

Rev. Soc. Esp. Dolor
6: 432-436; 2007

Gabapentina y Pregabalina: ¿cuál es su papel en el perioperatorio?

C. E. Restrepo-Garcés¹, H. Marrique-Valencia², L. F. Botero-Posada³

López-Millán J. M., Sánchez-Blanco C.

Gabapentin and Pregabalin: what its its role in the perioperative period?

SUMMARY

During the last years, new pharmacological families have been introduced for postoperative pain management. One of these families, are the Gabapentoids (Gabapentin and Pregabalin), which has been used for more than a decade for chronic pain conditions, but because their profile, has been accepted in the perioperative period. This review intent to summarize their mechanisms of action and it relevance for postoperative acute pain management, and also the clinical experience with these agents and the actual concerns about it use.

Key words: Gabapentin, Pregabalin ,Postoperative pain, Opioids.

RESUMEN

Durante los últimos años se han introducido nuevas fami-

lias de fármacos para el manejo de dolor postoperatorio. Una de estas familias son los Gabapentoides (gabapentina y pregabalina), los cuales han sido empleados por mas de una década en condiciones dolorosas crónicas; pero por su perfil han sido aceptados en el periodo perioperatorio. La presente revisión pretende resumir sus mecanismos de acción y los fundamentos de la misma para su uso en el manejo del dolor agudo posquirúrgico; así como la experiencia clínica con ellos y las inquietudes presentes para el uso de los mismos.

Palabras claves: Gabapentina, Pregabalina, Dolor postoperatorio, Opioides.

INTRODUCCION

Dolor es definido por la IASP (International Association for the Study of Pain), como una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con daño tisular actual o potencial, o descrita en términos de ese daño (1). Por su parte el Dolor agudo es definido como dolor de reciente aparición y probable limitada duración.

A pesar de que en los últimos años se ha incrementado la atención a la provisión de un adecuado alivio del dolor por medio de un mejor entendimiento de los mecanismos asociados al problema, y la mejoría en los diferentes servicios involucrados; la presencia de dolor agudo post-quirúrgico continúa siendo una causa importante de morbilidad perioperatoria.

Se ha calculado que hasta el 80% de los pacientes en los Estados Unidos presentan dolor agudo postoperatorio, siendo esta situación más dramática después del alta del centro hospitalario. Además, desde la perspectiva del paciente, el dolor postoperatorio se

¹ Fellowship en Medicina del Dolor, Universidad de Toronto, Sunnybrook Health Science Centre, Toronto, Canadá. Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Clínica Las Americas, Unidades de Anestesia Obstétrica y Servicio de Dolor Agudo, Medellín, Colombia.

² Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Clínica Las Americas, Director Servicio de Dolor Agudo Clínica Las Americas, Medellín, Colombia.

³ Anestesiólogo, Departamento de Anestesiología, Clínica Las Americas, Director Servicio de Neuroanestesiología, Clínica Las Americas, Coordinador Servicio de Anestesia, Instituto Neurológico de Antioquia, Medellín, Colombia.

Recibido: 16/04/2007

Aceptado: 21/04/2007

presenta como su principal preocupación después de cirugía. (2)

En países con políticas nacionales para el manejo del dolor agudo, como es el caso del Reino Unido, se continúa presentando un déficit en las facilidades para la adecuada prestación del servicio (3); solamente el 5% de los servicios tiene capacidad de brindar atención 24 horas, 86% de ellos solo brindan atención de lunes a viernes y después de estas horas, la atención es brindada en un 68% solamente por el anestesiólogo de turno. Entre nosotros estas cifras son aún más dramáticas.

Las consecuencias de un manejo inadecuado del dolor en el perioperatorio van desde las fisiológicas, pasando por las psicológicas y por las administrativas en los servicios de salud (retardo en el egreso, reingreso no previsto); pero cada vez se presta más atención a la progresión de dolor agudo a dolor crónico, fenómeno que se presenta, por lo menos entre un 10% y un 50% de las cirugías; siendo más relevante en cirugía de tórax, mama, herniorrafia inguinal y amputaciones de miembros (4, 5). Se ha correlacionado la severidad del dolor agudo post-operatorio y el riesgo de desarrollar un estado doloroso crónico.

