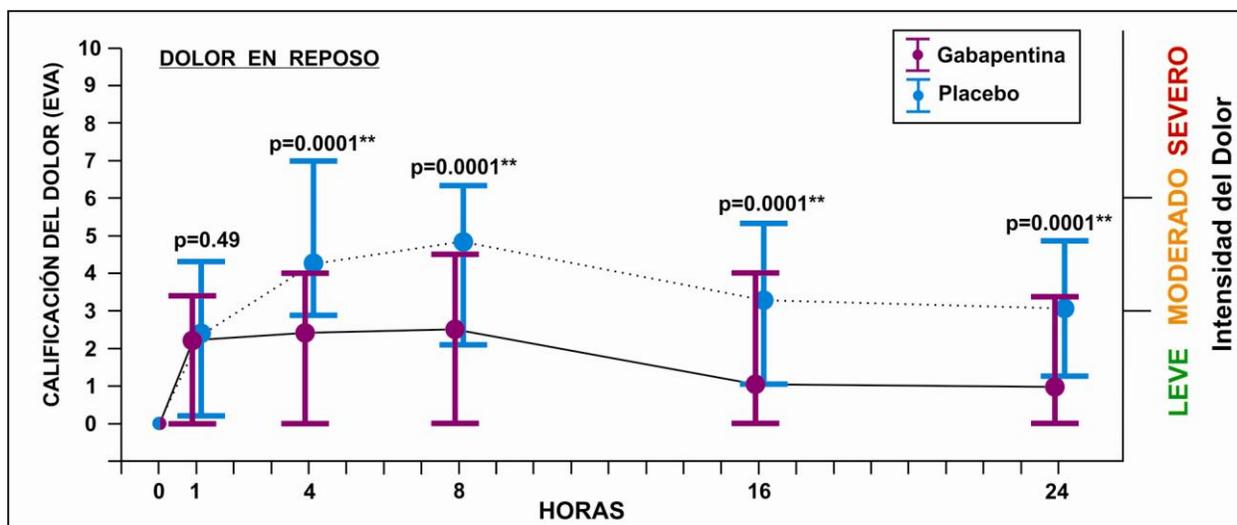
La comparación de dolor en reposo, mediante la prueba de U de Mann-Whitney para dos grupos independientes, evidencio diferencias significativas (intergrupos) en prácticamente todas las mediciones de dolor ( $p=0.0001$ ), excepto a la hora donde no hubo significancia (tabla 7.3).

**Tabla 7.3.** Comparación intergrupo de valores de EVA en reposo a diferentes horarios.

<b>U de Mann-Whitney (<math>\alpha = 0.05</math>)</b>				
1 hora	4 horas	8 horas	16 horas	24 horas
0.498	0.0001***	0.0001***	0.0001***	0.0001***

Hay diferencias en la percepción del dolor entre los dos grupos, excepto a la hora.

A la hora posterior al procedimiento quirúrgico, donde todavía hay efecto de los anestésicos utilizados durante la cirugía, observamos menores valores de dolor con  $p=0.498$ , es decir no hay diferencias significativas entre grupos. Cuando cesa el efecto de los medicamentos anestésicos de corta duración, se observaron diferencias importantes a las 4, 8, 16 y 24 horas (Figura 7.1).



**Figura 7.1.** Medianas estimadas de la EVA en reposo entre Grupos. Corchetes: mínimas y máximas. Se observa las diferencias de la EVA a los diferentes horarios ( $p=0.0001$ ), excepto a la hora ( $p=0.498$ )

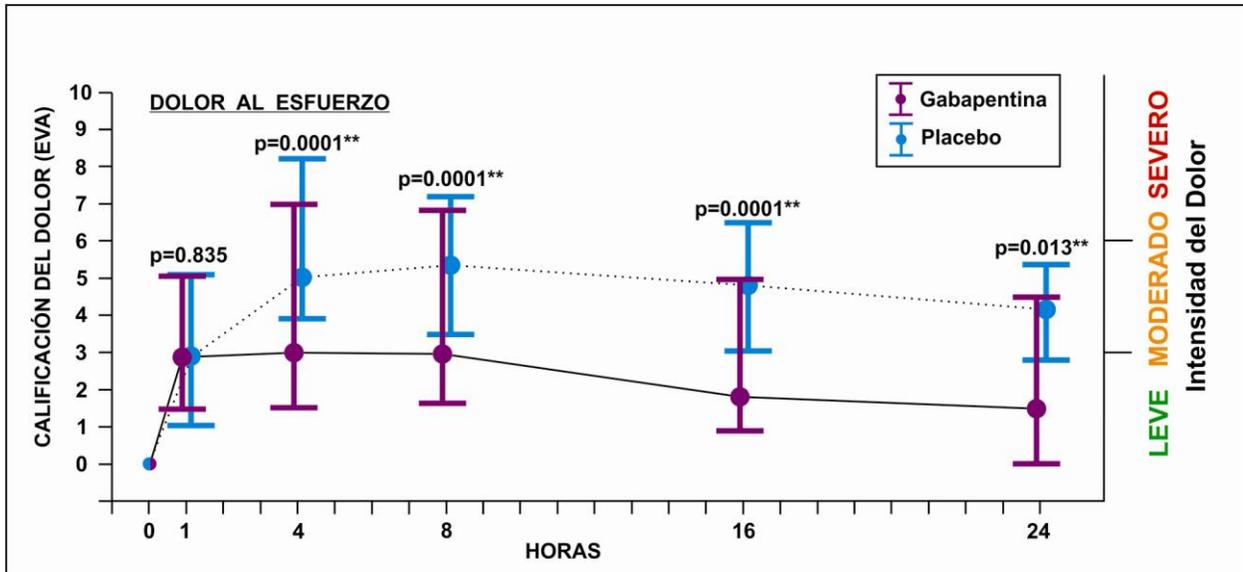
Cuando la medición se realizó al esfuerzo (pidiendo al paciente que se girara en la cama o intentara incorporarse), mediante la prueba de U de Mann-Whitney para dos grupos independientes, se encontraron diferencias (intergrupos) en prácticamente todas las mediciones de dolor ( $p<0.05$ ), excepto a la hora donde no hubo significancia ( $p=0.835$ ) (tabla 7.4).

**Tabla 7.4.** Comparación intergrupo de valores de EVA al esfuerzo a diferentes horarios.

U de Mann-Whitney ( $\alpha = 0.05$ )				
1 hora	4 horas	8 horas	16 horas	24 horas
0.835	0.0001**	0.0001**	0.0001**	0.013**

Hay diferencias en la percepción del dolor entre los dos grupos, excepto a la hora.

De igual manera en cuando termino el efecto de los medicamentos anestésicos se evidencio diferencias importantes a las 4, 8, 16 y 24 horas (Figura 7.2).



**Figura 7.2.** Medianas estimadas de la EVA al esfuerzo entre Grupos. Corchetes: error estándar. Se observa las diferencias de la EVA a los diferentes horarios ( $p < 0.05$ ), excepto a la hora ( $p = 0.84$ )

### 7.3 CONTROL DE PONV MEDIANTE GABAPENTINA

En cuanto al control de la náusea y el vómito en el postoperatorio (PONV), observamos (tabla 7.5) que hay diferencia estadísticamente significativa entre grupos (Ji Cuadrada), siendo menor la presencia de PONV en el grupo I (Gabapentina).

**Tabla 7.5.** Se observan diferencias significativas entre grupos en cuanto a la presencia de PONV,

Tabla de contingencia Fármaco \* Náusea

		Náusea		Total
		No	Si	
Fármaco	Placebo	1	15	16
	Gabapentina	14	4	18
Total		15	19	34

$p = 0.0001^{**}$

Tabla de contingencia Fármaco \* Vómito

		Vómito		Total
		No	Si	
Fármaco	Placebo	9	7	16
	Gabapentina	18	0	18
Total		27	7	34

$p = 0.002^{**}$

Al presentar estos datos en porcentaje y estableciendo sus Odds Ratio (tabla 7.6), observamos que la PONV es más frecuente en el grupo 2 (placebo) que en el grupo 1 (gabapentina), por lo que se puede establecer que la gabapentina es un factor de protección para evitar que se presente la PONV. De igual manera en aquellos pacientes (7 casos de 16) que presentaron vómito y se tuvo que utilizar ondansetron de rescate como anti-emético se localizaron en el grupo 2 (placebo) con un promedio de 16 gramos para el control total del vómito. No se utilizó ondansetron en el grupo 1.

