

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL GENERAL DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**GABAPENTINA VS FENTANILO PARA ATENUAR LA RESPUESTA  
HEMODINÁMICA EN LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN CIRUGÍAS  
ELECTIVAS.**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en  
Anestesiología

Albana Thalía Gámez Guilarte

Aldo Saad Diab

Tutor: Silvana Victoria Duperret Karduss

Caracas, enero de 2019

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)


FECHA: 7 de diciembre de 2018.


**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRÓNICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Nosotros, **GÁMEZ GUILARTE ALBANA THALÍA C.I: 18.245.837** y **SAAD DIAB ALDO C.I: 19.465.869**, autores del trabajo, **“GABAPENTINA VS FENTANILO PARA ATENUAR LA RESPUESTA HEMODINÁMICA EN LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN CIRUGÍAS ELECTIVAS.”** Presentado para optar: al Título de Especialista en Anestesiología, autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

<input checked="" type="checkbox"/>	Si autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo después de 1 año
<input type="checkbox"/>	No autorizo
<input type="checkbox"/>	Autorizo a difundir solo algunas partes del trabajo
Indique:	

Firma(s) autor (es)

  
C.I. N° 18.245.837  
e-mail: albanatgy@gmail.com

  
C.I. N° 19465869  
e-mail: aldosaad23@gmail.com

**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

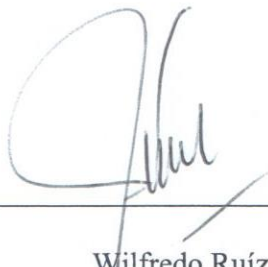


---

Silvana Duperret

Especialista en anestesiología

Tutor



---

Wilfredo Ruíz

Especialista en anestesiología

Director del Programa de Especialización



---

Yohana Camacho

Especialista en anestesiología

Coordinador académico del Programa de Especialización

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MÉTODOS .....	25
RESULTADOS.....	28
DISCUSIÓN .....	32
REFERENCIAS.....	38
ANEXOS.....	45

*Gabapentina vs fentanilo para atenuar de la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal en cirugías electivas.*

**Albana Gámez.** CI. 18.245.837. Sexo: Femenino. E-mail: [albanatgg@gmail.com](mailto:albanatgg@gmail.com) Telef: 0414-2749520. Dirección: Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Anestesiología.

**Aldo Saad Diab.** CI. 19.465.869. Sexo: Masculino, E-mail: [aldosaad23@gmail.com](mailto:aldosaad23@gmail.com) Telef: 0414-1065389. Dirección: Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Anestesiología.

**Tutor: Silvana Duperret.** CI. 13.337.955 Sexo: Femenino, E-mail: [sduperretk@msn.com](mailto:sduperretk@msn.com) Telef: 0412-2849050. Dirección: Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño. Especialización en Anestesiología.

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la eficacia de gabapentina VO vs fentanilo VEV para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal en cirugías electivas. **Métodos:** Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado. Incluyó 60 pacientes adultos. Divididos en 2 grupos, Grupo G: 1200mg de gabapentina VO 2 horas previas a la inducción anestésica y Grupo F: 2,5µ/kg de fentanilo VEV durante la inducción. Registramos la FC, PAS, PAD y PAM basal, después de la inducción, posterior a la intubación y a los 1, 3 y 5 minutos. En UCPA evaluamos la escala de sedación de Ramsay, el dolor postoperatorio y la incidencia NVPO. **Resultados:** FC postintubación en grupo G: 90lpm(DE 8) y en el grupo F: 71lpm(DE 9) representando un aumento 23,3% en grupo G y una reducción -11,3% en el grupo F (p=0,001). PAM postintubación: 101 mmHg (DE 10)(Grupo G) y 85 mmHg(DE 9)(Grupo F) (p= 0,001). Nivel de sedación según Ramsay al ingreso a UCPA, grupo G: dieciocho sujetos: 3(60%), seis: 4(20%), cinco: 2(16,7%) y uno: 1(3,3%), mientras grupo F: trece: 2(43,3%), siete: 1(23,3%), siete: 3 (23,3%) y tres: 4(10%) (p= 0,003). El Grupo G presentó menores puntuaciones de dolor durante las primeras 2 horas en UCPA. Transcurrida la primera hora, el Grupo F presentó mayores puntuaciones en la escala de impacto de NVPO. **Conclusión:** 1200mg de gabapentina VO 2 horas previas a la cirugía no presentó mayor eficacia para atenuar la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal cuando se comparó con 2,5 µ/kg de fentanilo VEV durante la inducción.

**Palabras clave:** gabapentina, fentanilo, laringoscopia, respuesta presora

## ABSTRACT

*Gabapentin vs fentanyl to attenuate the hemodynamic response to orotracheal intubation in elective surgeries.*

**Objective:** Evaluate the efficacy of gabapentin VO vs fentanyl VEV for the attenuation of the hemodynamic response to orotracheal intubation in elective surgeries. **Methods:** Prospective, randomized and controlled study. It included 60 adult patients. Divided into 2 groups, Group G: gabapentin 1200mg VO 2 hours prior to anesthetic induction and Group F: 2,5µ / kg fentanyl VEV during induction. We record HR, SAP, DAP and MAP; basal, after induction, after orotracheal intubation, and at 1, 3 and 5 minutes. At PACU we evaluated the Ramsay sedation scale, postoperative pain and PONV incidence. **Results:** HR postintubation in group G: 90bpm (SD 8) and in group F: 71bpm (SD 9) representing an increase of 23.3% in group G and a reduction -11.3% in group F (p = 0.001). MAP postintubation: 101 mmHg (SD 10) (Group G) and 85 mmHg (SD 9) (Group F) (p = 0.001). Level of sedation according to Ramsay on admission to PACU, group G: eighteen subjects: 3 (60%), six: 4 (20%), five: 2 (16.7%) and one: 1 (3.3%), while group F: thirteen: 2 (43.3%), seven: 1 (23.3%), seven: 3 (23.3%) and three: 4 (10%) (p = 0.003). Group G had lower pain scores during the first 2 hours in PACU. After the first hour, Group F had higher scores on the PONV impact scale. **Conclusion:** 1200mg gabapentin VO 2 hours prior to surgery were not more effective in attenuating the hemodynamic response to orotracheal intubation when compared with 2.5 µg / kg of fentanyl VEV during induction.

**Key word:** gabapentin, fentanyl, laryngoscopy, hemodynamic response

## **INTRODUCCIÓN**

Conocer y mitigar los efectos adversos de la anestesia en la vía aérea constituye uno de los pilares fundamentales para el anesthesiólogo. Es por tal motivo que la enseñanza y la práctica diaria de la anestesiología, se vale de numerosas técnicas y estrategias para garantizar y mantener la permeabilidad de la misma y así asegurar una adecuada ventilación y oxigenación al paciente. <sup>(1)</sup>

El manejo exitoso de las vías respiratorias requiere una gama de conocimientos y habilidades, entre ellas la laringoscopia directa y la intubación orotraqueal, que se ha posicionado como el procedimiento estándar oro para mantener permeable la vía aérea y que se practica ampliamente a nivel mundial. Sin embargo no es una práctica inocua, y requiere además de una curva de aprendizaje para adquirir las destrezas necesarias para realizarlo, tomar en consideración que podría desencadenar una serie cambios cardiovasculares que afectarían a cierta población de pacientes con efectos deletéreos de importancia. <sup>(1-4)</sup>

Esto ha motivado la búsqueda de tácticas para disminuir el estrés hemodinámico causado por la laringoscopia y la intubación orotraqueal, entre ellos destaca el uso de fármacos como los opioides, ejemplo de estos es el fentanilo que ha demostrado ser una droga de cabecera para evitar dichos efectos adversos. No obstante, se buscan otras estrategias que acarreen beneficios adicionales para el paciente; estudios han demostrado que el uso de gabapentina un anticonvulsivamente análogo estructural del GABA, percibe un perfil favorable en la reducción del estímulo nociceptivo a la laringoscopia e intubación. <sup>(5-7)</sup>

Por lo que se propone en el presente trabajo evaluar la eficacia de 1200 mg de gabapentina vía oral 2 horas previas a la inducción anestésica para atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal en comparación a 2,5µg/kg de fentanilo vía endovenosa en cirugías electivas.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

El ejercicio de la práctica anestésica requiere de forma rutinaria el uso de drogas a las que se les atribuyen efectos adversos importantes en el sistema respiratorio tales como: la pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea, la hipoventilación y la apnea, entre otros. Los cuales deben ser tomados en consideración antes de realizar cualquier acto anestésico. <sup>(1)</sup>

De lo anteriormente expuesto, para el anestesiólogo asegurar la permeabilidad de la vía aérea representa un pilar fundamental, por lo que en gran medida el conocimiento para el abordaje, manejo, protección y mantenimiento es la principal habilidad que todo profesional debe adquirir para ejercer dicha práctica. <sup>(1)</sup>

Son diversos los dispositivos y técnicas que se describen para asegurar la vía aérea; siendo la intubación endotraqueal el estándar oro a nivel mundial, ya que consiente en la inserción de un tubo directamente en la tráquea, proveyendo así, máxima protección para la aspiración gástrica, permitiendo el uso de relajantes neuromusculares, la ventilación mecánica, incluso con presión positiva continua de ser necesario. <sup>(1)</sup>

Para lograr la intubación endotraqueal, los avances logrados desde 1855 cuando por primera vez se describió en el trabajo de *García et al*, la visualización de las cuerdas vocales a través de un espejo son exponenciales. Desde principios del siglo 20, a partir de las investigaciones *Chevealier et al*. y los trabajos de *Magill* y *Rowbothan* durante la primera guerra mundial en cirugía reconstructiva, permitieron consolidar la visualización de las cuerdas vocales y la intubación endotraqueal como una herramienta esencial para el anestesiólogo, lo que también propicio un avance fundamental en la práctica quirúrgica. <sup>(2)</sup>

Son variados los métodos que actualmente permiten la visualización de las cuerdas vocales; no obstante, el más utilizado tanto en la práctica anestésica como en cuidados críticos y en áreas de emergencia es la laringoscopia directa, la cual consiste en la visualización vertical de la hendidura glótica mediante el uso de un laringoscopio para el posterior paso del tubo endotraqueal a través de la misma. <sup>(1)</sup>

Alrededor de 21 millones de laringoscopias son realizadas en Estados Unidos anualmente según reportes de *Anesthesiology News* para el año 2014; lo que convierte a este procedimiento en uno de los más ejecutados en la práctica médica y sobre todo en el campo de la anestesiología y medicina crítica. <sup>(3)</sup>

Sin embargo a pesar de ser un técnica ampliamente difundida, no carece de efectos adversos per se, los cuales deben ser tomados en consideración cada vez que se realice y así, tomar las precauciones necesarias para evitarlos. Entre estos, destaca la liberación de catecolaminas en respuesta al estímulo nociceptivo generado por la laringoscopia y la intubación orotraqueal,

que se traduce en un aumento de la frecuencia cardíaca e hipertensión, descrita por primera vez en 1951 por *King et al.* y desde entonces un tema de estudio importante para el anestesiólogo.<sup>(4)</sup>

Usualmente ésta respuesta es auto limitada, de corta duración y no deja secuelas importantes. Pero en ciertos pacientes, como aquellos con patologías coronarias, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares, ancianos, esta liberación de catecolaminas, puede desatar importantes eventos adversos como infarto de miocardio, arritmias mortales, hemorragia intracraneal entre otros.<sup>(1)</sup>

Se han descrito e incorporado numerosas técnicas y fármacos en la práctica anestésica de rutina, con el fin de minimizar los efectos que puede acarrear sobre todo en poblaciones susceptibles. Entre los fármacos más utilizados destacan los opioides (fentanilo, remifentanilo) betabloqueantes (esmolol),  $\alpha$ -2 agonistas (clonidina y dexmedetomidina). Los cuales, pese a tener buena respuesta, pueden acarrear efectos adversos que restringirían su uso en ciertas poblaciones, así como la disponibilidad de los mismos en centros hospitalarios de menos recursos.<sup>(5)</sup>

Por lo que se buscan métodos alternativos que sean más seguros y accesibles, que además traigan beneficios adicionales durante el trans y postoperatorio para el paciente aunado a disminuir la respuesta presora a la laringoscopia; siendo un tema de estudio ampliamente debatible dentro de la práctica anestésica.