La provisión entonces de un adecuado alivio del dolor postoperatorio debe seguir siendo una prioridad en nuestro plan anestésico diario. Durante el mes de Julio de 2006 la ASRA (American Society of Regional Anesthesia) publica en una separata especial, el análisis crítico de la práctica del manejo de dolor agudo posquirúrgico, destacando en uno de sus enunciados, la práctica de analgesia multimodal, como estrategia para mejorar el control del dolor postoperatorio y disminuir la presencia de efectos adversos de una terapia en particular (6).

El término analgesia multimodal refleja la presencia de dos o más modalidades analgésicas; estas terapias involucran antiinflamatorios no esteroides, opioides, acetaminofén, bloqueos neuroaxiales / periféricos y anticonvulsivantes.

Aunque utilizadas desde hace más de una década para el manejo de diversas condiciones dolorosas crónicas, neuropáticas en naturaleza (7), los gabapentoides (gabapentina y pregabalina) forman parte de esas nuevas familias de fármacos que se han unido en los últimos años a las clásicas terapias perioperatorias, brindando al clínico una herramienta más desde el punto de analgesia multimodal.

La presente revisión pretende brindar una perspectiva de las bases farmacológicas para el empleo de estas sustancias en el perioperatorio y la experiencias clínica con las mismas.

MECANISMO DE ACCION Y FUNDAMENTOS PARA SU USO

El compuesto gabapentina, fue aprobado inicialmente como antiespasmódico por su similitud estructural con el baclofen, pero con pocos resultados; pasando luego a ser parte de los anticonvulsivantes de nueva generación y por último un nuevo analgésico. La pregabalina puede ser considerada como un sucesor de la gabapentina al menos en términos de su perfil terapéutico.

Estructuralmente son vistos como análogos del neurotransmisor GABA (ácido gaba amino butírico) mimificando sus efectos, pero es interesante que ni la gabapentina ni la pregabalina se unen a los receptores GABAA o al GABAB; además los efectos antinociceptivos en modelos de dolor neuropático no son revertidos con la administración de antagonistas de los receptores GABAA / GABAB.

El mecanismo de acción más aceptado hasta el momento es la interacción con sub-unidades de los canales de calcio α -2- δ . Esta subunidad expresa 4 isoformas, y de esas isoformas la 1 y la 2, expresan alta afinidad por el gabapentina y la pregabalina, las otras dos formas no; pero la pregabalina tiende a tener hasta 6 veces más afinidad por el ligando específico.

Los mecanismos desencadenados son básicamente la reducción de en la liberación de neurotransmisores resultando en una disminución de la hiperexcitabilidad neuronal. Estas acciones son llevadas a cabo de manera presináptica y por eso la disminución en el influjo de calcio a este nivel, reduce la presencia de glutamato, sustancia P y norepinefrina en la sinapsis (8, 9).

Otras posibles interacciones reportadas incluyen interacciones con el sistema de transporte del L-aminoácido, la hiperpolarización de los canales de potasio y inhibición del receptor tipo AMPA, principalmente a nivel espinal, aunque esta interacción ha sido cuestionada recientemente (10, 11).

Ambos gabapentoides son absorbidos a nivel del intestino delgado. En este punto se genera otra de las diferencias primordiales de los medicamentos. La absorción de gabapentina se puede saturar, su biodisponibilidad varía inversamente con la dosis; dosis de 300 mg tienen una biodisponibilidad de aproximadamente 60% mientras que por ejemplo dosis de 600 mg, su biodisponibilidad es disminuida a 45%. La pregabalina por su parte experimenta una farmacocinética lineal y por tanto no se altera su absorción con el incremento de la dosis, en este sentido su biodisponibilidad puede llegar a ser superior al 90% en individuos sanos (12, 13).