**Tabla 7.6.** Comparación entre grupos, hay menor frecuencia de PONV en el grupo con Gabapentina.

	%		p Fisher	OR	IC 95%	
	Placebo	Gabapentina				
Nausea	93.8	22.2	0.00001**	0.019	0.0018	0.192
Vómito	43.8	0	0.015**	0.108	0.015	0.742

## **7.4 ANALGESIA DE RESCATE, DEAMBULACIÓN Y DISFAGIA**

Por cuestiones éticas, todos los pacientes recibieron Ketorolaco 30 mg. intravenoso cada 8 horas; los pacientes del grupo I recibieron además su dosis de gabapentina manifestando un dolor leve en promedio (0 a 3 cm de la EVA), mientras que los pacientes del grupo 2 (placebo), quienes solo tuvieron el efecto del Ketorolaco como analgésico, manifestaron un dolor moderado (3.1 a 6 cm de la EVA), lo cual es concordante con la literatura, donde se evaluó el efecto analgésico del Ketorolaco en dolor postoperatorio (18-19).

La analgesia de rescate se realizó con tramadol a 50 mg para evitar los efectos nauseosos del medicamento que generalmente se presentan a dosis mayores (más de 100 mg)0, y solo se administró si el paciente lo solicitaba por sentirse incomodo por la intensidad del dolor o no lograba conciliar sueño o descansar por dolor. Solo dos pacientes del Grupo 1 (11.1%) solicitaron analgésico de rescate contra 15 pacientes (93.7%) del Grupo 2. En la tabla 7.7 se muestra la odds ratio, donde se observa que la gabapentina también es un factor determinante para no utilizar analgésico de rescate.

**Tabla 7.7.** Comparación entre grupos, hay menor necesidad de analgesia de rescate con Gabapentina.

	%		p Fisher	OR	IC 95%	
	Placebo	Gabapentina			0.001	0.21
<b>Analgesia Rescate</b>	<b>93.7</b>	<b>11.1</b>	<b>0.0001**</b>	<b>0.017</b>	<b>0.001</b>	<b>0.21</b>

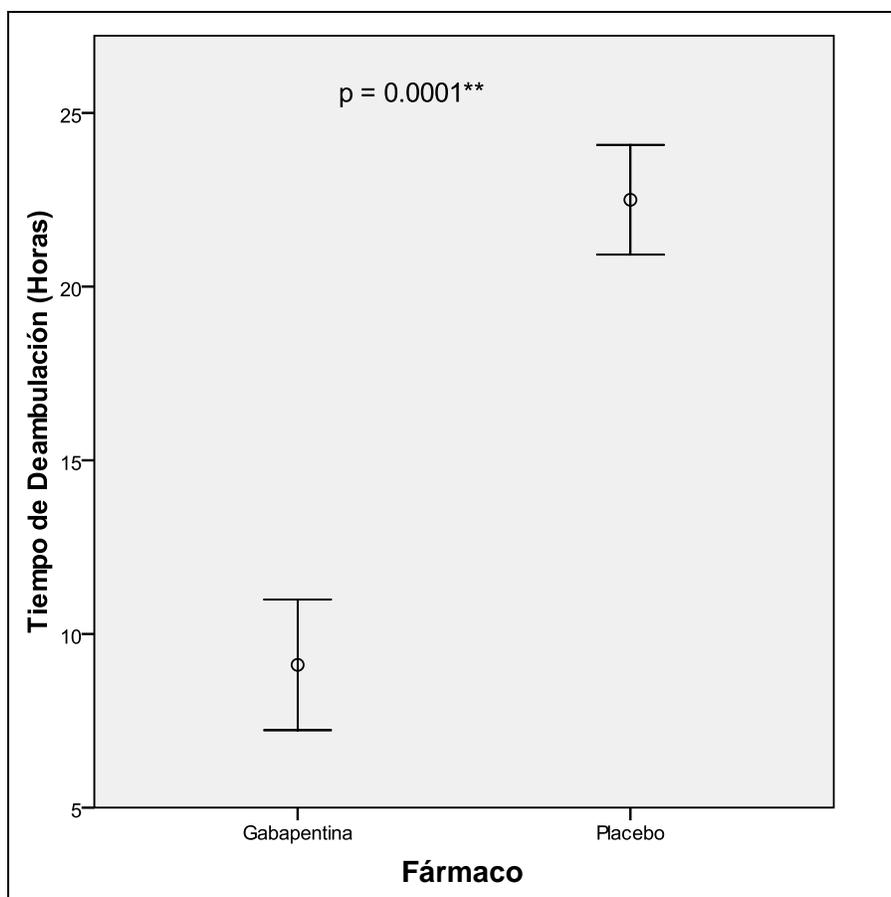
En cuanto a la deambulación posterior a la cirugía, en la tabla 7.8 y figura 7.3 se observa que en el grupo 1 la deambulación fue significativamente en menor tiempo ( $p=0.0001$ ) de acuerdo al test de Mann-Whitney.

**Tabla 7.8** Comparación mediante test de Mann-Whitney de los tiempos de deambulación.

DEAMBULACIÓN (HORAS)							
GRUPO	Media	Mediana	DE	Varianza	EE	IC 95%	
<b>Gabapentina</b>	<b>9.1</b>	<b>8</b>	<b>4.07</b>	<b>16.6</b>	<b>0.96</b>	<b>7.1</b>	<b>11.1</b>
<b>Placebo</b>	<b>22.5</b>	<b>24</b>	<b>3.23</b>	<b>10.4</b>	<b>0.81</b>	<b>20.8</b>	<b>24.2</b>

$p=0.0001$  \*\*

DE: Desviación Estándar; EE: Error Estándar; IC: Intervalo de Confianza.



**Figura 7.3.** Gráfica del tiempo de deambulacion (horas) posterior a la cirugía. Los pacientes con gabapentina deambularon en menor tiempo que los del grupo placebo (test de Mann-Whitney  $p=0.0001$ ). Los puntos representan la media y los límites de las barras representan el IC 95%.

Se reinició la dieta si el paciente no presentó náusea o vómito, empezando por líquidos y si había buena tolerancia se avanzó la dieta a alimentos blandos. Como el procedimiento antirreflujo utilizado (Nissen 360 grados) queda en el sitio de la unión esófago gástrica, algunos pacientes refieren la sensación de dolor al paso de líquido o alimento en este lugar (disfagia). En el presente estudio, el 16.7% de los pacientes con gabapentina presentaron disfagia, mientras que el 68.8% del grupo control manifestaron este desagradable síntoma, y la OR muestra que la gabapentina parece ser también un factor protector para que no se presente disfagia al reinicio de la dieta (tabla 7.9 y 7.10).

**Tabla 7.9.** El grupo con gabapentina presentó menor sensación de disfagia.

Tabla de contingencia Fármaco * Disfagia				
		Disfagia		Total
		No	Si	
Fármaco	Placebo	5	11	16
	Gabapentina	15	3	18
Total		20	14	34

p=0.002 \*\*\*

**Tabla 7.10.** Comparación entre grupos para disfagia.

	%		p	OR	IC 95%	
	Placebo	Gabapentina			0.176	0.798
Disfagia	68.8	16.7	0.002**	0.375	0.176	0.798

OR: gabapentina es un factor de prevención de la disfagia.

Durante el desarrollo del estudio no se presentaron decesos, ni tampoco hubo reintervenciones, esto último probablemente debido a que en este estudio, el paciente que presentó náusea persistente o vómito, inmediatamente se inició con ondansetron (donado por los investigadores) por motivos éticos del protocolo. Sin embargo, no se cuenta con el medicamento de rutina en nosocomios públicos como el Hospital General de México. Los efectos secundarios de la gabapentina que se presentaron fue somnolencia en dos pacientes (11.1%) que no impidió la deambulacion o sus actividades postquirúrgicas habituales (bañarse, ir al baño, convivencia con familiares).