Desde que *Memis et al.* describieron por primera vez que 800mg de gabapentina un anticonvulsivante análogo estructural del GABA, producía una reducción en el estímulo nociceptivo a la laringoscopia e intubación, se estableció todo un marco de investigación en el área. Donde se ha propuesto demostrar que, a su vez pudiera traer beneficios adicionales, como mayor estabilidad hemodinámica en el transoperatorio y un mejor manejo del dolor postoperatorio.<sup>(6)</sup> Sin embargo en una de las revisiones más amplias, realizada por *Doleman et al.* refieren que la gabapentina se asoció con una mayor atenuación de la FC en comparación con grupo control y a dosis más altas evidenciaron que producen menor aumento de la frecuencia cardíaca en comparación con el control.<sup>(7)</sup>

Por lo que surge la interrogante: ¿Cuál será la eficacia de 1200 mg de gabapentina vía oral 2 horas previas a la inducción anestésica para atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación orotraqueal en comparación a 2,5µg/kg de fentanilo vía endovenosa en cirugías electivas?

### **Justificación e importancia**

Dada la incidencia reportada en la literatura mundial de complicaciones relacionadas a la instrumentación de la vía aérea en anestesia general, toma relevancia la prevención y atenuación de estas respuestas en aquellos pacientes sometidos a procedimientos mayores de cirugía. Si bien pacientes jóvenes y sin comórbidos pueden tolerar las alteraciones hemodinámicas que se producen durante la laringoscopia e intubación traqueal, actualmente el aumento de la edad de la población y la probabilidad de que los pacientes estén en tratamiento con alguna medicación por patologías de base y por lo tanto precisen alguna intervención, es elevada. <sup>(8,9)</sup>

El presente estudio se realizó en base a la necesidad de tener un mayor control en el manejo de las constantes hemodinámicas en los pacientes sometidos a anestesia general con intubación orotraqueal, que en poblaciones especiales pudieran desencadenar eventos vasculares cerebrales e isquemia miocárdica. <sup>(8,9)</sup>

Se evaluó la eficacia de la gabapentina y el fentanilo para atenuar la respuesta hemodinámica, ya que en diversos estudios comparativos y con múltiples variables se ha demostrado incluso el potencial ahorrador de opioides de los neuromoduladores, por lo que representaría incluso una ventaja debido a los extensos efectos adversos de los mismos.

Los opioides como el fentanilo tienen un costo mayor en comparación con la gabapentina, por tal motivo se evaluó si este medicamento pudiera utilizarse en una población de pacientes ASA I-II sometida anestesia general en lugar de fentanilo. En el Hospital Dr. “Miguel Pérez Carreño” no existe un protocolo para la atenuación de la respuesta a la laringoscopia, por lo que consideramos necesario medir e investigar los efectos sobre la respuesta hemodinámica con dosis de premedicación de gabapentina vía oral y fentanilo durante la inducción vía endovenosa, en dichos pacientes en esta unidad hospitalaria.

Además, no existen a nivel institucional ni nacional estudios que se refieran al uso de gabapentina para la protección hemodinámica de la laringoscopia, ni que dosis es más eficaz en referencias internacionales para lograr este objetivo. Por lo que surge el interés de ser pioneros nacionales en esta investigación y así tomar una decisión basada en esta experiencia, que avale o no la incorporación de nuevos fármacos para atenuar este deletéreo estímulo en la práctica anestésica y ser referencia institucional y nacional de los resultados obtenidos; con la posibilidad de brindar de esa forma una nueva opción terapéutica sustentada científicamente y que garantice del mismo modo una evolución satisfactoria, generando confianza en cada uno de los pacientes sometidos a cirugía electiva.

### **Antecedentes**

*Memis et al.* <sup>(6)</sup> fueron los primeros en valorar el efecto de la gabapentina en la reducción de la respuesta cardiovascular a la laringoscopia y la intubación endotraqueal en su estudio realizado en el año 2006, en la Universidad de Trakya Turquía; en el cual, evaluaron en 90 pacientes divididos en 3 grupos con 30 pacientes cada uno, si 400mg de gabapentina o 800mg eran efectivos para la atenuación de la respuesta presora, en comparación con un grupo control una hora previo a cirugía electiva. <sup>(6)</sup>

En donde, tomaron en cuenta las variaciones de la frecuencia cardíaca y la presión arterial media, basal, a los 1, 3, 5, 10 y 15 minutos posteriores a la intubación endotraqueal. Así mismo registraron la ocurrencia de efectos adversos tales como: náuseas, mareos, somnolencia y depresión respiratoria durante la hora previa al acto quirúrgico. <sup>(6)</sup>

Los resultados de esta investigación arrojaron mayores cifras tensionales y de frecuencia cardíaca, en el grupo placebo y en los que recibieron 400mg de gabapentina en relación con los que recibieron 800mg, resultados estadísticamente significativos los primeros 10 minutos y no encontraron efectos adversos en ninguno de los grupos. <sup>(6)</sup>

Finalmente los autores concluyeron, que la gabapentina a dosis de 800mg 1 hora antes de la cirugía puede atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y la intubación orotraqueal en los primeros 10 minutos; siendo un método práctico, simple y así marcando las bases para estudios posteriores. <sup>(6)</sup>

En relación a esto, en un artículo de revisión publicado por *Kong V et al.* <sup>(10)</sup> en el año 2007 en la *British Journal of Anesthesia* se demostró que la gabapentina no sólo tiene propiedades anticonvulsivantes, sino que también se le atribuyen beneficios en el tratamiento del dolor neuropático, síndromes dolorosos complejos y para prevención del dolor crónico; además de producir menor náuseas y vómitos postoperatorios y disminuir la respuesta presora de la laringoscopia. <sup>(10)</sup>

En dicha revisión se tomaron en cuenta dos estudios controlados donde se usaron 1600mg divididos en 4 dosis, y otro en el que se compararon 400 y 800mg 1h previa a la cirugía respectivamente; ambos estudios demostraron una disminución en presión arterial sistólica y diastólica los primeros 10 minutos seguidos a la intubación en comparación con un grupo placebo. <sup>(10)</sup>

Marcando bases para estudios posteriores como el de *Ali A et al.* <sup>(11)</sup> quienes diseñaron un estudio sobre la eficacia de la gabapentina oral en la atenuación de la respuesta neuroendocrina a la laringoscopia y la intubación endotraqueal, el cual fue realizado en el año 2009 en el Hospital Kasr El-Aini Egipto que contó con 51 pacientes ASA I que fueron ubicados en dos grupos: uno que recibió placebo y uno 1200mg de gabapentina 2 horas previo a la cirugía. <sup>(11)</sup>

Se evaluaron los cambios en la presión arterial media y la frecuencia cardíaca antes y después de la inducción, así como a los 1, 2, 3, 4,5 y 10 minutos seguidos de la intubación, además de las concentraciones plasmáticas de catecolaminas antes y después de la inducción y a los 1 y 5 minutos después de la intubación. <sup>(11)</sup>

Todos los pacientes fueron inducidos de la misma forma con 2mg/kg propofol y 0,08mg/kg de bromuro de vecuronio y el mantenimiento se llevó a cabo con sevoflurano al 2% en una mezcla de (50% N<sub>2</sub>O en O<sub>2</sub>). Arrojando como resultados que el grupo placebo hubo un aumento mayor de la presión arterial media, frecuencia cardíaca y niveles de catecolaminas en comparación con el basal y el grupo con gabapentina durante la laringoscopia y la intubación orotraqueal. <sup>(11)</sup>

Sin embargo sus resultados no fueron favorables en cuanto a la supresión del ascenso de los niveles de catecolaminas. Por lo que los autores concluyeron que: 1200mg de gabapentina 2

horas previas a la inducción anestésica atenúa la respuesta presora a la laringoscopia e intubación orotraqueal, no obstante este efecto no es causado por una inhibición de la respuesta catecolaminérgica. <sup>(11)</sup>

Posteriormente *Ifitkhar T et al.* <sup>(12)</sup> realizaron una investigación en el año 2011 en el Hospital General de Lahore en Pakistán, en donde evaluaron en 60 pacientes ASA I –II para cirugías electivas, el uso de 800mg de gabapentina oral en 30 pacientes 1 hora previo a la cirugía en comparación con 30 pacientes en un grupo placebo para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y la intubación orotraqueal.

Para esto recolectaron las variaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica, diastólica y media, justo después de la intubación y a los 1, 2, 3, 4, 5, 10 y 15 minutos después de la misma. Obteniendo como resultado, menor frecuencia cardíaca en el grupo con gabapentina; sin embargo, diferencias estadísticamente significativas sólo a los 10 y 15 minutos tras la intubación. <sup>(12)</sup>

Así mismo en cuanto a las cifras de presión arterial, fueron menores en el grupo con gabapentina, con diferencias estadísticamente significativas a los 1, 2, 10 y 15 minutos después de la intubación en la presión arterial sistólica, a los 3 minutos en la presión arterial diastólica, y a los 2, 10 y 15 minutos en la presión arterial media. <sup>(12)</sup>

Bajo la base de estos resultados, los autores concluyeron que la gabapentina atenúa la respuesta presora a la laringoscopia e intubación orotraqueal, pero sólo fue estadísticamente significativo en unos intervalos de tiempo específicos, por lo que sugirieron estudios posteriores, para evaluar la dosis óptima con y sin adyuvantes. <sup>(12)</sup>

*Geeta B et al.* <sup>(5)</sup> en su investigación realizada en el año 2012 en el departamento de anestesiología en Haldwani India, evaluaron el efecto de 900mg de Gabapentina 2 horas antes de la cirugía en comparación con un grupo placebo, en la atenuación de la respuesta presora a la laringoscopia y la intubación orotraqueal en 40 pacientes ASA I entre 16 y 60 años, divididos en dos grupos respectivamente.