Las interacciones medicamentosas de ambos fármacos son mínimas y solo se destaca la disminución en la depuración cuando son empleados fármacos anti-2 y una disminución en la absorción cuando son utilizados simultáneamente antiácidos orales.

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

Ninguno de los dos es apreciablemente metabolizado y por eso más del 90% de los mismos es excretado sin cambios en la orina, pero por esto mismo se presenta una disminución en la eliminación de manera lineal con la caída en la depuración de creatinina, siendo mucho mayor cuando se alcanzan valores inferiores a 60 ml/min. La hemodiálisis remueve la gabapentina y la pregabalina, por eso los pacientes deben recibir un suplemento de dosis del agente para así alcanzar los niveles plasmáticos previos.

EXPERIENCIA CLINICA

Las capacidades antinociceptivas de los gabapentoides fueron reconocidas en la mitad de la década de los 90; casi 10 años después de que ellos fueron aprobados para su empleo en epilepsia. No existe unanimidad respecto al empleo de estos agentes en todos los países, especialmente por fuera del manejo como anticonvulsivantes, trastorno de ansiedad generalizada y manejo de dolor crónico de tipo neuropático, ya sea neuropatía diabética periférica o neuralgia post-herpética.

Por tanto los empleos por fuera de estas categorías podrían ser considerados "off-label", pero se ha aceptado como regular, su empleo en otras condiciones, como lo son el dolor neuropático de origen central (p ej. dolor central secundario a lesión de medula espinal) y como parte de analgesia multimodal en el perioperatorio.

Se han publicado a la fecha estudios prospectivos aleatorizados controlados, empleando gabapentina o pregabalina en múltiples escenarios clínicos de forma pre-operatoria, post-operatoria, de forma aislada o en conjunción con otros agentes.

Dosis de gabapentina de 1200 mg vía oral en mastectomía y en tiroidectomía, administrados 1 y 2 h preoperatoriamente, se han asociado a disminución en las puntuaciones de dolor postoperatorio y en el consumo total de opioides (13, 14). Esta disminución en el consumo de morfina conduce a una disminución en los efectos secundarios relacionados con el uso de opioides en el postoperatorio (15). De igual manera

su efecto analgésico puede ser visto semejante al evocado por COX-2 como el rofecoxib administrado de manera preoperatorio (16).

El número de ensayos clínicos a la fecha prospectivos aleatorizados publicados en revistas indexadas, que evalúen el papel de la pregabalina en el escenario de dolor postoperatorio es muy limitado, pero los resultados encontrados son prometedores en términos de alivio del dolor, consumo de opioides y efectos secundarios al uso de estos (17, 18). La dosis empleada en los mencionados estudios osciló entre 50 y 300 mg.

Dos ítems merecen mención específica:

1. Los efectos antinociceptivos de ambos fármacos se ven potenciados de manera sinérgica cuando son administrados de forma simultánea agentes analgésicos que operan por diferentes vías, como lo son fármacos tipo inhibidores de la COX-2, rofecoxib y celecoxib, respectivamente. (16) (18).
2. El dolor generado por el movimiento (evoked-pain) no es modulado de manera adecuada por opioides, solo por técnicas neuroaxiales o periféricas, pero no todos los pacientes son candidatos para este tipos de aproximaciones por múltiples razones. El dolor dinámico se ha relacionado directamente con complicaciones postoperatorias como lo son la presencia de atelectasias, y además su manejo es fundamental para poder comenzar una rehabilitación postoperatoria temprana. Los gabapentoides han demostrado ser eficaces en este aspecto. Por ejemplo, en Cirugía de Rodilla de tipo ligamento cruzado anterior el empleo de gabapentina ha generado una más rápida movilización, tanto de manera pasiva como activa (19).

Los gabapentoides no solo han sido efectivos al ser utilizados con analgésicos sistémicos; también producen resultados similares al ser combinados con técnicas Neuroaxiales. La administración oral de gabapentina, produce una disminución en los requerimientos de analgesia epidural controlada por el paciente en cirugía de miembro inferior (20).