## **7.5 ESTANCIA HOSPITALARIA**

La estancia hospitalaria fue menor en los pacientes que recibieron gabapentina en comparación con los del grupo placebo (tabla 7.11)

**Tabla 7.11.** El grupo con Gabapentina presento menor EIH (p=0.0001)

ESTANCIA HOSPITALARIA (HORAS)							
GRUPO	Media	Mediana	DE	Varianza	EE	IC 95%	
Gabapentina	26.1	26	1.64	2.68	0.38	25.3	26.93
Placebo	47.6	47	4.46	19.89	1.11	45.19	49.94

p=0.0001 \*\*\*

## **8 DISCUSIÓN**

### **8.1 DISMINUCIÓN DEL DOLOR CON EL USO DE GABAPENTINA**

Aunque en casi todos los casos operados de cirugía antirreflujo por laparoscopia presentan niveles de dolor moderado, lo cual es uno de los beneficios de la cirugía de mínima invasión, se evidenció en el presente trabajo que la percepción de dolor postquirúrgico puede disminuir aún más, si utilizamos gabapentina, con diferencias de hasta más de dos puntos de la EVA a los diferentes tiempos que se midieron, quedando en una sensación dolorosa que se puede medir como leve, lo cual para el paciente sin duda es de suma importancia, considerando que uno de los mayores miedos del ser humano ante una cirugía es precisamente el temor al dolor.

En varios estudios, el paciente egresa del hospital con puntaje promedio de 4.5 puntos en la EVA (12, 18-19, 137). Con el uso de gabapentina en el primer día de la cirugía, el paciente podría egresar con 1 punto de dolor.

### **8.2 VENTAJAS ADICIONALES AL USO DE GABAPENTINA**

El paciente al sentir poco dolor, se anima a movilizarse y caminar en forma más temprana que aquellos con intensidad mayor de dolor, que prefiere no movilizarse y permanecer en reposo en la cama. Los resultados fueron contundentes en este aspecto, con movilización a las 8 horas posterior a la cirugía en el grupo con gabapentina contra las 23 horas en el grupo control. Este aspecto puede ser fundamental en pacientes con riesgos de tromboembolia, cardiopatía, obesidad, neumonías, donde la deambulación temprana es deseable para disminuir factores de riesgo y evitar complicaciones.

El control de la PONV en estos pacientes en especial es de suma importancia, porque en el procedimiento se manipulan y distorsionan los órganos involucrados directamente en la producción del vómito. Como ventaja adicional al control del dolor, la administración de la gabapentina, reduce dramáticamente la náusea y el vómito en este

tipo de procedimientos donde puede existir perforación gástrica o esofágica, desgarros, o sangrados por el esfuerzo gastroesofágico y del diafragma en el vómito (sitios anatómicos directamente involucrados en la cirugía antirreflujo), además de que puede coexistir migración de la funduplicatura, lo que pudiera llevar al paciente a una reintervención de urgencia por cualesquiera de estas causas. Si bien es cierto que hay medicamentos antieméticos excelentes como el ondansetron, por su elevado costo, no se encuentra a disponibilidad en los medicamentos del cuadro básico del hospital. Y por la situación económica de la población asistente a nuestro nosocomio, difícilmente pueden adquirir el medicamento.

La gabapentina al tener un efecto similar al ondansetron, inhibidor de los receptores de serotonina en el núcleo del tracto solitario, pero mucho más económico (0.70 de dólar por dosis vs. 36 dólares por dosis de Ondansetron), potencialmente es más factible poderlo obtener en hospitales públicos como el nuestro.

Los resultados reflejan contundentemente la menor presencia de náusea ( $p=0.00001$ ) y vómito ( $p=0.015$ ) en los pacientes con gabapentina, que en los del grupo control, donde el control anti-emético se realiza rutinariamente con metoclopramida (procinético) en nuestro hospital, a pesar de recomendaciones como la de la Asociación Americana de Anestesiología (141-144) quienes concluyeron que la metoclopramida no es un medicamento efectivo contra la PONV, como también se observó en este estudio.

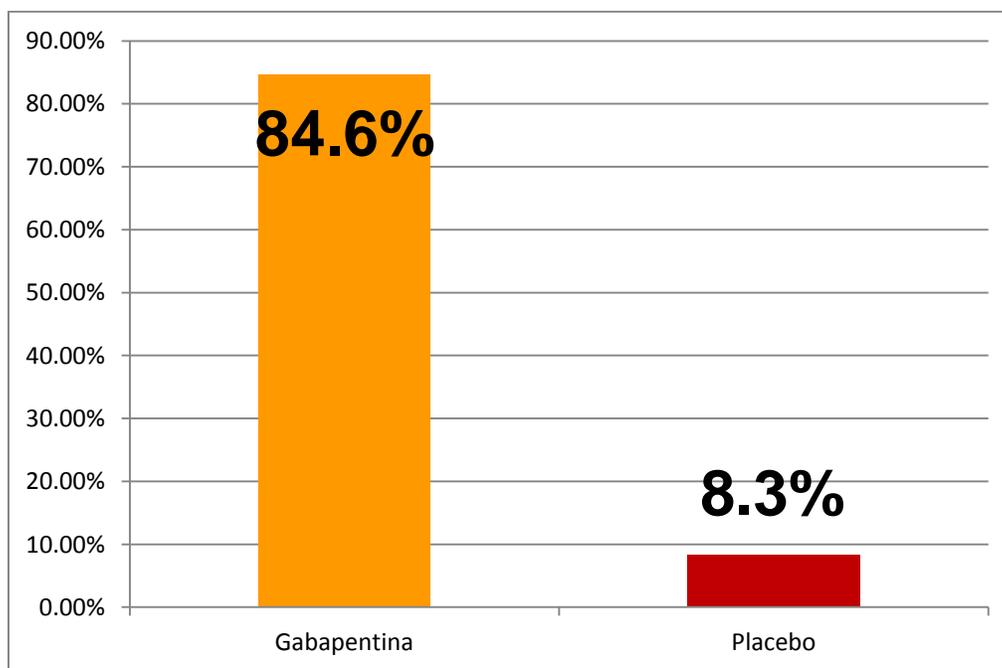
De hecho, ningún paciente del grupo con gabapentina presentó vómito en el presente estudio. Factor que contribuye a mejorar también el confort de su estancia hospitalaria. Hasta el momento se ha hecho énfasis en el control del dolor, PONV y su relación directa al permitirle al paciente deambular de manera más temprana, al tener menores molestias postquirúrgicas con el uso de dosis bajas de gabapentina. Hay que mencionar también que gracias a estas menores molestias, el uso de analgésicos de rescate nuevamente fue contundentemente menor en el grupo tratado con gabapentina (11.1 % vs 93.7%) que el grupo placebo, situación esperada ya que confirma que la gabapentina tiene un efecto analgésico adecuado y sostenido en los pacientes intervenidos en procedimientos antirreflujo de mínima invasión.

Este mismo efecto de analgesia de la gabapentina interactúa a favor del paciente al disminuir la disfagia (16.7% en el grupo con gabapentina vs. 68.8% en el grupo

placebo), cuando reinicia la vía oral, con dolor leve en sus heridas quirúrgicas y prácticamente sin náusea ni vómito, lo que favorece un egreso breve, más satisfactorio y sin complicaciones, que con el manejo actual postoperatorio que se realiza en el Hospital General de México (Ketorolaco y Metoclopramida) y a un costo relativamente bajo (2.10 dólares por tres dosis de gabapentina) a precio farmacia, pudiendo disminuir el mismo a precio de gobierno al sector salud.

### **8.3 IMPLICACIONES CLÍNICAS**

Si tomamos en cuenta los parámetros de dolor leve, ausencia de náusea y vómito, podemos establecer que la gabapentina es un medicamento eficaz (capacidad de alcanzar el efecto que se espera o se desea tras la realización de una acción) en 84.6% (Tabla 8.1) a dosis de 300 mg cada 8 horas (total 900 mg) iniciando su administración 1 hora antes de la cirugía y posteriormente a las 8 y 16 horas después de la funduplicatura laparoscópica tipo Nissen.



**Gráfica 8.1.** Comparación de eficacia entre gabapentina y placebo (Parámetros = dolor leve, ausencia de náusea y vómito).