Para esto, tomaron en cuenta la variación de la presión arterial sistólica, diastólica y la frecuencia cardíaca un minuto antes y después de la inducción, así como tras haber realizado

la intubación orotraqueal a los 0, 1, 3,5 y 10 minutos. De igual forma registraron el nivel de sedación a las 0, 1, 6, 11 y 24 horas y otros efectos adversos presentados. <sup>(5)</sup>

Los resultados de esta investigación arrojaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la variación de la presión arterial diastólica, a los 0 y 5 minutos tras la intubación orotraqueal presentando menores cifras el grupo que recibió gabapentina, al igual que en la frecuencia cardíaca, la cual fue menor en dicho grupo a los 0, 1, 3, 5 y 10 minutos tras la intubación. Así mismo la escala de sedación fue mayor en el grupo con gabapentina durante las primeras 6 horas del postoperatorio y hubo mayor incidencia de mareos en dicho grupo. <sup>(5)</sup>

Es por esto que los autores concluyeron que el uso de 900mg de gabapentina preoperatoria atenúa la respuesta hemodinámica a la laringoscopia y la intubación orotraqueal en parte, demostrándose a través de una disminución de la frecuencia cardíaca, mas no completamente en la presión arterial. <sup>(5)</sup>

De igual forma un estudio realizado en el año 2015 por *Bala et al.* <sup>(13)</sup> en el Departamento de Anestesia y Cuidados Intensivos del Instituto de Postgrado de Educación Médica e Investigación en Chandigarh India, en el cual evaluaron el efecto de la premedicación con gabapentina para atenuar la respuesta presora de la laringoscopia y la intubación orotraqueal en pacientes hipertensos tratados.

En donde participaron un total de 100 pacientes hipertensos controlados divididos en 3 grupos: grupo 1: placebo, quienes en la noche y 2 horas previo a la inducción anestésica no recibieron fármacos, grupo 2: que recibieron 800mg de placebo en la noche y 800mg de gabapentina 2 horas previo a la inducción anestésica y grupo 3: 800mg de gabapentina en noche previa y 2 horas antes. <sup>(13)</sup>

Todos los grupos recibieron la misma inducción anestésica con 5mg/kg de tiopental, 2 µg/kg de fentanilo y 0,1mg/kg de bromuro de vecuronio y se registró la frecuencia cardíaca antes de la inducción como basal, después de la inducción (antes de la intubación), inmediatamente después de la intubación (tiempo 0) y al 1, 3, 5 y 10 minutos después de la misma, así como cualquier episodio de arritmias: bradicardias, taquicardias, alteraciones del ECG, hipotensión e hipertensión; además se hizo un seguimiento por 24h para evaluar cualquier efecto adverso de la gabapentina que pudiera presentarse. <sup>(13)</sup>

Los resultados arrojaron que la frecuencia cardíaca fue comparable en los tres grupos y en cuanto a la presión arterial hubo un aumento en grupo 1 siendo su media significativamente mayor en comparación con grupo 2 y 3 ( $p = 0,014$ ). Así mismo 3 pacientes en el grupo 1, cuatro pacientes en el 2 y 10 en 3 desarrollaron hipotensión tratada con efedrina, por lo que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto al uso de efedrina; por su parte cinco pacientes en el grupo 1 y uno en el grupo 2 presentaron hipertensión después de la intubación y no se reportaron episodios de arritmias y cambios en el ECG en ninguno de los grupos. <sup>(13)</sup>

Por lo que los autores concluyen que la gabapentina en dosis única o doble de 800mg es igual de efectiva para atenuar la respuesta presora a la laringoscopia en pacientes hipertensos. <sup>(13)</sup>

*Parida S et al.*<sup>(14)</sup> en el año 2015 en un estudio realizado en el Departamento de Anestesiología y Cuidados Críticos en el hospital JIPMER India, evaluaron la atenuación de la respuesta hemodinámica la intubación traqueal con gabapentina, fentanilo y la combinación de ambos en un estudio aleatorizado.

La muestra estuvo conformada por 75 pacientes ASA I entre 20 y 50 años, divididos en 3 grupos: grupo G que recibió 800mg de gabapentina 2 horas previo a la intubación orotraqueal y solución salina EV 5 minutos previo la intubación, grupo F que recibió placebo vía oral y 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de fentanilo 5 minutos previo a la intubación y el grupo B que recibió 800mg de gabapentina 2h horas previo y 2  $\mu\text{g}/\text{kg}$  5 minutos antes de la intubación. <sup>(14)</sup>

A todos los pacientes de les realizó la misma inducción y mantenimiento utilizando tiopental 5mh/kg y bromuro de vecuronio 0,1 mg/kg, se registraron las variaciones de frecuencia cardíaca y PAM basales, al 1, 2, 3, 4, 5 y 10 minutos después de la intubación. <sup>(14)</sup>

Obteniendo como resultados que los pacientes que recibieron gabapentina tuvieron mayores variaciones en la frecuencia cardíaca y la presión arterial media en comparación con los pacientes con fentanilo; por lo que concluyen que la gabapentina oral a dosis de 800mg administrada sola como premedicación 2 horas antes de la laringoscopia y la intubación, no lleva a una reducción significativa de la respuesta presora en comparación con el fentanilo administrado 5 minutos antes. Así mismo administrar ambas droga no pareciera agregar un beneficio adicional que el fentanilo solo. <sup>(14)</sup>

*Doleman B et al.* <sup>(7)</sup> en base a esto, en el año 2016 publicaron una revisión sistemática y meta-análisis con respecto a la atenuación de la respuesta presora de la laringoscopia mediada por gabapentina en donde fueron incluidos 29 estudios aleatorizados controlados que compararan la gabapentina ya sea con placebo o sin tratamiento, además incluyeron estudios donde se compara con fentanilo, clonidina y betabloqueantes en pacientes adultos para cualquier tipo de cirugía.

Los primeros hallazgos a buscar fueron la mortalidad, la isquemia miocárdica y arritmias, también evaluaron la concentración de catecolaminas plasmáticas, hipotensión, bradicardia, taquicardia e hipertensión que requirieran tratamiento respectivamente. Los resultados arrojaron que ningún estudio reportó que el uso de gabapentina aumentara la mortalidad o la isquemia miocárdica en comparación con grupo control, aunque 9 estudios reportaron esta complicación. <sup>(7)</sup>

En cuanto a la presión arterial sistólica, diastólica y media, además de la frecuencia cardíaca, los estudios arrojaron que la gabapentina atenúa el aumento de la presión arterial media al primer minuto y a los 5 y 10 minutos posteriores en relación con grupos controles. <sup>(7)</sup>

Por otra parte, en comparación con clonidina y betabloqueantes, los grupos con gabapentina tuvieron valores más altos de frecuencia cardíaca; con el fentanilo se demostró que éste resultaba en una atenuación mayor de la presión arterial media al primer minuto en relación a la gabapentina. <sup>(7)</sup>

Los autores finalmente concluyen que aún permanece desconocido si la gabapentina mejora los resultados clínicamente relevantes como disminuir la mortalidad y los infartos; sin embargo existe evidencia suficiente para demostrar que la gabapentina reduce la respuesta presora de la laringoscopia e intubación orotraqueal sustentándose en menores alzas en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. <sup>(7)</sup>

### **Marco teórico**

La anestesia general se acompaña de varios efectos sobre el sistema respiratorio, como la pérdida de la permeabilidad de la vía respiratoria, de los reflejos protectores de la vía aérea y la hipoventilación o la apnea. Por tanto una de las responsabilidades fundamentales del anestesiólogo es mantener la vía respiratoria indemne, asegurar la ventilación para la

oxigenación adecuada, el fracaso de estas puede provocar una lesión encefálica hipóxica o la muerte en pocos minutos por lo que es esencial que el anestesiólogo disponga de conocimientos detallado de la anatomía. <sup>(1)</sup>

La vía respiratoria puede dividirse en: superior; que comprende la cavidad nasal, la cavidad bucal, la faringe y la laringe e inferior, que consiste en el árbol traqueobronquial. <sup>(1)</sup> El comienzo de la vía respiratoria desde una perspectiva funcional es en la narina, la abertura externa de las vías nasales; la cavidad nasal se divide en las vías (o fosas) nasales derecha e izquierda por el tabique, que forma la pared interna de cada vía. El tabique está formado por cartílago septal en su parte anterior y por dos huesos en su parte posterior: el etmoides (superior) y el vómer (inferior). La pared lateral se caracteriza por la presencia de tres cornetes que la dividen en meatos en forma de espiral, el techo está formado por la lámina cribiforme y parte del hueso etmoides. Las aberturas posteriores son las coanas, que conducen a la nasofaringe. <sup>(1,15)</sup>

La cavidad bucal debido al tamaño relativamente pequeño de las vías nasales y al riesgo significativo de traumatismo, a menudo se utiliza como conducto para los dispositivos de la vía respiratoria. <sup>(1)</sup> Ésta cavidad conduce a la bucofaringe y está limitada en su borde inferior por la lengua y en su borde superior por los paladares duro y blando. El paladar duro que está formado por partes del maxilar y el hueso palatino, forma los dos tercios anteriores del techo de la boca; el paladar blando, un pliegue fibromuscular de tejido unido al paladar duro, forma el tercio posterior del techo de la boca. <sup>(15)</sup> La lengua está anclada a varias estructuras por su musculatura extrínseca; de ellas, la más relevante para el anestesiólogo es el músculo geniogloso, que conecta la lengua a la mandíbula. <sup>(1)</sup>

La faringe es un tubo muscular que se extiende desde la base del cráneo hasta el nivel del cartílago cricoides y conecta las cavidades nasales y la bucal con la laringe y el esófago. La pared posterior de la faringe está compuesta de la fascia bucofaríngea, que la separa del espacio retrofaríngeo. La musculatura faríngea en el paciente despierto ayuda a mantener la permeabilidad de la vía respiratoria; la pérdida del tono de los músculos faríngeos es una de las principales causas de obstrucción de la vía respiratoria superior durante la anestesia.

La faringe puede dividirse en la nasofaringe, la bucofaringe y la hipofaringe. Junto a las paredes superior y posterior de la nasofaringe están las amígdalas adenoideas. La nasofaringe

acaba en el paladar blando; esta región se denomina arco velofaríngeo y es un lugar frecuente de obstrucción de la vía respiratoria en pacientes despiertos y anestesiados. La bucofaringe empieza en el paladar blando y se extiende en sentido inferior hasta el nivel de la epiglotis. Las paredes laterales contienen los pliegues palatoglosos y los pliegues palatofaríngeos, también denominados pilares anterior y posterior de las fauces (amigdalinos), respectivamente; estos pliegues contienen las amígdalas palatinas. La base de la lengua se sitúa en la cara anterior de la bucofaringe, conectada a la epiglotis por los pliegues glosopiglóticos, con espacios pareados unidos llamados valéculas (aunque con frecuencia se les considera como un solo espacio llamado valécula). La hipofaringe empieza a nivel de la epiglotis y termina a nivel del cartílago cricoides, donde continúa con el esófago. La laringe sobresale en la hipofaringe, lo que crea dos recesos piriformes a cada lado. <sup>(1,15)</sup>

La laringe es una estructura compleja de cartílago, músculos y ligamentos que sirve de entrada a la tráquea y realiza varias funciones, como la fonación y la protección de la vía respiratoria. La estructura cartilaginosa de la laringe está compuesta por nueve cartílagos separados: los cartílagos tiroides y cricoides; los cartílagos aritenoides, corniculados y cuneiformes pareados; y la epiglotis. Están unidos por ligamentos, membranas y articulaciones sinoviales, y están suspendidos por el hueso hioides a través de los ligamentos y membrana tirohioideos. <sup>(15)</sup>