Los meta-análisis publicados hasta Diciembre 2006, involucrando la administración de gabapentoides y su efecto en el alivio del dolor postoperatorio; son consistentes entre si.

Se concluye en ellos que la administración perioperatoria de gabapentoides se asocia a menores pun-

tajes de dolor postoperatorio, menor consumo de opioides y por ende menor incidencia de efectos secundarios asociados al consumo de los mismos (21-23). Aunque ambos fármacos son bien tolerados en términos generales, se describen como principal efecto secundario, la presencia de sedación y somnolencia en el perioperatorio. Mientras más rápido sea la titulación del fármaco de manera más intensa, se pueden llegar a presentar estos efectos secundarios. También se describen como efectos secundarios la presencia de ataxia, fatiga y vértigo (12).

A pesar de lo anterior, los gabapentoides han demostrado su seguridad en casos en los cuales se ha presentado una ingesta masiva de los mismos sin presentarse mortalidad o secuelas (24, 25).

Existen una serie de inquietudes acerca del manejo de estos fármacos, las cuáles pueden ser enumeradas de la siguiente forma:

1. ¿Existe una dosis óptima de gabapentoides en el preoperatorio? Solo existe un estudio de dosis-respuesta. Examinando las diferentes respuestas a 300, 600, 900 y 1200 mg respectivamente, dadas previas a discectomía lumbar. 600 mg fue encontrada como la dosis óptima; dosis mayores se asociaron a más efectos secundarios sin generar más beneficio (26). Se están llevando a cabo un estudio para determinar la dosis óptima de pregabalina en cirugía de rodilla en el Sunnybrook Health Science Centre, el cual no se ha concluido al momento de esta publicación.
2. ¿Cuándo deben ser administrados? Esta inquietud solo ha sido respuesta en un trabajo, el cuál evaluó la administración de gabapentina pre y post-incisional. Aunque se apreció una clara tendencia a la disminución en el consumo de opioides en el grupo pre-incisional, esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa (27). Pero teniendo en cuenta la facilidad y el beneficio potencial de su uso previo a la cirugía, es nuestra práctica administrarlo 1-2 h. preoperatoriamente.
3. ¿Durante cuánto tiempo debe ser administrado? No existen suficientes datos para responder esta pregunta. De manera arbitraria se emplea por un periodo de 72 horas hasta una semana.

En el momento, en centros como el Sunnybrook Health Science Centre, empleamos gabapentina y pregabalina, como parte del manejo multimodal periop-

operatorio, en conjunto con paracetamol, anti inflamatorios no esteroides (siempre y cuando no estén contraindicados), y opioides / técnicas neuroaxiales / bloqueos periféricos continuos.

CONCLUSIONES

Los gabapentoides (gabapentina y pregabalina) nos ofrecen una nueva herramienta para el alivio del dolor post-operatorio, aliviando el dolor post-operatorio, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios; por tanto encajan dentro del concepto de analgesia multimodal y los beneficios relacionados con esta. El empleo de los mismos no debe ser una medida extraña, sino por lo contrario, ser parte del armamentario diario en el manejo del dolor agudo post-quirúrgico.

CORRESPONDENCIA

Carlos Eduardo Restrepo Garces, MD
Department of Anaesthesia,
Sunnybrook Health Science Centre,
2075 Bayview Avenue,
Toronto, Ontario,
M4N 3M5,
Canadá.

Email: carlos.restrepogarces@utoronto.ca

Financiación: Ninguna

Conflictos de interes: No declarados

BIBLIOGRAFIA

1. Acute pain management: Scientific Evidence. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Second Edition. 2005.
2. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: Results from a National Survey Suggest Postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003; 97: 537-540.
3. Powell AE, Davies HTO, Bannister J, Macrae WA. Rhetoric and reality of acute pain services in the UK: a National postal questionnaire survey. *Br J Anaesth.* 2005; 92: 5: 689-693.
4. Joshi GP, Ogounnaike BO. Consequences of Inadequate Postoperative Pain Relief and Chronic Persistent Postoperative Pain. *Anesthesiology Clin N Am.* 2005; 23: 21-36.
5. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgi-