La medición de dolor mediante escala visual del dolor a las 4, 8, 16 y 24 horas en el postoperatorio inmediato tanto en reposo como con esfuerzo, fue menor en el grupo con gabapentina (dolor leve) que en el grupo control (dolor moderado), diferencia que se mantuvo hasta la conclusión del estudio a las 24 horas. En la primera hora, las mediciones de dolor en ambos grupos se establecieron como dolor leve y no hubo diferencia estadística, esta situación se atribuyó a que todavía existían efectos residuales de los fármacos utilizados para su anestesia. De hecho esta primera medición se realizó en la sala de recuperación de anestesia dentro de quirófanos centrales, y cuando se consideró que se habían eliminado en su totalidad los anestésicos se enviaron los pacientes a sus camas respectivas (aproximadamente de 2 a 3 horas después de la cirugía).

El uso prequirúrgico de gabapentina disminuye la sensación de náusea o vómito en el postoperatorio inmediato de este tipo de cirugía. Lo que indudablemente disminuirá el número de complicaciones descritas por el esfuerzo realizado durante el vomito, decreciendo el número de reintervenciones por esta causa. De hecho, no hubo casos de vomito en el grupo con gabapentina y casi el 44% de los pacientes con placebo tuvieron vomito. En el año 2010, de 110 procedimientos de funduplicatura laparoscópica tipo Nissen, casi el 95 % de estos casos tuvieron náusea, cerca del 50% vomitó y se re-operaron el 2.4% por causas atribuidas a esfuerzo por vomito o sus arqueadas que comprometieron la zona quirúrgica recién operada (perforación gástrica o esofágica, sangrado, desgarró).

La náusea se presentó en 93.8 % de los casos del grupo placebo contra 22.2% de los pacientes del grupo con gabapentina. Y vomito en 43.8% de enfermos en el grupo placebo contra 0 casos del grupo con gabapentina.

Por cuestiones de ética y seguridad para los pacientes del protocolo, se administró ondansetron a los pacientes que presentaron vomito en el grupo placebo, suministrado por los investigadores. Por lo que desconocemos que pacientes de estos se hubieran complicado, ya que eliminamos el factor de riesgo desencadenante, y hubiéramos tenido que reintervenir por esta causa. En condiciones habituales no hay forma de conseguir los anti-eméticos en el hospital y son escasos los pacientes o familiares que

pueden adquirirlo por su costo alto para la población asistente al Hospital General de México.

El uso prequirúrgico de gabapentina disminuye el uso de analgésicos de rescate en los enfermos sometidos a cirugía antirreflujo de mínima invasión, ya que al ser un dolor leve, es bien tolerado por el paciente y además le permite deambular de manera temprana e iniciaran su dieta sin dolor, náusea o vómito.

No se presentaron reintervenciones, ni muertes durante la elaboración del presente trabajo. Así mismo no hubo morbilidad asociada en el periodo de estudio y el egreso fue menor en el paciente con gabapentina que en los placebos.

Los efectos secundarios de la gabapentina solo se presentaron en dos pacientes y consistieron en somnolencia, que no les impidió realizar sus actividades ni socializar con sus familiares.

Se abre la posibilidad de un mejor tratamiento analgésico y contra la PONV en procedimientos que involucren esófago y estómago de mayor complejidad, como en la cirugía Bariátrica en instituciones públicas, donde los recursos económicos siempre escasean y tener una alternativa eficaz, barata y prácticamente sin efectos secundarios a las dosis utilizadas.

## 9 CONCLUSIONES

1. La gabapentina disminuye significativamente el dolor en el posoperatorio de la funduplicatura tipo Nissen..
2. La gabapentina reduce la náusea y el vómito de los pacientes en este procedimiento.
3. El tratamiento con Gabapentina para el control de la náusea y vómito postquirúrgico es una alternativa económica a los fármacos utilizados de manera rutinaria (ondansetron).
4. El tratamiento con Gabapentina para el control de la náusea y vómito postquirúrgico es una alternativa a los fármacos procinéticos (metoclopramida) utilizados con frecuencia en el Hospital General de México.
5. La combinación de Gabapentina con Ketorolaco para manejo del dolor postoperatorio es eficaz, con mínimos efectos adversos (somnolencia).
6. La combinación de Gabapentina con Ketorolaco para manejo del dolor postoperatorio disminuye el uso de analgésicos de rescate.
7. El uso de Gabapentina permite una movilización pronta y con menor dolor en el postoperatorio mediato.
8. La Gabapentina disminuye los episodios de disfagia al reiniciar la dieta en el postoperatorio de la funduplicatura laparoscópica tipo Nissen.
9. La Gabapentina disminuye el tiempo de estancia hospitalaria después de la cirugía.

## **10 PERSPECTIVAS**

Con el uso de Gabapentina se abre la posibilidad de un mejor tratamiento analgésico y contra la PONV en procedimientos que involucren esófago y estómago de mayor complejidad, como en la cirugía Bariátrica en instituciones públicas, donde los recursos económicos siempre escasean y tener una alternativa eficaz, barata y prácticamente sin efectos secundarios a las dosis utilizadas.

## **ANEXOS**

# ANEXO 1

## EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN

Servicio de CIRUGIA GENERAL 307  
Hospital General de México

Folio 000  
Medicamento 000

<b>Nombre:</b>					
<b>Edad:</b>	<b>Sexo</b>	M	F	<b>Estado Civil:</b>	
<b>Talla:</b>	<b>Peso:</b>			<b>Ocupación:</b>	
				<b>IMC:</b>	

<b>Diagnóstico:</b>	ERGE (grado)	1	2	3	4	<b>Observaciones:</b>
	Barret					
	Acalasia					

<b>Cirugía:</b>					
	<b>Cirujano:</b>	Dr. Zaldívar			
		Dr. Díaz			

<b>Anestesia:</b>					
-------------------	--	--	--	--	--

	Tiempo (horas)						
	0	1	4	8	16	24	
<b>Dolor Reposo</b>							1 a 10
<b>Nausea</b>							SI / NO
<b>Vómito</b>							SI / NO
<b>Dolor Esfuerzo</b>							1 a 10
<b>Disfagia</b>							SI / NO
<b>Deambulaci3n</b>							Horas

<b>Observaciones:</b>	
Reacciones	
Adversas	

Estancia Hospitalaria (Horas): \_\_\_\_\_

**“EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN”**

**CARTA CONSENTIMIENTO**

1. El proyecto de la Investigación es con riesgo mayor al mínimo
2. Se le invita a participar en la investigación que corresponde a una tesis para obtener el grado de Maestro en Ciencias Médicas del Instituto Politécnico Nacional a realizarse en el Hospital General de México.

I. Justificación y objetivos de la investigación:

En la cirugía antirreflujo por laparoscopia, a la cual usted será sometido por su enfermedad de reflujo gastroesofágico y hernia hiatal; se puede presentar dolor en las heridas del abdomen por la cirugía. También, ocasionalmente puede haber náusea y vómito posterior a la cirugía.

La presente investigación tiene como propósito el determinar si el uso de un medicamento llamado Gabapentina administrado antes de la cirugía, disminuye el grado de dolor, náusea y vómito después de la cirugía laparoscópica.

La gabapentina es un medicamento que se empezó a utilizar desde 1987 como antiepiléptico, sin embargo, desde hace varios años ha demostrado su utilidad para el manejo de migraña, neuropatías por diabetes o herpes, y para disminución del dolor posterior a cirugía por traumas (fracturas, luxaciones, cirugía de cadera), también en procesos ginecológicos (como histerectomías), cirugía de columna y en abdomen en cirugía de vesícula por laparoscopia (colecistectomía). Se utiliza en niños, adultos y adultos mayores, por periodos de meses para control de epilepsia o dolor neuropático.

Es importante anotar que no quita en su totalidad el dolor, pero disminuye en un alto porcentaje el grado de dolor después de estos procedimientos, con la posible ventaja de disminuir también la náusea y vómito que pudiera presentarse en una cirugía donde se manipulara el estómago, hígado, hiato y nervios vagos.