El cartílago tiroides es el mayor de estos cartílagos. La escotadura tiroidea superior y la prominencia laríngea asociada son apreciables en la región anterior del cuello y sirven de referencia anatómica. El cartílago cricoides, a nivel de la sexta vértebra cervical, es el límite inferior de la laringe y está conectado en su parte anterior con el cartílago tiroides por la membrana cricotiroidea. Es el único anillo cartilaginoso completo en la vía respiratoria. Los cartílagos aritenoides se articulan con la porción posterior del cricoides y son las inserciones posteriores de las cuerdas vocales. Cuando se ven desde la faringe, como durante la laringoscopia directa, la laringe empieza en la epiglotis que es un alerón cartilaginoso que sirve de borde anterior a la entrada laríngea; ésta sirve para desviar el alimento de la laringe durante el acto de la deglución, aunque su papel a este respecto no es esencial para evitar la aspiración traqueal. <sup>(15,16)</sup>

La entrada laríngea está limitada por los pliegues aritenoepiglóticos en los lados y por los cartílagos corniculados y la escotadura interaritenoidea por detrás. El espacio inferior a la

entrada laríngea por debajo del borde inferior del cartílago cricoides es la cavidad laríngea. Los pliegues ventriculares (denominados también pliegues vestibulares o cuerdas vocales falsas) son la estructura más superior dentro de la cavidad laríngea. Por debajo de ellos están las cuerdas vocales verdaderas, que se unen a las aritenoides en su parte posterior y al cartílago tiroideos en su parte anterior, donde se unen para formar la comisura anterior. El espacio que hay entre las cuerdas vocales se denomina glotis; la porción de la cavidad laríngea situada por encima de la glotis se denomina vestíbulo, y la porción inferior a las cuerdas vocales se conoce como subglotis. <sup>(1,15,16)</sup>

La tráquea empieza a nivel del cartílago cricoides y se extiende hasta la carina a nivel de la quinta vértebra torácica; su longitud es de 10-15 cm en el adulto. Consta de 16-20 anillos cartilagosos en forma de C que se abren en su cara posterior y están unidos por tejido fibroelástico; el músculo traqueal forma la pared posterior de la tráquea. En la carina, la tráquea se bifurca en los bronquios principales derecho e izquierdo. <sup>(16, 17)</sup> En el adulto, el bronquio principal derecho se ramifica en un ángulo más vertical que el bronquio principal izquierdo, lo que da lugar a una mayor probabilidad de que los cuerpos extraños y los tubos endotraqueales entren en la luz del bronquio derecho. <sup>(1, 15, 17)</sup>

La laringe está inervada por los nervios laríngeos superiores y laríngeos recurrentes, ambos ramas del vago. El nervio laríngeo superior, a la altura del hueso hioides, se divide en dos ramas, una interna sensitiva y una externa motora. La rama interna sensitiva perfora la membrana tiroidea a la altura del asta mayor de cartílago tiroideos para luego dividirse en ramas superiores e inferiores. Las ramas superiores del nervio laríngeo superior interno inervan la valécula, la superficie posterior de la epiglotis y los senos piriformes. Las ramas inferiores suplen la sensibilidad de las cuerdas verdaderas. Algunas de sus ramas terminales se unen con ramas ascendentes del nervio laríngeo recurrente ipsilateral. La rama externa motora del nervio laríngeo superior inerva el músculo cricotiroideo. <sup>(1, 15, 17)</sup>

La inervación sensitiva de la superficie anterior de la epiglotis está dada por el nervio glossofaríngeo y el nervio laríngeo recurrente inerva todos los músculos intrínsecos, a excepción del cricotiroideo. El laríngeo recurrente también suple la sensibilidad de la membrana mucosa debajo de las cuerdas vocales y la mucosa traqueal, por su parte los nervios laríngeos recurrentes envían ramas anastomóticas a los plexos cardiacos y aórticos. Estas

anastomosis explican en parte los cambios hemodinámicos que se producen durante la manipulación de la vía aérea. La abertura de la glotis ocurre sólo a nivel de las cuerdas vocales verdaderas. <sup>(1, 15, 17)</sup>

El diámetro sagital promedio de la glotis es de 23 mm en el varón adulto y de 17 mm en la mujer adulta. La distancia entre el proceso vocal cuando las cuerdas están abducidas es cercana a 19 mm en el varón y 12 mm en las mujeres. En inspiración forzada las cuerdas vocales están abducidas al máximo y la forma triangular de la glotis se convierte en una forma de diamante, en expiración las cuerdas vocales están aducidas dejando una abertura pequeña entre ellas que facilita la fonación. <sup>(1)</sup>

La respuesta refleja a la laringoscopia e intubación traqueal (LIT) es una de las muchas respuestas que desarrolla el organismo frente al estrés; está mediada por el hipotálamo y comprende dos sistemas eferentes: el sistema nervioso vegetativo y el endocrino. Los reflejos cardiovasculares a la intubación se inician con la activación de propioceptores en la región supraglótica y la tráquea, las señales aferentes viajan a través de los nervios vago y glossofaríngeo hacia el núcleo tracto solitario en la médula espinal, con activación de los sistemas simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo. El incremento de actividad de ambos sistemas se puede objetivar por un aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas, como un índice de la respuesta simpática, y de beta endorfina como índice de la respuesta endocrina. En los adultos el incremento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial son las respuestas típicas de la manipulación de la vía aérea. <sup>(1)</sup>

Esta respuesta es mediada por nervios cardioaceleradores postganglionares provenientes de cadenas simpáticas paravertebrales, así la activación de nervios adrenérgicos estimula el aparato yuxttaglomerular en el riñón, promoviendo la liberación de renina y con ello, el incremento de la presión arterial. También junto con la actividad del centro cardioacelerador, la liberación de norepinefrina en las terminaciones nerviosas de los lechos vasculares y la liberación de epinefrina por las suprarrenales, se asocia a un incremento del índice cardíaco y del consumo de oxígeno miocárdico. La respuesta cardiovascular suele ser de breve duración, y se puede manifestar con bradicardia sinusal mediada por el sistema parasimpático (generalmente en pacientes pediátricos). La respuesta fisiológica a la LIT no es

exclusivamente hemodinámica. Así, el consumo de oxígeno, la producción de anhídrido carbónico y el consumo de energía en reposo aumentan en forma considerable. <sup>(18-20)</sup>

La respuesta refleja a la LIT también repercute sobre el cerebro y se evidencia por un aumento de la actividad electroencefalográfica y de los potenciales evocados; se incrementan además el consumo de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo, lo que conlleva un aumento de la presión intracraneal. Asimismo, la LIT produce una elevación de la presión intraocular. En líneas generales estas repercusiones fisiológicas (hipertensión arterial y la taquicardia transitoria) probablemente no tengan consecuencias en individuos sanos, pero pueden ser peligrosos para las personas hipertensas, con insuficiencia miocárdica y/o enfermedades cerebrovasculares. En pacientes con patología intracraneal ocupante de espacio, como tumores cerebrales, hidrocefalia o edema cerebral, el riesgo de herniación está aumentado durante la LIT y es en especial importante si se desencadena tos. <sup>(21-23)</sup>

Los pacientes con aneurismas intracraneales que han sangrado y se deben intervenir son un claro ejemplo de las consecuencias que pueden acarrear estas maniobras. De igual forma, los aneurismas aórticos pueden sangrar por el mismo mecanismo, lo cual empeora el pronóstico del paciente y dificulta el tratamiento quirúrgico. En pacientes con cardiopatía isquémica la LIT puede ocasionar isquemia e incluso un infarto de miocardio; de hecho, con relativa frecuencia se pueden observar depresiones transitorias del segmento ST. <sup>(21-23)</sup>. En los pacientes con perforaciones oculares o con aumento de la presión intraocular, la respuesta a la LIT puede acarrear la pérdida de visión. <sup>(1)</sup>

Los reflejos de la vía aérea superior, como la tos y el laringoespasma, son esencialmente respuestas mono sinápticas a un estímulo irritante de la vía aérea. El broncoespasmo también puede ocurrir como una respuesta refleja a la intubación y se puede presentar en pacientes sin historia de asma o enfermedad pulmonar obstructiva. Las fibras parasimpáticas eferentes viajan hacia el músculo liso bronquial y estimulan los receptores muscarínicos M3, produciendo bronco constricción mediada por sistemas colinérgicos. La estimulación de los receptores laríngeos puede producir contracción de la vía aérea, que resulta en un incremento en la resistencia de la misma. <sup>(24)</sup>

El incremento de la presión sanguínea y catecolaminas circulantes es similar tras la laringoscopia sola o seguida de intubación traqueal. Sin embargo, la intubación se asocia a un

incremento significativo de la frecuencia cardíaca que no se observa tras la laringoscopia sola.  
(4)

El tipo de laringoscopio utilizado también puede influir en la respuesta a la LIT. Con la hoja de McCoy que es curva como la de Macintosh, pero en su extremo distal tiene un resorte que se puede accionar desde el mango con el cual se puede elevar la epiglotis sin aplicar mucha fuerza, se ha comprobado que la descarga adrenérgica y la respuesta hipertensiva y taquicardizante de la LIT es significativamente menor que con la pala de Macintosh. La respuesta cardiovascular asociada a la intubación con fibrobroncoscopio flexible no parece ser tan severa como la intubación convencional con laringoscopio, lo cual depende en gran parte de la eficacia de la anestesia local de las estructuras anatómicas estimuladas por la intubación.  
(25)

Para la respuesta hemodinámica que se desencadena se han estudiado distintos fármacos, entre los más investigados: los opioides, betabloqueantes, alfa 2 agonistas, neuromoduladores, entre otros (12, 26, 27)

Existen muchas técnicas y medicamentos para atenuar la respuesta hemodinámica a la laringoscopia e intubación; entre los fármacos más utilizados podemos citar los opioides. Ellos han logrado mantener su posición como el grupo más potente de analgésicos, buscando obtener el máximo de analgesia con el mínimo de efectos colaterales. (28)

El término opioide se utiliza para referirse a todos los compuestos relacionados con el opio. La palabra opio deriva de opos, que en griego significa jugo y es el fármaco que se encuentra en el néctar de la adormidera o planta del opio, *Papaver somniferum*. Los opioides son medicamentos que derivan del opio y entre ellos hay productos naturales como la morfina, la codeína y la tebaína y muchos congéneres semisintéticos que se originan a partir de los primeros. (29)

Los opioides se pueden clasificar como naturales, semisintéticos y sintéticos. Los naturales se pueden dividir en dos clases químicas: los fenantrenos (morfina y codeína) y las bencilisoquinolinas (papaverina). Los opioides semisintéticos son derivados de la morfina, de la que se han realizado algunas modificaciones, por su parte los sintéticos se clasifican en cuatro grupos: los derivados de la morfina (levorfanol), los derivados difenílicos o de la

metadona (metadona y d-propoxifeno), los benzomorfanos (fenazocina y pentazocina) y los derivados de la fenilpiperidina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo).<sup>(29)</sup>