- cal pain: risks factors and prevention. *Lancet*. 2006; 367: 1618-1625.
6. Rathmell JP, Wu CL, Sinatra RS, Ballantyne JC, Ginsberg B et al. Acute Post-surgical pain management: A Critical Appraisal of current practice. *Reg Anesth Pain Med*. 2006; 31: 1-42.
 7. Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hanson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurology*. 2006; 13: 1153-1169.
 8. Markman JD, Dworkin RH. Ion channel targets and treatment efficacy in neuropathic pain. *The J of Pain*. 2006; 7: 15: S 38-47.
 9. Gilron I, Flatters SJL. Gabapentin and pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A review of laboratory and clinical evidence. *Pain Res Manage*. 2006; 11: 16A-29A.
 10. Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive effects of Gabapentin. *J Pharmacol Sci*. 2006; 100: 471-476.
 11. Sills GJ. Mechanisms of action of Gabapentin and Pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 108-113.
 12. Rose MA, Kam PCA. Gabapentin: Pharmacology and its use in pain management. *Anaesthesia*. 2002. 57: 451-462.
 13. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A Randomized Study of the effects of single-dose Gabapentin versus placebo on postoperative pain and Morphine consumption after mastectomy *Anesthesiology*. 2002; 97: 560-564.
 14. Al-Mujadi H, A-Refai AR, Katarov MG, Dehrab NA, Batra YK, Al-Qattan AR. Preemptive Gabapentin reduces postoperative pain and opioid demand after thyroid surgery. *Can J Anaesth*. 2006; 53: 3: 268-273.
 15. Turan A, Karamanlioglu B, Memis D, Hamamcioglu MK, Tukenmenz B, Pamukcu Z, Kurt I. Analgesic effects of Gabapentin after spinal surgery *Anesthesiology*. 2004; 100: 4: 935-938.
 16. Turan A, White PF, Karamanlioglu B, Memis D et al. Gabapentin: an alternative to the cyclooxygenase-2 Inhibitors for perioperative pain management. *Anesth Analg*. 2006; 102: 175-181.
 17. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murray G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain*. 2001; 5: 2: 119-124.
 18. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. *Anesth Analg*. The analgesic efficacy of Celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. 2006; 103: 1271-1277.
 19. Menigaux C, Adam F, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Preoperative Gabapentin decreases anxiety and improves early functional recovery after Knee surgery. *Anesth Analg*. 2005; 100: 1394-1399.
 20. Turan A, Kaya G, Karamanlioglu B, Pamukcu Z, Apfel CC. Effect of Oral Gabapentin on epidural analgesia. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 242-246.
 21. Ho KY, Gan TJ, Habib AS. Gabapentin and Postoperative pain-a systematic review of randomized controlled trials. *Pain*. 2006; 126: 91-101.
 22. Seib RK, Paul JE. Preoperative Gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Can J Anesth*. 2006; 53: 5: 461-469.
 23. Hurley RW, Cohen SP, Williams KA, Rowlingson AJ, Wu CL. The analgesics effects of perioperative Gabapentin on Postoperative Pain: A Meta-Analysis. *Reg Anesth and Pain Med*. 2006; 31: 237-247.
 24. Fisher JH, Barr AN, Rogers SL, Fisher PA, Trudol VL. Lack of serious toxicity following Gabapentin overdose. *Neurology*. 1994; 44: 982-983.
 25. Verma A, St Clair EW, Radtke RA. A case of sustained massive Gabapentin overdose without serious side effects. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1999; 21: 615-617.
 26. Pandey CK, Napkar DV, Giri PJ, Raza M, Behari S, et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of Gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy. *J of Neurosurg Anesth*. 2005; 17: 65-68.
 27. Pandey CK, Shyngal V, Kumar M, Lakra A, Ranjan R et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Can J Anesth*. 2005; 52: 8: 827-831.