II. Procedimientos a realizarse:

Usted ya acudió a consulta y se realizó los exámenes preoperatorios, endoscopia y manometría donde se considero que es candidato a realizarse un procedimiento antirreflujo por laparoscopia llamado Funduplicatura tipo Nissen-Rossetti, y recibió la información del procedimiento quirúrgico, cuidados y posibles consecuencias del acto quirúrgico, realizará sus trámites habituales para internamiento al hospital, cubrir requisitos de trabajo social y en la fecha programada para su intervención se realizará la cirugía.

Para el presente protocolo, se formaran dos grupos, se formaran al azar, es decir, usted tiene la misma probabilidad (50%) de pertenecer a cualquiera de los grupos, y usted no conocerá a qué grupo pertenece. Esto es con el fin de evitar favorecer a algunos pacientes sobre otros.

Al Grupo 1 se le administrara gabapentina antes de la cirugía, a las 8 y 16 horas posterior al procedimiento quirúrgico (3 capsulas en total). Al Grupo 2 se les administrara una sustancia inerte (sin efecto) en los mismos tiempos que al primer grupo en capsulas similares al medicamento. (3 capsulas en total). Esto se realizara durante el internamiento habitual por su enfermedad.

Se le realizaran algunas preguntas durante el primer día después de la cirugía para evaluar el efecto del medicamento.

Durante su estancia en el hospital estará cubierto con los medicamentos habituales para este tipo de cirugía (ketorolaco) y su participación NO prolongara la estancia hospitalaria habitual para la cirugía antirreflujo por laparoscopia.

Su participación es voluntaria y no remunerada.

III. Molestias y riesgos esperados.

Las reacciones adversas más comunes de la gabapentina son somnolencia (sueño), fatiga, mareo y nistagmos (movimientos de los ojos involuntarios); que generalmente se presentan a dosis más altas y cuando se utiliza por más tiempo el medicamento. La Gabapentina se elimina en su totalidad de 5 a 7 horas después de su administración por medio de la orina. Es decir que cuando a usted se le de el Alta Hospitalaria, ya habrá eliminado el medicamento casi en su totalidad.

## “EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN”

- IV. Beneficios que puedan obtenerse.  
El mayor beneficio es la posibilidad de obtener una estancia postoperatoria con menor dolor, menor probabilidad de náusea y vómito después de la cirugía con un medicamento fácil de administrar, casi sin efectos adversos a las dosis a utilizar y económico. (3 capsulas por 2.10 dolares). La gabapentina se le administrara sin costo para usted,
  - V. Procedimientos y alternativas que pudieran ser ventajosos para el sujeto.  
Existen varios tipos de analgésicos (contra el dolor) como diclofenaco y antieméticos (contra náusea y vómito) como el ondansetron (36 dólares por dosis de 8 mg, y pueden llegar a usarse hasta 32 mg al día), que pueden servir como alternativas para estas molestias después de la cirugía. Con el inconveniente del costo de los mismos.
  - VI. Garantía de recibir respuesta a cada pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios, y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.
  - VII. Libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio, sin que por ello se creen perjuicios para continuar con su cuidado y tratamiento.
  - VIII. Seguridad de no se identificara al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.
  - IX. Compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio, aunque esta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.
  - X. Disponibilidad de tratamiento médico y la indemnización a la que legalmente tendrá derecho, por parte de la institución de atención a la salud, en el caso de daños que la ameriten, directamente causadas por la investigación.
  - XI. Si existen, gastos adicionales adjudicados a la Gabapentina, éstos serán absorbidos por el presupuesto de la investigación.
  - XII. Deberá ser firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso, si el sujeto de investigación no supiera firmar, imprimirá su huella digital y a su nombre firmará otra persona que él designe.
  - XIII. **Si existen dudas puede comunicarse con el Dr. Felipe Rafael Zaldívar Ramírez al Cel. 04455-2084-1296 (24 horas) y/o al 2789-2000 ext. 1260-1261** o con la Presidente del Comité de Ética; la Dra. Hilda Hidalgo Loperena al teléfono 2789-2000 ext. 1368.
  - XIV. Durante la administración del medicamento, usted estará hospitalizado por su cirugía efectuada de la plastia de hato y funduplicatura laparoscópica. Por lo que en caso de manifestarse alguna eventualidad por el mismo, se le proporcionara la atención intrahospitalaria necesaria para su atención.
3. Los investigadores participantes son médicos certificados en su especialidad:
- **Dr. FELIPE RAFAEL ZALDIVAR RAMIREZ**  
Cirujano General 307, Alumno de la Maestría en Ciencias Médicas, IPN
  - **Dr. JOSE DAMIAN CARRILLO RUIZ**  
Neurocirujano, Doctorado en Ciencias Médicas
  - **Dr. CARLOS DIAZ-CONTRERAS PIEDRAS**  
Cirujano General 307, Alumno de la Maestría en Ciencias Médicas, IPN
  - **Dr. MARIO GUZMÁN GUTIÉRREZ**  
Jefe de Quirófanos Centrales 203,
  - **Dr. FRANCISCO JAVIER YAÑEZ CORTES**  
Anestesiólogo de Quirófanos Centrales, Alumno de la Maestría en Ciencias Médicas, IPN
  - **Dra. FRANCISCA DE LOURDES TRIPP RIVERA**  
Anestesiólogo Adscrito a Quirófanos Centrales

**“EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN”**

4. La investigación clínica tiene como objetivo el obtener conocimiento científico que aporte un beneficio al paciente y haga más confortable su estancia en el hospital después de su cirugía contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico y hernia hiatal que padece. Los resultados se publicaran en revista médica para la difusión entre los médicos del país, con la confidencialidad de los datos aportados por el paciente.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

**Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda.

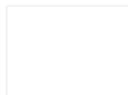
Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Dr. Felipe Rafael Zaldívar Ramírez  
Contacto: Servicio de Cirugía General 307  
Tel. 2789-2000 ext. 1260 y 1261  
Cel. 04455-2084-1296

\_\_\_\_\_  
Testigo



**CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo:

**“EFICACIA DE USO DE LA GABAPENTINA EN EL CONTROL DEL DOLOR, NÁUSEA Y VÓMITO EN EL POSTOPERATORIO DE LA FUNDUPLICATURA LAPAROSCOPICA TIPO NISSEN”**

Investigador principal: Dr. Felipe Rafael Zaldívar Ramírez

Sede donde se realizará el estudio: Hospital General de México, Cirugía General 307

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Firma del participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

## GLOSARIO

**Arqueadas:** Contracción rítmica de los músculos respiratorios, incluyendo el diafragma y músculos abdominales sin expulsión de contenido gástrico.

**Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE):** Situación donde hay reflujo del contenido gástrico al esófago, con síntomas (dolor, pirosis, náusea, vómito, sangrado, perforación) lo suficientemente importantes en frecuencia o en intensidad como para afectar la calidad de vida del paciente.

**Funduplicatura Laparoscópica tipo Nissen (FLAPN):** Procedimiento quirúrgico de mínima invasión donde el fondo del estómago se pliega por detrás del esófago para volverlo a afrontar con el fondo, envolviendo la unión esófago gástrica (esfínter esofágico inferior) y mejorar la presión disminuida del mismo esfínter para evitar el reflujo gastroesofágico.

**GABA:** Ácido gamma-aminobutírico

**Gabapentina:** Se obtiene mediante la adición de un grupo ciclo-hexilo a la columna vertebral del ácido gamma-aminobutírico.

**Hernia Hiatal:** Protrusión gástrica a través del hiato diafragmático.

**Ketorolaco:** Analgésico y antiinflamatorio no esteroideo. Inhibe la síntesis de prostaglandinas.

**Metoclopramida:** Procinético gástrico (estimula peristalsis propulsiva del estómago) al antagonizar los receptores gástricos de dopamina y aumenta la liberación de Acetilcolina.

**Náuseas:** Sensación subjetiva, desagradable experimentada en la garganta y epigastrio asociada a la necesidad inminente de vomitar.

**Ondansetron:** Para la prevención y tratamiento de la náusea y vómito. Es un Inhibidor de los receptores de serotonina a nivel central (centro del vómito).