Estos se unen a receptores acoplados a proteínas G (GPCR), cada receptor consiste de un extremo N-terminal extracelular, siete hélices transmembrana, tres asas extracelulares e intracelulares y un extremo C-terminal intracelular. Los receptores de opioides también poseen dos residuos de cisteína conservados en la primera y segunda asas extracelulares, que forman un puente de disulfuro. Al unirse a estos inhiben la actividad de adenililciclase, produciendo reducción en la abertura de conductos de  $\text{Ca}^{++}$  controlados por voltaje, además estimulan la corriente de  $\text{K}^{+}$  a través de varios conductos, lo que incluye conductos de  $\text{K}^{+}$  rectificadores en sentido interno activados por proteína G.<sup>(30)</sup>

Una característica significativa de la analgesia por opioides es que a menudo ocurre sin pérdida de la conciencia, aunque con frecuencia hay somnolencia. Cuando se administra morfina en dosis analgésicas a individuos sanos sin dolor, los sujetos pueden reportar que la experiencia farmacológica es francamente desagradable. Puede haber somnolencia, afectarse la actividad mental, apatía y disminución de la actividad física. Conforme se incrementa la dosis, se hacen más evidentes los síntomas, la analgesia y los efectos tóxicos, entre los que se encuentra la depresión respiratoria. La micro inyección de opioides a través de cánulas colocadas para la administración crónica dirigidas a sitios encefálicos específicos ha mostrado que los agonistas opioides bloquean la conducta de dolor, después de su administración en varias regiones encefálicas muy circunscritas y que tales efectos analgésicos son reversibles por la administración de naloxona; el mejor identificado de estos sitios es la sustancia gris periacueductal mesencefálica (PAG).<sup>(30)</sup>

Los agonistas de MOR bloquean la liberación del transmisor inhibitor GABA de los sistemas de PAG con actividad tónica que regulan la actividad en las proyecciones hacia el bulbo raquídeo, las cuales activan la liberación raquídeoespinal de noradrenalina y 5-HT al nivel del asta dorsal de la médula espinal. Esta liberación puede atenuar la excitabilidad del asta dorsal. Esta organización de PAG puede también servir para incrementar la excitabilidad del rafe dorsal y del locus ceruleus desde donde ascienden las proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas hacia el prosencéfalo.<sup>(29-31)</sup>

La acción local de los opioides en la médula espinal producirá depresión selectiva de la descarga de las neuronas del asta dorsal medular evocada por fibras aferentes pequeñas (con umbral alto), pero no en fibras aferentes grandes (de umbral bajo). Una proporción significativa de estos receptores de opioides se asocia con pequeñas fibras C aferentes primarias peptidérgicas y el resto se encuentra en neuronas locales del asta dorsal. La acción presináptica corresponde a la capacidad de los opioides para prevenir la abertura de los conductos de  $\text{Ca}^{++}$  sensibles a voltaje, con lo que se evita la liberación del transmisor.<sup>(29)</sup> Se demuestra una acción postsináptica por la capacidad de los opioides para bloquear la excitación de las neuronas del asta dorsal desencadenada directamente por glutamato, lo que refleja una activación directa de las neuronas del asta dorsal, la activación de los conductos de  $\text{K}^+$  en estas neuronas profilácticas conduce a hiperpolarización, lo que es compatible con una inhibición postsináptica directa. La capacidad de unión de los opioides espinales para reducir la liberación de neurotransmisores excitadores de las fibras C y para disminuir la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal parece explicar los efectos potentes y selectivos de los opioides en el procesamiento de estímulos nociceptivos medulares.<sup>(29-31)</sup>

El fentanilo es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas, las acciones de éste y de sus fármacos relacionados como sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo son similares a los de otros agonistas MOR. El fentanilo es un fármaco muy importante en la práctica anestésica por su breve tiempo para alcanzar el efecto analgésico máximo, la rápida terminación del mismo después de la administración de dosis pequeñas, mínimos efectos depresores directos en el miocardio y su capacidad para reducir las dosis necesarias de anestésicos inhalados.<sup>(29)</sup>

Además de su utilidad en la anestesia, el fentanilo también puede utilizarse en el tratamiento del dolor intenso. Los efectos cardíacos directos de los opioides, en especial en los mecanismos de contractilidad miocárdica, son menos significativos que los producidos por otros muchos anestésicos intravenosos e inhalatorios. Sin embargo, existen receptores opioides en los miocitos cardíacos de varias especies. La morfina reduce el tránsito de  $\text{Ca}^{++}$  pero no la contracción cardíaca, y aumenta la sensibilidad de los miofilamentos al  $\text{Ca}^{++}$  a través de una acción mediada por el receptor  $\mu$  1 de los opioides, que se expresa en el corazón. Sin embargo, casi todos los datos indican que el fentanilo no origina cambios o produce pocos en la

contractilidad miocárdica y en general, después de dosis elevadas de no se modifican la mayoría de las variables hemodinámicas. <sup>(29)</sup>

El efecto general de los opioides es antiaritmógeno.<sup>(28)</sup> En cuanto a su acciones sobre el sistema endocrino, los principales componentes de la respuesta neuroendocrina al estrés son los centros de secreción de la hormona corticotropina en el cerebro (p. ej., núcleo paraventricular del hipotálamo) y las áreas secretoras de noradrenalina del locus ceruleus del sistema nervioso autónomo. Se cree que el aumento de los niveles de hormonas de estrés es perjudicial porque produce inestabilidad hemodinámica y catabolismo metabólico intraoperatorio y postoperatorio. En determinadas circunstancias, las respuestas hormonal y metabólica a la cirugía son excesivas y se piensa que contribuyen a la mortalidad quirúrgica. Los opioides son capaces de reducir la respuesta al estrés al modular la nocicepción en distintos puntos del neuroeje e influir en las respuestas neuroendocrinas centrales, siendo potentes inhibidores del eje hipofisario-suprarrenal <sup>(29-31)</sup>

Para describir la evolución de la concentración plasmática del fentanilo suele emplearse un modelo tricompartmental. Los pulmones ejercen un efecto de primer paso significativo, y captan de forma transitoria alrededor del 75% de la dosis de fentanilo que se ha inyectado. Aproximadamente el 80% del fentanilo se une a proteínas plasmáticas, y una cantidad considerable (40%) es captada por los eritrocitos. El fentanilo se metaboliza sobre todo en el hígado mediante N-desalquilación e hidroxilación, los metabolitos comienzan a aparecer en el plasma 1,5 min tras la inyección, siendo el norfentanilo su principal metabolito, que se puede detectar en la orina hasta 48 h después de la administración intravenosa. <sup>(29)</sup>

El segundo fármaco del estudio la gabapentina ha demostrado eficacia en la reducción del dolor postoperatorio, la reducción del consumo de opioides y de las náuseas y vómitos postoperatorios. <sup>(32)</sup> Un meta análisis reciente también ha identificado los beneficios de la gabapentina en relación con la ansiedad preoperatoria y el dolor crónico a expensas de un aumento de la sedación. <sup>(33)</sup> En la última década, se han publicado ensayos controlados aleatorios que indican que la gabapentina también puede ser útil para atenuar la respuesta hemodinámica a la intubación. <sup>(6, 12)</sup>

La gabapentina al igual que la pregabalina son moléculas creadas inicialmente como anticonvulsivos que constan de una molécula de GABA unida en forma covalente a un anillo

lipófilo de ciclohexano o isobutano, respectivamente. La gabapentina se creó como agonista de GABA de acción central y su gran liposolubilidad tiene como fin cruzar con facilidad la barrera hematoencefálica. Su mecanismo de acción permite la inhibición de las convulsiones clónicas inducidas por el pentilinetetrazol. Su eficacia en ambas pruebas es análoga a la del ácido valpróico y la distingue de la fenitoína y carbamazepina. Pese a su diseño como agonista de GABA, ni la gabapentina ni la pregabalina simulan al GABA cuando se aplican por vía iontoforética a las neuronas en cultivos primarios. <sup>(34)</sup>

Estos compuestos se unen con gran afinidad a una proteína de las membranas corticales con una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la de la subunidad  $\alpha 2\delta$  del conducto de  $Ca^{++}$ . <sup>(7)</sup> Se ha demostrado que los efectos anticonvulsivos y analgésicos de la gabapentina son mediados por modulación de la corriente calcio mediante la unión selectiva de gabapentina a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio voltaje dependientes. La consecuencia propuesta de la unión de gabapentina a la subunidad  $\alpha 2\delta$  es una reducción en la liberación de neurotransmisores y por lo tanto, una disminución en la hiperexcitabilidad neuronal. Se ha demostrado que la gabapentina inhibe la liberación provocada de glutamato, aspartato, sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP) de la médula espinal de las ratas. <sup>(34)</sup>

Desde el punto de vista farmacocinético la gabapentina y pregabalina se absorben después de su administración oral y en el ser humano no se metabolizan. La absorción de gabapentina depende de la dosis debido a un mecanismo de transporte de L-aminoácido saturable en el intestino; por lo tanto, la biodisponibilidad oral varía inversamente con la misma. Después de una dosis única de 300 o 600 mg la biodisponibilidad es de aproximadamente 60% y 40%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis de hasta 1800 mg diarios y luego a la meseta a aproximadamente 3600 mg al día. La gabapentina se distribuye ampliamente en tejidos y fluidos humanos después de la administración. Tiene un volumen de distribución de 0,6-0,8 litros de kg. Está altamente ionizado a pH fisiológico; por lo tanto, las concentraciones en el tejido adiposo son bajas. Después de la ingestión de una sola cápsula de 300 mg, las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) de 2.7 mcg/ml se alcanzan en 2 - 3 h y en el líquido cefalorraquídeo son aproximadamente del 5 al 35% de las

del plasma, mientras que las concentraciones en el tejido cerebral son aproximadamente del 80% de las del plasma. <sup>(10)</sup>

Estos compuestos no se unen con proteínas plasmáticas (< 3%) y son excretados sin cambios, sobre todo en la orina (64-68%). Sus semividas, cuando se utilizan como monoterapia, son de unas 6 h. <sup>(7)</sup> La constante de velocidad de eliminación, el aclaramiento plasmático y renal están relacionados linealmente con el aclaramiento de creatinina, por lo que es necesario ajustar las dosis en pacientes con disminución de la tasa de filtración glomerular. <sup>(10)</sup> Estos compuestos carecen de interacciones conocidas con otros anticonvulsivos, aunque se ha demostrado que la administración concomitante con cimetidina, un bloqueador del receptor H<sub>2</sub>, disminuye el aclaramiento renal de gabapentina en un 12% cuando se administra concomitantemente y los antiácidos reducen la biodisponibilidad de gabapentina del 10% (cuando se administran 2 h antes de la gabapentina) al 20% (cuando se administran concurrentemente o 2 h después gabapentina) en individuos sanos. <sup>(35,36)</sup>

La gabapentina y pregabalina son eficaces para las convulsiones parciales con y sin generalización secundaria, cuando se combinan con otro anticonvulsivo. <sup>(34)</sup> Así mismo, se está utilizando gabapentina para el tratamiento de la migraña, el dolor crónico y recientemente como el estudio presentado por *Memis et al.* en 2006 donde describieron que una dosis de 800 mg vía oral una hora previa a la laringoscopia, atenuaba la respuesta presora a la laringoscopia. En general, la gabapentina es bastante bien tolerada y sus efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, mareo, ataxia y fatiga. <sup>(6,7)</sup>

En cuanto al mecanismo por el cual la gabapentina reduce la respuesta hemodinámica a la laringoscopia encontramos un estudio que sugiere que esto podría estar mediado por reducciones en la adrenalina en comparación con el control. <sup>(11)</sup> Una investigación *vitro* previa ha sugerido que la gabapentina puede inhibir la liberación de catecolaminas de las células cromafines suprarrenales, lo que puede confirmar esto como un posible mecanismo de acción. <sup>(37)</sup> Además, un ensayo aleatorizado controlado reciente ha demostrado que la gabapentina preoperatoria puede reducir la concentración de catecolamina postoperatoria (adrenalina y noradrenalina) y el cortisol en mujeres sometidas a histerectomía. <sup>(38)</sup> Otro mecanismo potencial puede estar relacionado con la inhibición del canal de calcio. Como los bloqueadores

de los canales de calcio pueden atenuar la respuesta hemodinámica y compartir o tener un efecto sinérgico a los mecanismos ya mencionados previamente. <sup>(39)</sup>

También se han descrito una serie de mecanismos que pueden potenciar las acciones analgésicas de la gabapentina descritas previamente como: la activación selectiva de los receptores GABA B heterodímeros que consisten en las subunidades GABA B1a y GABA B2, <sup>(40)</sup> la potenciación de la corriente de N-metil-D-aspartato (NMDA) en las interneuronas GABAérgicas bloqueando la transmisión mediada por el receptor  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico (AMPA) en la médula espinal. <sup>(10)</sup>

Por último recientemente se han presentado investigaciones en cuanto a la utilidad también fármaco para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios, si bien los mecanismos por los cuales disminuye la incidencia de los mismos, todavía no son claros se presume que es debido a la mitigación de la actividad del neurotransmisor taquiquinina así como de manera indirecta el ahorro de opioides perioperatorios. <sup>(41, 42)</sup>

### **Objetivo general**

Comparar la eficacia de 1200 mg de gabapentina vía oral 2 horas previas a la inducción vs 2,5  $\mu$ /kg de fentanilo vía endovenosa durante la inducción para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal en pacientes sometidos a cirugías electivas.

### **Objetivos específicos**

- Evidenciar el comportamiento hemodinámico: Frecuencia cardíaca (FC), Presión Arterial Sistólica (PAS), Diastólica (PAD) y media (PAM); basal, inmediatamente posterior a la inducción anestésica, a los 1, 3, 5 minutos seguido a la intubación orotraqueal en ambos grupos.
- Identificar el nivel de sedación a través de la escala de Ramsay a la llegada a la Unidad de Cuidados Post Anestésicos (UCPA), a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas durante la estadía en la unidad.
- Determinar la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios a través de la escala de impacto de náuseas y vómitos postoperatorios a la llegada a la UCPA, a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas durante la estadía en la unidad.

- Evidenciar el grado de dolor a través de la Escala Visual Análoga (EVA) a la llegada a la UCPA, a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas durante la estadía en la unidad.

### **Aspectos éticos**

El modelo fue ejecutado previa aprobación por el comité académico del programa de especialización en anestesiología, el comité de ética del Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” y la comisión de estudios de postgrado de la Universidad Central de Venezuela.

Tomando en cuenta los principios establecidos en la declaración de Helsinki, como el respeto y autonomía del individuo por lo que se explicó de forma detallada a los pacientes los objetivos, riesgos y beneficios del trabajo y se contó con la aprobación del consentimiento informado firmado por cada uno de los seleccionados en la muestra para proceder con el estudio.

Es notorio destacar que los fármacos a comparar están aprobados por comité de salud tanto a nivel mundial como nacional y que no se ha demostrado ningún efecto secundario letal bajo vigilancia médica en los mismos, cumpliendo de esta forma la investigación con los principios de beneficencia, no maleficencia y de justicia ya que la participación fue equitativa en todos los sujetos estudiados.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio.**

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal comparativo de diseño experimental, aleatorizado y controlado

### **Población y muestra.**

Pacientes programados para cirugía electiva en el Hospital General Dr. “Miguel Pérez Carreño” entre diciembre de 2017 y junio de 2018. En donde previo aprobación del comité de ética y obtención del consentimiento informado, se tomaron 60 pacientes.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes en edades comprendidas entre 18-65 años.
- Paciente estatus físico ASA I y II
- Pacientes sometidos a cirugías electivas bajo anestesia general citados entre diciembre 2017 y junio de 2018.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes que no hayan cumplido un mínimo de 8 horas de ayuno.
- Pacientes con predictores de vía aérea difícil (apertura bucal < 3cm y/o distancia tiromentoniana < 12cm y/o Mallampati III o IV)
- Pacientes cuya intubación tenga una duración mayor a 30s o que se requiera más de un intento para realizarla.
- Pacientes con tratamiento previo de: neuromoduladores,  $\alpha$ -2 agonistas, betabloqueantes y tratamiento antihipertensivo con calcio antagonistas.
- Pacientes con tratamiento previo de hipnóticos, sedantes, anticonvulsivantes y antidepresivos.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades del sistema nervioso central, aneurismas, enfermedades renales y hepáticas.
- Tiempo quirúrgico > 4 horas.
- Hipersensibilidad a los fármacos de estudio.

## **Procedimiento.**

Los pacientes se dividieron en 2 grupos de 30 pacientes cada uno, asignación que se realizó aleatoriamente previo a la entrada al quirófano por un anesthesiólogo ciego al estudio: Grupo G quienes recibieron 1200mg de gabapentina vía oral 2 horas previas a la inducción anestésica; se utilizó gabapentina genérica (APO-Gabapentin) en la presentación de cápsulas 300mg por lo que se indicaron 4 a cada individuo que fueron tomadas con 100ml de agua en todos los pacientes y Grupo F quienes recibieron 2,5 µ/kg de fentanilo (Laboratorio Behrens C.A/ 3ml: 0,005mg/ml) vía endovenosa en la inducción anestésica. Todos los pacientes fueron premedicados vía endovenosa con 0,03mg/kg de midazolam, 10mg de metoclopramida y 1g de metamizol mínimo 10 minutos antes de la inducción anestésica.

Una vez ingresados a quirófano se monitorizó (Equipo marca Mindray modelo DPM7): presión arterial no invasiva (PANI), electrocardiograma, pulsioximetría y capnografía, se realizó desnitrogenización con oxígeno húmedo a 10lts por min a través de mascarilla facial sin reservorio durante 3 minutos y se procedió a realizar la inducción anestésica por un anesthesiólogo que desconocía el grupo perteneciente con 20mg de Lidocaína al 1% para disminuir el ardor del propofol, 2,5mg/kg de propofol, 2,5µ/kg de fentanilo o su equivalente en solución salina dependiendo del grupo y 0,6mg/kg de bromuro de rocuronio. Una vez alcanzada la pérdida de la consciencia y pasado 3 minutos de haber administrado el relajante neuromuscular, se procedió con la intubación orotraqueal la cual fue realizada por un anesthesiólogo experto.

El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurane entre 1,5 – 2%, en una mezcla de 2,4 lts de oxígeno y aire con una FiO<sub>2</sub> de 0,6; con ventilación mecánica modo volumen controlado ajustando los parámetros de acuerdo a la edad, condición de cada paciente y se buscó mantener un teleaspirado de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) de 35- 45 mmHg.

Se registró la FC, PAS, PAD y PAM basal, inmediatamente transcurrida a la inducción anestésica y posterior a la intubación orotraqueal, al primer minuto y a los 3 y 5 minutos respectivamente, en ambos grupos de estudio. Al concluir el acto quirúrgico, se realizó la reversión de la relajación neuromuscular con neostigmina 0,04 mg/kg y atropina 0,015 mg/kg y se procedió a la extubación del paciente una vez cumpliera con los criterios de extubación adecuados.

A su ingreso a la UCPA, se evaluó el nivel de sedación a través de la escala de sedación de Ramsay (Anexo 1) inmediatamente en el ingreso, a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas durante su estadía. Así mismo, se evaluó la presencia de náuseas y vómitos postoperatorios a través de la escala de impacto de náuseas y vómitos postoperatorios, en donde con una puntuación  $\geq 5$  se considera clínicamente significativo (Anexo 2) igualmente al ingreso, a los 30 minutos, 1 hora y 2 horas durante la estadía; y el dolor postoperatorio a través de la escala visual análoga del dolor (EVA) (Anexo 3) en donde en dependencia de la puntuación referida por el paciente se asignó la denominación de: ausencia de dolor: 0 puntos, dolor leve: 1 a 3 puntos, moderado: 4 a 6 puntos y severo  $> 7$  puntos.

Posteriormente, los datos fueron tabulados en Excel y llevados a un análisis estadístico, para así organizar e interpretar, los hallazgos que se obtuvieron en el estudio. Los recursos humanos y materiales de la investigación fueron los anestesiólogos, residentes del servicio de anestesiología, investigadores, asesores clínico y metodológico, personal de enfermería en área de quirófanos y recuperación y camilleros del Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño”

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Para el análisis descriptivo de las variables en estudio se calculó en el caso de las continuas la media ( $\bar{x}$ ), la desviación estándar (DE) y de tratarse de nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Para la comparación de los grupos a fin de dar respuesta a los objetivos de la investigación, se aplicaron contrastes entre variables nominales a través de la prueba de la prueba Chi-Cuadro ( $X^2$ ).

En el caso de las variables continuas se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron procesados en el software estadístico de la IBM “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS), Version 24 y tabulados y graficados con Microsoft Excel Versión 16.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se seleccionaron un total de 60 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión quienes fueron asignados aleatoriamente en el grupo G y en el grupo F, 30 pacientes cada uno. De los cuales 16 fueron hombres y 14 mujeres en el grupo G y 14 hombres y 16 mujeres en el grupo F, la edad promedio en ambos grupos fue de  $41 \pm 15$  (Grupo G) y  $41 \pm 13$  (Grupo F), con un IMC  $23,5 \pm 3,6$  (Grupo G) y  $24,5 \pm 2,3$  (Grupo F), 60% fueron ASA I y 40% ASA II (Grupo G), 46,7% ASA I y 53,3% ASA II (Grupo F) por lo que se puede decir que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Ver anexo 7: tabla 1).

Con respecto al comportamiento hemodinámico, los valores promedio de la FC fueron: 73 lpm (DE 9) y 80 lpm (DE 14) (Grupo G y F respectivamente) con una  $p=0,036$  siendo inferior en el grupo gabapentina. Posterior a la inducción, la FC en el grupo G fue 71 lpm (DE 9) y en grupo F 64 lpm (DE 7) con una  $p=0,002$  (Ver anexo 7: tabla 2.1). Lo cual representó una reducción del -2,7 % de la FC basal posterior a la inducción en el grupo G y -20% en Grupo F ( $p= 0,025$ ) (Ver anexo 7: tabla 2.2).

Así mismo la FC post intubación en grupo G fue 90 lpm (DE 8) y en el grupo F de 71 lpm (DE 9) lo cual representa un aumento del 23,3 % de la FC en grupo G y una reducción de -11,3 % en el grupo F en relación con la FC basal con una  $p=0,001$  (Ver anexo 7: tablas 2.1 y 2.2). Diferencias que se mantienen al minuto 1, 3 y 5 tras la intubación en relación a la basal con una  $p=0,001$  (Ver anexo 7: figura 1).