**Vómitos:** Expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca.

## REFERENCIAS

1. Wallner G, Solecki M, Tarnowski W, Wróblewski T, Stanowski E, Budzyski A, et al. Gastroesophageal reflux disease—clinical practice guidelines. Videosurgery and other miniinvasive techniques. 2009;4:16-24.
2. Lesquereux J, Cotoré J. Present indications for antireflux surgery. Gastroenterol Integ. 2000;1(4):271-6.
3. [http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/interior/planeacion/cuaderno\\_ene\\_jun09.html](http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/interior/planeacion/cuaderno_ene_jun09.html). Cuaderno Estadístico del Hospital General de México 2009.(Acceso 26 de Febrero de 2010).
4. Gee D, Andreoli M, Rattner D. Measuring the effectiveness of laparoscopic antireflux surgery: long-term results. Archives of Surgery. 2008;143(5):482-7.
5. Sandbu R, Sundbom M. Nationwide survey of long-term results of laparoscopic antireflux surgery in Sweden. Scand J Gastroenterol. 2010;45(1):15-20.
6. Oelschlager B, Quiroga E, Parra J, Cahill M, Polissar N, Pellegrini C. Long-Term Outcomes After Laparoscopic Antireflux Surgery. Am J Gastroenterol. 2008;103:280-7.
7. Gatenby P, Bann S. Antireflux surgery. Minerva Chirurgica. 2009;64:169-81.
8. Rantanen TK, Oksala NK, Oksala AK, Salo JA, Sihvo EI. Complications in antireflux surgery: national-based analysis of laparoscopic and open funduplications. Arch Surg. 2008;143(4):359-65.
9. Hazan T, Gamarra F, Stawick L, Maas L. Nissen fundoplication and gastrointestinal-related complications: a guide for the primary care physician. Southern Medical Journal. 2009;102(10):1041-5.
10. Funch-Jensen P, Bendixen A, Iversen MG, Kehlet H. Complications and frequency of redo antireflux surgery in Denmark: a nationwide study, 1997-2005. Surg Endosc. 2008;22(3):627-30.
11. Lundell L. Complications after anti-reflux surgery. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2004;18(5):935-45.

12. Claros N, Ponce R, Laguna R, Zegarra M. Efectos adversos mediatos postoperatorios asociados a funduplicatura laparoscópica tipo Nissen Rossetti. *Cuad-Hosp Clín.* 2008;53(1):20-4.
13. Fujii Y, Itakura M. Low-dose propofol to prevent nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(1):50-2.
14. Cavadas D, Sívori E, Beskow A, Rossi G, Deluca D, Smith D, et al. Resultados de la cirugía antirreflujo laparoscópica: 10 años de experiencia. *Revista Argentina de Cirugía.* 2007;93(3-4):101-16.
15. Oriol-López S, Arzate-González P, Hernández-Bernal C, Castelazo-Arredondo J. ¿ Ondansetron o dexametasona? Tratamiento de náusea y vómito postoperatorios en cirugía abdominal. *Rev Mex Anest.* 2009;32(3):163-70.
16. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 2005;62:1247-60.
17. O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A cost-effectiveness comparison of desipramine, gabapentin, and pregabalin for treating postherpetic neuralgia. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(8):1176-84.
18. Covarrubias-Gómez A. Manejo farmacológico del dolor perioperatorio. *Rev Mex Anest.* 2007;30(1):240-5.
19. Butrón-López F, Vázquez-Labastida A, Ávila-Castillo A, Mendoza-Ibarra M, Suárez-Serrano F, García-Zarco J. Analgesia preventiva del dolor postoperatorio con ketorolaco trometamina versus parecoxib sódico intramusculares en el preoperatorio y ketorolaco trometamina versus valdecoxib oral en el postoperatorio. *Rev Mex Anest.* 2005;28(1):27-31.
20. Gilron I, 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. *Anesthesia & Analgesia.* 2009;108(2):623-30.
21. Guevara-López U, Uscanga-Sánchez S, Gómez-Márquez J, Bárcenas-Olivares J, Martínez-Arenas A, Palma-Aguirre J. Estudio multicéntrico comparativo para

- evaluar la eficacia analgésica de etofenamato y diclofenaco por vía intramuscular en pacientes con dolor post-quirúrgico. *Cirugía y Cirujanos*. 2004;72(6):483-90.
22. Juárez-Pichardo J, Ávila-López A, Serrano-Herrera M. Analgesia preventiva postoperatoria con dexmedetomidina iv comparada con lidocaína iv en colecistectomía. *Rev Mex Anest*. 2009;32(2):81-8.
  23. Restrepo-Garcés C, Marrique-Valencia H, Botero-Posada L. Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio? *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;6:432-6.
  24. Seib R, Paul J. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. 2006;53(5):461-9.
  25. Tiippana E, Hamunen K, Kontinen V, Kalso E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/Pregabalin? A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Anesth Analg*. 2007;104:1545-56.
  26. Hurley R, Cohen S, Williams K, Rowlingson A, Wu C. The analgesic effects of perioperative gabapentin on postoperative pain: a meta-analysis. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2006;31(3):237-47.
  27. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh P, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(5):700-4.
  28. Sen H, Sizlan A, Yanarates O, Emirkadi H, Ozkan S, Dagli G, et al. A Comparison of Gabapentin and Ketamine in Acute and Chronic Pain After Hysterectomy. *Anesthesia & Analgesia*. 2009;109(5):1645-50.
  29. Sen H, Szlan A, Yanarates Ö, Senol M, Inangil G, Sücüllü I, et al. The effects of gabapentin on acute and chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *European Journal of Anaesthesiology*. 2009;26(9):772-6.
  30. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care, using the UK General Practice Research Database. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):470-80.

31. Campos G, Vittinghoff E, Rabl C, Takata M, Gadenstätter M, Lin F, et al. Endoscopic and surgical treatments for achalasia: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2009;249(1):45-57.
32. Canon CL, Morgan DE, Einstein DM, Herts BR, Hawn MT, Johnson LF. Surgical approach to gastroesophageal reflux disease: what the radiologist needs to know. *Radiographics*. 2005;25(6):1485-99.
33. Remes-Troche J, Rodríguez-González B, Valdovinos-Díaz M. La enfermedad por reflujo gastroesofágico en México. Revisión sistemática. *Rev Gastroenterol Mex*. 2006;71(2):151-9.
34. de Ardila A. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico The pathogenesis of gastroesophageal reflux. *Rev colomb gastroenterol*. 2009;24(1):87-94.
35. Perez-Manauta J. Drug treatment and surgical indications in gastroesophageal reflux. *Rev Gastroenterol Mex*. 2007;72 (2):13-6.
36. Liakakos T, Karamanolis G, Patapis P, Misiakos E. Gastroesophageal Reflux Disease: Medical or Surgical Treatment? *Gastroenterology research and practice*. 2009;2009:1-15.
37. El-Serag HB. Epidemiology of non-erosive reflux disease. *Digestion*. 2008;78 (1):6-10.
38. de Ardila AH. Fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico The pathogenesis of gastroesophageal reflux. *Rev colomb gastroenterol*. 2009;24:87-94.
39. Fock KM, Talley NJ, Fass R, Goh KL, Katelaris P, Hunt R, et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease: update. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(1):8-22.
40. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Fernández J, Martínez G, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25(2):85-110.
41. Sandbu R, Khamis H, Gustavsson S, Haglund U. Long-term results of antireflux surgery indicate the need for a randomized clinical trial. *Br J Surg*. 2002;89(2):225-30.