En cuanto a los valores de PAS, la media basal fue de 118 mmHg (DE 16) y 122 mmHg (DE 12) grupo G y F respectivamente  $p=0,312$ , posterior a la inducción fue de 95 mmHg (DE 12) (Grupo G) y 102 mmHg (DE 102) (Grupo F)  $p=0,017$ , y post intubación grupo G: 138 mmHg (DE 16) grupo F: 110 mmHg (DE 11)  $p=0,001$  (Ver Anexo 7: tabla 3.1). Lo cual constituye una variación del -19,2 % grupo G y del -16,2% grupo F en relación a la basal con la post inducción y una alza del 17,8% en el grupo G y una disminución del -9,4% en el grupo F post intubación en relación con la basal  $p=0,001$  (Ver anexo 7: tabla 3.2). Estas diferencias se mantienen al primer, 3 y 5 minutos con tendencia hacia el aumento en el grupo G en relación a

la basal, en contraste con el grupo F donde fue con tendencia al descenso y menos marcada la variación. (Ver anexo 7: figura 2)

La tabla 4.1 (Ver Anexo 7: tabla 4.1) muestra la media y desviación estándar de la PAD, la cual se evidenció menor en el grupo G: 67 mmHg (DE 7) en relación con el grupo F: 76 mmHg (DE 11)  $p=0,001$  en el momento basal, tendencia que se mantiene post inducción: 54 mmHg (DE 6) (Grupo G) y 67 mmHg (DE 10) (Grupo F)  $p=0,001$ , sin embargo cambia tras la intubación 82 mmHg (DE 9) y 73 (DE 10) grupo G y F respectivamente  $p=0,001$ .

Lo cual, tal lo denota la tabla 4.2 (Ver Anexo 7: tabla 4.2) representa una variación del -20,1% y el -11,3% (Grupo G y F respectivamente) cuando se compara la variación basal post inducción ( $p=0,001$ ) y de +23,3% grupo G y -3,5% grupo F entre la basal y la post intubación ( $p=0,001$ ). Diferencias que se mantienen al primer minuto y al 3 minuto, y se acercan más para el 5to minuto (Ver anexo 7: figura 3).

En cuanto a la PAM, la media basal fue de 84 mmHg (DE 9) en el grupo G y 91 mmHg (DE 10) en el grupo F ( $p=0,009$ ), posterior a la inducción la media en el grupo G fue de 67 mmHg (DE 7) y en el grupo F 57 mmHg (DE 6) ( $p=0,001$ ) y después de la intubación fue de 101 mmHg (DE 10) (Grupo G) y 85 mmHg (DE 9) (Grupo F) con una  $p=0,001$ . (Ver anexo 7: tabla 5.1)

Representando una variación del -19,8 % y el -37,3% grupo G y F respectivamente en la relación a la PAM basal posterior a la inducción y + 20,5 % grupo G y - 6,0% grupo F posterior a la intubación ambos con una  $p=0,001$  (Ver anexo 7: tabla 5.2). Dichas variaciones se mantienen con tendencia a la alza en grupo G y a la baja en el grupo F en el primer minuto, al 3ro y 5to (Ver anexo 7: figura 4).

Por otra parte en cuanto a los niveles de sedación evaluados a través de la escala de Ramsay al ingreso a la UCPA, en el grupo G: 18 sujetos presentaron un puntaje de 3 (60%), 6 de 4 (20%), 5 de 2 (16,7%) y 1 de 1 (3,3%), a diferencia del grupo F: donde 13 presentaron un puntaje de 2 (43,3%), 7 de 1 (23,3%), 7 de 3 (23,3%) y 3 de 4 (10%) ( $p= 0,003$ ). Seguidamente a los 30 minutos 20 sujetos (66,7%) presentaban un Ramsay de 3, 9 de 2 (30%) y 1 sujeto de 1 (3,3%) en el grupo G; por su parte el grupo F 17 pacientes presentaron un

Ramsay 2 (56,7%), 7 de 1 (23,3%) y 6 de 3 (20%) en ninguno de los grupos hubo puntajes de 4 ( $p=0,003$ ) (Ver anexo 7: tabla 6).

Así mismo a los 60 minutos, la distribución de pacientes pertenecientes al grupo gabapentina fue similar, 14 (46,7%) Ramsay 2 y en la misma proporción en Ramsay 3 (14 46,7%), mientras que, 24 (80,0%) de los casos que recibieron fentanilo se encontraban en el nivel 2 de Ramsay ( $p=0,001$ ). Ya para los 120 minutos, ambos grupos presentaron la mayoría de los pacientes con un Ramsay 2, 27 (90,0%) en el grupo gabapentina y 23 (76,7%) en fentanilo ( $p=0,03$ ). (Ver anexo 7: tabla 6).

En cuanto a la frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios nuestros resultados muestran que al ingreso tanto los pacientes del grupo G como del grupo F no manifestaron la presencia de ninguno, lo cual para los 30 minutos presentó un puntaje medio de 2 puntos en la escala de impacto de náuseas y vómitos postoperatorios (mínimo 0 y máximo 3pts) en el grupo G y de 1 pto (min. 0pts, máx. 3pts) en grupo F ( $p=0,031$ ). Para los 60 minutos el puntaje medio fue de 1 punto (min. 0 y máx. 3pts) en el grupo G y de 2 pts. (min. 0pts, máx. 4pts) en grupo F ( $p=0,037$ ) y para los 120 minutos fue de 1 punto (min. 0 y máx. 5pts) en el grupo G y de 2 (min 0pts, máx. 5pts) en grupo F ( $p=0,099$ ) (Ver anexo 7: tabla 7).

Con respecto a los resultados obtenidos en la expresión de dolor según la EVA, se obtuvimos que a los 0 minutos en el grupo gabapentina 14 pacientes (46,7%) no referían dolor, 12 dolor leve (40%) y 4 moderado (13,3%) a diferencia del grupo F que 0 pacientes no presentaron dolor, 12 (40,0%) dolor leve y 4 (13,3%) moderado, ninguno de los grupos presentó dolor intenso ( $p= 0,001$ ). Para los 30 minutos 6 pacientes del grupo G no tenían dolor (20%), 16 lo manifestaron de forma leve (53,3%), 8 moderado (26,7%), por su parte en el grupo F ninguno no tenía dolor, 20 presentaron dolor leve (66,7%) y 10 moderado (33,3%) igualmente ninguno presentó dolor intenso ( $p= 0,036$ ). (Ver anexo 7: tabla 8)

Transcurrida la primera hora ningún paciente entre grupos refirió ausencia de dolor, 18 (60%) y 9 (30%) presentaron dolor leve en grupo G y F respectivamente, 11 dolor moderado en el grupo G (36,7%) y 21 (70%) en el grupo F, 1 presentó dolor intenso en grupo G ( $p=0,028$ ); al cabo de 2h 6 pacientes en el grupo G (20%) no presentaban dolor y 0 en grupo F, 18 (60%) y 9

(30%) (Grupo G y F respectivamente) refirieron dolor leve, 6 moderado en grupo G (20%) y 21 (70%) en el grupo F, ninguno manifestó dolor intenso ( $p= 0,001$ ) (Ver Anexo 7: figura 5).

## DISCUSIÓN

La laringoscopia y la intubación orotraqueal representan un estímulo al que se les atribuye una respuesta refleja que desarrolla el organismo frente al estrés, la cual genera una noxa por una consecuente liberación de catecolaminas que conlleva a un incremento de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, presión intracraneana, intraocular y consumo metabólico de oxígeno. <sup>(18-20)</sup>

Esta respuesta de forma general probablemente no tenga consecuencias mayores en individuos sanos, pero en sujetos con ciertas comorbilidades como: patologías cardiovasculares, endocrinas, renales, neurológicas, entre otras puede traer secuelas devastadoras. Por lo que en toda inducción anestésica se considera de suma importancia proteger la laringoscopia para evitar esta descarga refleja. <sup>(21-23)</sup>

Varias son las drogas que se han estudiado para controlar los cambios hemodinámicos, siendo la administración de opioides la opción más revisada en vista de su efecto sobre el eje hipotalámico -hipófisis- adrenal; entre ellos destaca el fentanilo un agonista opioide sintético por ser de los más manejados en la práctica diaria, ya que cuenta con ventajas como: rápido inicio de acción, mínimos efectos depresores directos en el miocardio, poca liberación de histamina y corta duración a bajas dosis. <sup>(28-29)</sup>

Se han descrito dosis de 2 hasta 20µg/kg de fentanilo vía endovenosa para atenuar la respuesta hemodinámica de forma segura, sin embargo también acarrea efectos adversos importantes como depresión respiratoria, prurito, náuseas y vómitos postoperatorios entre otros, por lo que se siguen buscando alternativas a su uso. <sup>(29)</sup>

Por su parte la gabapentina es un anticonvulsivante de segunda generación que se creó en primera instancia como agonista de GABA de acción central, no obstante se ha demostrado que sus efectos anticonvulsivos y analgésicos son mediados por modulación de la corriente calcio a través de su unión selectiva a la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio voltaje dependientes del receptor GABA, con una consecuente reducción en la liberación de neurotransmisores y por lo tanto una disminución en la hiperexcitabilidad neuronal. <sup>(34)</sup>

Siendo sus aplicaciones terapéuticas diversas más allá de ser un anticonvulsivo, así se ha utilizado para el tratamiento de la migraña, ansiedad, el dolor agudo, crónico, neuropático y

desde el 2006 con el estudio de *Memis et al.* <sup>(6)</sup> que describió que con una dosis de 800mg una hora previa a la cirugía, lograba atenuar la respuesta presora a la laringoscopia.

Igualmente *Kaya et al.* <sup>(43)</sup>, demostraron que el uso de 800 mg de gabapentina por vía oral dos horas antes de la cirugía disminuye efectivamente el aumento de la PAM secundario a la intubación endotraqueal y por su parte *Fassoulaki et al.* utilizaron 1600 mg de gabapentina (400 mg cada 6 horas) a partir del día anterior a la cirugía y encontraron de la misma forma una disminución de la tensión arterial pero no la taquicardia asociada a la laringoscopia e intubación orotraqueal. <sup>(44)</sup> Incluso en pacientes hipertensos se evidencia la disminución de la respuesta presora como demostraron *Bala et al.* <sup>(13)</sup>

Tomamos estas bases para nuestro estudio donde comparamos una dosis de 2,5 µg/kg de fentanilo debido al bien conocido efecto de los opioides, con 1200mg de gabapentina para la atenuación de la respuesta presora a la laringoscopia. Investigaciones previas como la de *Parida et al.* <sup>(14)</sup> utilizaron dosis menores de fentanilo (2 µg/kg) y de gabapentina (800mg), sin embargo en el estudio de *Bafna et al.* la atenuación de la respuesta hemodinámica a la intubación y el nivel de la misma se asociaron directamente con la dosis de gabapentina administrada, así a mayor dosis mayor efecto, por lo que tomamos una dosis máxima de gabapentina por vía oral para nuestro estudio y la comparamos con una dosis equipotente de fentanilo <sup>(45)</sup>.