42. Hurtado-Andrade H. Lo mejor de lo mejor en cirugía. *Rev Gastroenterol Mex.* 2009;74(1):173-5.
43. Pérez-Torres E. ¿Como mejorar los resultados de la cirugía en las manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico? *Rev Gastroenterol Mex.* 2007;72(2):20-3.
44. Kane T. Laparoscopic Nissen fundoplication. *Minerva Chirurgica.* 2009;64:147-57.
45. Seely A, Sundaresan R, Finley R. Principles of laparoscopic surgery of the gastroesophageal junction. *Journal of the American College of Surgeons.* 2005;200(1):77-87.
46. Lamb P, Myers J, Jamieson G, Thompson S, Devitt P, Watson D. Long-term outcomes of revisional surgery following laparoscopic fundoplication. *British Journal of Surgery.* 2009;96(4):391-7.
47. Sandbu R, Hallgren T. The economics of laparoscopic antireflux operations compared with open surgery. *Eur J Surg Suppl.* 2000(585):37-9.
48. Henteleff HJ, Darling G. Canadian Association of General Surgeons Evidence Based Reviews in Surgery. 6. "GERD" as a risk factor for esophageal cancer. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *Can J Surg.* 2003;46(3):208-10.
49. Meza M, Ávila A, Mendoza A, Vélez F, Puebla J. Tratamiento laparoscópico en pacientes con reflujo gastroesofágico. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas.* 2008;13(1):24-7.
50. Woodfield J, Pettigrew R, Plank L, Landmann M, van Rij A. Accuracy of the surgeons' clinical prediction of perioperative complications using a visual analog scale. *World Journal of Surgery.* 2007;31(10):1912-20.
51. García-Álvarez J, Ruiz-Vega A, Rodríguez-Wong U, Hernández-Reguero J. Miotomía de Heller con funduplicatura laparoscópica (tratamiento endoquirúrgico de la acalasia). *Cir Ciruj.* 2007;75(4):263-9.
52. Williams VA, Peters JH. Achalasia of the esophagus: a surgical disease. *J Am Coll Surg.* 2009;208(1):151-62.

53. Rodríguez J. Evaluación psicológica del dolor Psychological assessment of pain. *Clínica y Salud*. 2008;19(3):321-41.
54. Vadivelu N, Sinatra R. Recent advances in elucidating pain mechanisms. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(5):540-7.
55. Torres L, Martínez-Peñuela F, Castilla G, Ronda J, Ayala L, Gomar C. Estudio Observacional sobre el dolor Postoperatorio leve o moderado. Evaluación del tratamiento con Paracetamol IV. Estudio EOPEP. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(4):219-27.
56. Herbella F. Vagotomy During Hiatal Hernia Repair: Anatomic Observations. *J Gastrointest Surg*. 2009;13(2):393-4.
57. Díaz-Rubio M. Chest pain of esophageal origin. *Rev Esp Enferm Dig*. 2004;96(9):593-8.
58. Chen L, Zang W, Yu X, Liu J, Li D, Kong S, et al. Compensatory recovery of vagal control of hemodynamics after unilateral vagotomy. *Physiol Res*. 2008;57(1):119-32.
59. Oelschlager B, Yamamoto K, Woltman T, Pellegrini C. Vagotomy During Hiatal Hernia Repair: a Benign Esophageal Lengthening Procedure. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1155-62.
60. Borovikova L, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina G, Watkins L, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405:458-61.
61. Padrón F. Neuromodulación quirúrgica. Nuevos horizontes en Neurocirugía. *Neurocirugía*. 2008;19:143-55.
62. Chen S, Wu X, Cao Z, Fan J, Wang M, Owyang C, et al. Subdiaphragmatic vagal afferent nerves modulate visceral pain. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2008;294(6):1441-9.
63. Raftopoulos Y, Pappasavas P, Landreneau R, Hayetian F, Santucci T, Gagne D, et al. Clinical outcome of laparoscopic antireflux surgery for patients with irritable bowel syndrome. *Surg Endosc*. 2004;18(4):655-9.
64. Dworkin R, Backonja M, Rowbotham M, Allen R, Argoff C, Bennett G, et al. Advances in Neuropathic Pain. *Arch Neurol*. 2003;60:1524-34.

65. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001;429(1-3):1-11.
66. Soucase B, Monsalve V, Soriano J. Afrontamiento del dolor crónico: el papel de las variables de valoración y estrategias de afrontamiento en la predicción de la ansiedad y la depresión en una muestra de pacientes con dolor crónico. *Rev Soc Esp Dolor.* 2005;12:8-16.
67. Xiao W, Boroujerdi A, Bennett GJ, Luo ZD. Chemotherapy-evoked painful peripheral neuropathy: analgesic effects of gabapentin and effects on expression of the alpha-2-delta type-1 calcium channel subunit. *Neuroscience.* 2007;144(2):714-20. PMID: 1805704.
68. Zin CS, Nissen LM, Smith MT, O'Callaghan JP, Moore BJ. An update on the pharmacological management of post-herpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *CNS Drugs.* 2008;22(5):417-42.
69. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology.* 2002;96(3):725-41.
70. McQuay H, Poon K, Derry S, Moore R. Acute pain: combination treatments and how we measure their efficacy. *British Journal of Anaesthesia.* 2008;101(1):69-76.
71. Karanicolas P, Smith S, Kanbur B, Davies E, Guyatt G. The impact of prophylactic dexamethasone on nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgery.* 2008;248(5):751-62.
72. Singer A, Garra G, Chohan J, Dalmedo C, Thode H. Triage pain scores and the desire for and use of analgesics. *Annals of Emergency Medicine.* 2008;52(6):689-95.
73. Corvalá J, Cordero F, Pérez B. Funduplicatura laparoscópica ambulatoria. *Cirujano General.* 2008;30(3):152-5.
74. Díaz-Chávez E, Medina-Chávez J, Ávalos-González J, Hernández-Moreno J, Cabrera-Mendoza A, Trujillo-Hernández B. Comparación de ketorolaco

- sublingual contra metamizol endovenoso en el manejo del dolor posoperatorio en cirugía de corta estancia. *Cir Ciruj.* 2009;77:45-9.
75. Tramer MR. Strategies for postoperative nausea and vomiting. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2004;18(4):693-701.
  76. Domino K, Anderson E, Polissar N, Posner K. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia.* 1999;88(6):1370-9.
  77. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm250188.htm> (Acceso 4 Junio 2011).
  78. Grover V, Mathew P, Yaddanapudi S, Sehgal S. A single dose of preoperative gabapentin for pain reduction and requirement of morphine after total mastectomy and axillary dissection: Randomized placebo-controlled double-blind trial. *Journal of Postgraduate Medicine.* 2009;55(4):257-60.
  79. Mohammadi S, Seyedi M. Effects of gabapentin on early postoperative pain, nausea and vomiting in laparoscopic surgery for assisted reproductive technologies. *Pakistan journal of biological sciences: PJBS.* 2008;11(14):1878-80.
  80. Bashir F, Mohd K, Qazi S, Hashia A. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Study Evaluating Preventive Role of Gabapentin for PONV in Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *JK Science.* 2009;11(4):190-3.
  81. Pandey C, Priye S, Singh S, Singh U, Singh R, Singh P. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* 2004;51(4):358-63.
  82. Ho K, Gan T, Habib A. Gabapentin and postoperative pain—a systematic review of randomized controlled trials. *Pain.* 2006;126(1):91-101.
  83. Pandey C, Navkar D, Giri P, Raza M, Behari S, Singh R, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar diskectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology.* 2005;17(2):65-8.

84. Mathiesen O, Møiniche S, Dahl J. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure. *BMC anesthesiology*. 2007;7(1):6-21.
85. Adam F, Menigaux C, Sessler D, Chauvin M. A single preoperative dose of gabapentin (800 milligrams) does not augment postoperative analgesia in patients given interscalene brachial plexus blocks for arthroscopic shoulder surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;103(5):1278-82.
86. Field M, Oles R, Lewis A, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Journal compilation*. 1997;121(8):1513-22.
87. Gajraj N. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(6):1805-15.
88. Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin--calcium channel alpha2-delta [Cavalpha2-delta] ligands. *Pain*. 2009;142(1-2):13-6.
89. Hahm TS, Ahn HJ, Bae CD, Kim HS, Lim SW, Cho HS, et al. Protective effects of gabapentin on allodynia and alpha 2 delta 1-subunit of voltage-dependent calcium channel in spinal nerve-ligated rats. *J Korean Med Sci*. 2009;24(1):146-51. PMID: 2650994.
90. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin. *J Neurosci*. 2009;29(13):4076-88.
91. Wiffen P, McQuay H, Edwards J, Moore R. Gabapentina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*. Biblioteca Cochrane Plus 2008;2:1-19.
92. Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, et al. Calcium channel alpha2-delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in alpha2-delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res*. 2006;1075(1):68-80.

93. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73(2):137-50.
94. Field M, Cox P, Stott E, Melrose H, Offord J, Su T, et al. Identification of the 2- -1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2006;103(46):17537-42.
95. Horga de la Parte JF, Horga A. Pregabalin: new therapeutic contributions of calcium channel alpha2delta protein ligands on epilepsy and neuropathic pain. *Rev Neurol.* 2006;42(4):223-37.
96. Joshi I, Taylor CP. Pregabalin action at a model synapse: binding to presynaptic calcium channel alpha2-delta subunit reduces neurotransmission in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;553(1-3):82-8.
97. Guttuso T. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *The Lancet.* 2003;361:1703-5.
98. Finch CK, Eason J, Usery JB. Gabapentin Withdrawal Syndrome in a Post-Liver Transplant Patient. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 2010;24(3):236-8.
99. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel alpha(2)delta subunits-structure and Gabapentin binding. *Mol Pharmacol.* 2001;59(5):1243-8.
100. KuKanich B, Cohen RL. Pharmacokinetics of oral gabapentin in greyhound dogs. *The Veterinary Journal.* 2011;187(1):133-5.
101. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A Comparison of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pregabalin and Gabapentin. *Clinical pharmacokinetics.* 2010;49(10):661-9.
102. Rzeghi E, Eskandari D, Ganji MR, Meysamie AP, Togha M, Khashayar P. Gabapentin and uremic pruritus in hemodialysis patients. *Renal failure.* 2009;31(2):85-90.
103. Vollmer KO, von Hodenberg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung.* 1986;36:830-9.

104. Rhee YS, Park S, Lee TW, Park CW, Nam TY, Oh TO, et al. In Vitro/in vivo relationship of gabapentin from a sustained-release tablet formulation: a pharmacokinetic study in the beagle dog. *Arch Pharm Res.* 2008;31(7):911-7.
105. Cho HY, Kang HA, Lee YB. Pharmacokinetics and bioequivalence evaluation of two gabapentin preparations after a single oral dose in healthy Korean volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(8):386-92.
106. Bockbrader H, Radulovic L, Posvar E, Strand J, Alvey C, Busch J, et al. Clinical pharmacokinetics of pregabalin in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2010:0091270009352087v1.
107. Haig GM, Bockbrader HN, Wesche DL, Boellner SW, Ouellet D, Brown RR, et al. Single-dose gabapentin pharmacokinetics and safety in healthy infants and children. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(5):507-14.
108. Beydoun A, Uthman BM, Sackellares JC. Gabapentin: pharmacokinetics, efficacy, and safety. *Clin Neuropharmacol.* 1995;18(6):469-81.
109. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49(10):661-9.
110. Ouellet D, Bockbrader HN, Wesche DL, Shapiro DY, Garofalo E. Population pharmacokinetics of gabapentin in infants and children. *Epilepsy Res.* 2001;47(3):229-41.
111. Randinitis E, Posvar E, Alvey C, Sedman A, Cook J, Bockbrader H. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2003;43(3):277.
112. Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, Lai R, Chizh BA, Brown J, et al. Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology.* 2004;101(6):1400-8.
113. Morgan L, Melvin C. Gabapentin in the Treatment of Mental Illness: The Echo Chamber of the Case Series. *Journal of Psychiatric Practice.* 2008;14:1-16.
114. Yoon MH, Bae HB, Choi JI. Antinociceptive interactions between intrathecal gabapentin and MK801 or NBQX in rat formalin test. *J Korean Med Sci.* 2005;20(2):307-12. PMID: 2808611.

115. Wong IC, Lhatoo SD. Adverse reactions to new anticonvulsant drugs. *Drug Saf.* 2000;23(1):35-56.
116. Backonja M, Beydoun A, Edwards K, Schwartz S, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama.* 1998;280(21):1831-6.
117. Wilson E, Sills G, Forrest G, Brodie M. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy research.* 1998;29(2):161-6.
118. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, Chirolì S. Gabapentin vs. Amitriptyline in Painful Diabetic Neuropathy An Open-Label Pilot Study. *Journal of pain and symptom management.* 2000;20(4):280-5.
119. Pande A, Davidson J, Jefferson J, Janney C, Katzelnick D, Weisler R, et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 1999;19(4):341-8.
120. Dworkin R, Richard L, Barbano S, Bettis R, McDermotte M, Pennella-Vaughan J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain.* 2009;142:209-17.
121. Caraceni A, Zecca E, Bonezzi C, Arcuri E, Tur R, Maltoni M, et al. Gabapentin for neuropathic cancer pain: a randomized controlled trial from the Gabapentin Cancer Pain Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(14):2909-17.
122. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Yagiz R, Pamukcu Z, Yavuz E. The analgesic effects of gabapentin in monitored anesthesia care for ear-nose-throat surgery. *Anesthesia & Analgesia.* 2004;99(2):375-8.
123. Miller A, Price G. Gabapentin toxicity in renal failure: The importance of dose adjustment. *Pain Medicine.* 2009;10(1):190-2.
124. Peng P, Wijesundera D, Li C. Use of gabapentin for perioperative pain control—a meta-analysis. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society.* 2007;12(2):85-92.
125. Piper S. Expert's Comments-Prophylaxis of postoperative nausea and vomiting: Gabapentin a new anti-emetic approach? *Journal of Postgraduate Medicine.* 2006;52(2):100-1.

126. Pandey CK, Priye S, Ambesh SP, Singh S, Singh U, Singh PK. Prophylactic gabapentin for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Postgrad Med.* 2006;52(2):97-100.
127. Guttuso T, Jr., Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet.* 2003;361(9370):1703-5.
128. Severini C, Improta G, Falconieri-Erspamer G, Salvadori S, Erspamer V. The tachykinin peptide family. *Pharmacological reviews.* 2002;54(2):285-322.
129. Lecci A, Altamura M, Capriati A, Maggi C. Tachykinin receptors and gastrointestinal motility: focus on humans. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2008;12(1):69-80.
130. Shimizu Y, Matsuyama H, Shiina T, Takewaki T, Furness J. Tachykinins and their functions in the gastrointestinal tract. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2008;65(2):295-311.
131. Tuccori M, Lombardo G, Lapi F, Vannacci A, Blandizzi C, Del Tacca M. Gabapentin-induced severe myopathy. *Ann Pharmacother.* 2007;41:1301-5.
132. Ackers R, Murray M, Besag F, Wong I. Prioritizing children's medicines for research: a pharmacoepidemiological study of antiepileptic drugs. *British journal of clinical pharmacology.* 2007;63(6):689-97.
133. Limited A. Cutaneous Drug Reaction Case Reports: From the World Literature. *American Journal of Clinical Dermatology.* 2003;4(7):511-21.
134. Iorio M, Moretti U, Colcera S, Magro L, Meneghelli I, Motola D, et al. Use and safety profile of antiepileptic drugs in Italy. *European journal of clinical pharmacology.* 2007;63(4):409-15.
135. Rowbotham D. Editorial II: Gabapentin: a new drug for postoperative pain? *British Journal of Anaesthesia.* 2006;96(2):152-5.
136. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Apfel CC. Effect of oral gabapentin on postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth.* 2006;96(2):242-6.
137. Fadaizadeh L, MSc H, Samii K. Comparison of Visual Analogue Scale and Faces Rating Scale in Measuring Acute Postoperative Pain. *Archives of Iranian Medicine.* 2009;12(1):73-5.

138. Pincus T, Bergman M, Sokka T, Roth J, Swearingen C, Yazici Y. Visual analog scales in formats other than a 10 centimeter horizontal line to assess pain and other clinical data. *Journal of Rheumatology*. 2008;35(8):1550-8.
139. DeLoach L, Higgins M, Caplan A, Stiff J. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesthesia & Analgesia*. 1998;86(1):102-6.
140. Heikkinen TJ, Haukipuro K, Koivukangas P, Sorasto A, Autio R, Sodervik H, et al. Comparison of costs between laparoscopic and open Nissen fundoplication: a prospective randomized study with a 3-month followup. *J Am Coll Surg*. 1999;188:368-76.
141. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2006;102(6):1884.
142. Gan TJ, Meyer T, Apfel CC, Chung F, Davis PJ, Eubanks S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2003;97(1):62.
143. Glass PSA, White PF. Practice guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting: past, present, and future. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;105(6):1528.
144. Habib AS, White WD, Eubanks S, Pappas TN, Gan TJ. A randomized comparison of a multimodal management strategy versus combination antiemetics for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2004;99(1):77.