Por motivos éticos no tomamos un grupo control, así tomamos 2 grupos: grupo G (n=30 pacientes) que recibieron 1200mg de gabapentina 2 horas previo a acto quirúrgico y grupo F (n=30) que recibieron 2,5µg/kg de fentanilo durante la inducción, nuestros resultados denotan que el grupo G en al momento basal tuvo menores FC (Ver anexo 7: tabla 2.1), PAS (Ver Anexo 7: tabla 3.1), PAD (Ver anexo 7: tabla 4.1) y PAM (Ver nexa 7: tabla 5.1) en relación al grupo fentanilo, lo que pudiera atribuirse a los efectos ansiolíticos atribuidos a la gabapentina demostrados en un reciente el meta análisis realizado por *Doleman B et al.* <sup>(7)</sup>.

Por el contrario, durante la inducción nuestros resultados arrojan que la reducción de FC en relación a la basal fue menor en grupo G (-2,7%) en comparación con el grupo F (-20%) (p= 0,025) (Ver anexo 7: tabla 2.2), cambios que se obtuvieron de igual forma posterior a la intubación en donde el grupo G tuvo un aumento del 23,3% de la FC en relación a la basal mientras que el grupo F tuvo una disminución del -11,3% (p=0,001), situación que se

mantiene transcurrido el primer minuto, tercero y quinto (Ver anexo 7: figura 1); resultados que difieren con los obtenidos por *Geeta et al.* <sup>(5)</sup> donde encontraron que el aumento de la FC fue menor en el grupo que recibió gabapentina, no obstante esta investigación utilizó un grupo placebo a diferencia de *Parida et al.* quienes al igual que en nuestro estudio compararon gabapentina con fentanilo y encontraron un aumento en la FC mayor en el grupo que recibió gabapentina. <sup>(14)</sup>

En cuanto a la PAS, PAD y PAM, el grupo G tuvo mayores cifras tensionales posterior a la intubación de forma global, así nuestros resultados denotan un aumento del 17,8% de la PAS en relación a la basal posterior a la intubación en comparación con una disminución del 9,4% en grupo F ( $p=0,001$ ) (Ver anexo 7: tabla 3.2) situación que se mantiene al primer, tercer y quinto minuto (Ver anexo 7: figura 2). Por su parte la PAD tuvo un incremento del 23,3% posterior a la intubación en relación a la basal en el grupo G y una disminución del 3,5% en el grupo F ( $p=0,001$ ) (Ver anexo 7: tabla 4.2) cambios que persisten al primer, tercer y quinto minuto (Ver anexo 7: figura 3). Igualmente la PAM presentó una variación en relación a la basal y obtenida posterior a la inducción del -19,8 % y el -37,3% en el grupo G y F respectivamente y de un + 20,5 % grupo G y - 6,0% grupo F posterior a la intubación ambos con una  $p=0,001$  (Ver anexo 7: tabla 5.2), manteniéndose de forma similar al primer, tercer y quinto minuto (Ver anexo 7: figura 4).

Nuestros resultados se oponen al trabajo realizado por *Ali A et al.* <sup>(11)</sup> donde 1200mg de gabapentina 2 horas previo a la cirugía atenúa la respuesta presora a la laringoscopia e intubación orotraqueal, sin embargo dicho estudio compara el uso de gabapentina en relación a un grupo placebo, lo cual parece no cumplirse al confrontarlo con fentanilo tal como el trabajo de *Parida et al.* <sup>(14)</sup> donde de forma similar obtuvieron cifras tensionales aumentadas en los sujetos que recibieron gabapentina.

Un reciente meta análisis realizado por *Doleman B et al.* tuvo hallazgos favorables en relación a la gabapentina con respecto a la reducción de las variables hemodinámicas: FC, PAD, PAS, PAM, cuando se usa la droga en comparación con grupo control, demostrando que pudiera tener asociado una reducción de la liberación de catecolaminas: adrenalina y noradrenalina además de cortisol, sin embargo es clínicamente pequeña su importancia (alrededor de 8%); por lo que la reducción de la respuesta presora pudiera más bien atribuirse a la inhibición de

los canales de calcio dependientes de voltaje de la membrana al igual que los bloqueadores de los canales de calcio. <sup>(7)</sup>

Por otra parte, encontramos que la gabapentina perioperatoria redujo las puntuaciones de dolor durante las primeras 2 horas después de la cirugía, así como la intensidad del dolor se presentó en mayor grado en el grupo fentanilo que en los pacientes que recibieron gabapentina los cuales exhibieron mayor analgesia (Ver anexo 7: figura 5). En el grupo G también se produjo mayor sedación postoperatoria (Ver anexo 7: tabla 6) al igual que en la revisión realizada por *Doleman B et al.* <sup>(33)</sup>, nuestros resultados arrojan que la gabapentina ha demostrado su eficacia como analgésico perioperatorio con reducciones en las puntuaciones de dolor y menor consumo de opioides en diversos tipos de cirugía, incluso cardiovasculares. <sup>(46, 47)</sup>

Algunos ensayos controlados aleatorios han sugerido que la dosis analgésica máxima efectiva de gabapentina es de 600 mg o 900 mg, mientras que otros han sugerido una dosis efectiva mediana de 1500 mg. <sup>(48-50)</sup> Los efectos postoperatorios de la gabapentina parecen equivalentes cuando se administra antes o después cirugía; <sup>(51,52)</sup> se considera más conveniente recibir la gabapentina preoperatoria para evitar las complicaciones secundarias a la colocación de una sonda nasogástrica en postoperatorio, además que algunos pacientes pueden beneficiarse de los efectos sedantes de la gabapentina antes de la operación.

Una revisión realizada en 2017 no observó un aumento constante sobre el ahorro de morfina al aumentar las dosis de gabapentina. Por el contrario, los regímenes de dosis más pequeños (0–350 mg) y más grandes (> 1050 mg) demostraron ser comparables en cuanto a la reducción en el consumo de morfina. No pudiendo encontrar una indicación clara de un efecto de la gabapentina relacionado con la dosis. Una posible explicación puede deberse al hecho de que las dosis más altas de gabapentina conducen a aumentos relativamente más pequeños en las concentraciones en sangre debido a la absorción saturable de gabapentina después de la administración oral. El efecto analgésico de la gabapentina se considera que está relacionado con sus propiedades antihiperálgicas, como se demostró para la dosificación única y múltiple en modelos de dolor voluntario humano. <sup>(53)</sup>

Así mismo, en vista de que a los opioides se le describe efectos adversos significativos como: disminución de la permeabilidad de la vía aérea, depresión respiratoria, retención urinaria, prurito, náuseas y vómitos postoperatorios entre otros; <sup>(29,54)</sup> existe actualmente toda una

corriente de anestesia libre de estos <sup>(54)</sup> y ya que su uso representa un factor de riesgo per se para la presentación de náuseas y vómitos postoperatorios <sup>(29)</sup>, uno de nuestros hallazgos secundarios fue evidenciar la frecuencia de aparición a través de la escala de impacto (Ver anexo 2), denotando en nuestros resultados que pese que al ingreso tanto los pacientes del grupo G como del grupo F no manifestaron la presencia de este efecto adverso, no se mantiene en el tiempo pues transcurrida la primera hora los sujetos pertenecientes al grupo F presentaron mayores puntuaciones en comparación con el grupo G ( $p=0,037$ ) situación que se mantiene para la segunda hora ( $p=0,09$ ) (Ver anexo 7: tabla 7).

Aunque a la gabapentina según *Doleman et al.* en sus dos investigaciones se le describen efectos desfavorables como confusión, letargia, mareos, vértigos, se cree que estos pudieran estar asociados al uso crónico de la misma. <sup>(7, 33)</sup> Vale destacar que ninguno de los pacientes del grupo G manifestó otro efecto adverso, no obstante pudiera estar asociado a una prolongación en el despertar, pero en comparación con el fentanilo presenta un perfil favorable, situación que ha sido poco analizada debido a la falta de estudios comparativos entre ambos fármacos, siendo el estudio de *Parida et al.* <sup>(14)</sup> un punto de referencia donde dichos autores no reportan diferencias estadísticamente significativas entre grupos y la presencia de efectos adversos, en contraposición con nuestros hallazgos que claramente denotan un menor impacto en la manifestación de náuseas y vómitos postoperatorios con el uso de gabapentina.

### **Limitaciones**

Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones que deben ser tomadas en cuenta para futuras investigaciones, en primera instancia no fue un estudio doble ciego ya que los pacientes del grupo F no recibieron placebo, no medimos los niveles plasmáticos de gabapentina, antes, durante y después del acto quirúrgico, así como los de catecolaminas, lo cual pudiera ser todo un hallazgo que le diera mayor importancia al estudio; por razones administrativas y logísticas no fue posible realizar medición de la tensión arterial invasiva que habría hecho más precisa la revisión de los cambios hemodinámicos y pese a que las laringoscopias fueron realizadas por anesthesiólogos experimentados, buscando que fueran en el mismo intervalo y condiciones, no fueron hechas por una sola persona lo cual puede generar variaciones inter individuales en cuanto a técnica y ejecución.

Por último, no evaluamos el tiempo de despertar en los pacientes en ambos grupos, lo cual puede ser un hallazgo importante ya que notamos que en el grupo G los pacientes presentaron prolongación del mismo en relación al grupo F y también se produjo mayor sedación postoperatoria manifestada en puntajes mayores en la escala de Ramsay.

### **Conclusión**

El uso de 1200 mg de gabapentina vía oral 2 horas previas a la inducción para la atenuación de la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal en pacientes sometidos a cirugías electivas no presenta mayor eficacia cuando se compara con 2,5  $\mu$ /kg de fentanilo vía endovenosa durante la inducción. Sin embargo al ingreso a quirófano disminuye la FC, PAS, PAD y PAM lo cual se puede atribuir a un efecto ansiolítico, así mismo se asocia a un efecto analgésico mayor, manifiesto en menores puntuaciones en la escala de EVA, además de menor impacto en la presencia de NVPO, pero a expensas también de una mayor sedación en el postoperatorio en comparación de los pacientes que solo recibieron fentanilo.

### **Recomendaciones**

Tomar en cuenta que la Gabapentina puede ser una alternativa en aquellos pacientes que tengan contraindicado el uso de opioides y que puede disminuir el consumo de los mismos, por lo tanto de la presencia de efectos adversos asociados a los opioides.

Promover el desarrollo de investigación y la realización de trabajos en esta misma línea tomando en cuenta las limitaciones presentes en este trabajo.

### **Agradecimiento**

Queremos agradecer al servicio de anestesiología del Hospital General “Dr. Miguel Pérez Carreño” a donde pertenecemos, por brindarnos las bases, recursos humanos y materiales además del constante apoyo para realizar la investigación.

## REFERENCIAS

- 1) Hagberg C, Artime C. Airway Management in the Adult. En: Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleisher L, Wiener J, Young W editores. Miller's Anesthesia. 8<sup>va</sup> ed. U.S.A: Elsevier Saunders; 2015: vol.1 p. 1647 – 1684.
- 2) Burkle C, Zepeda F, Bacon D, Rose S. A historical Perspective on Use of the Laryngoscope as a Tool in Anesthesiology. *Anesth.* 2004 Abr;100(1): 1003-1006.
- 3) Krhovsky D, Legget D, Pelham C, Worthington W. Enhanced direct laryngoscopy: managing routine and difficult airways using the McGRATH MAC EDL. [en línea]. U.S.A: *Anesthesiology News*; 2014 Agos [accesado el 06 May 2017]. Disponible en: [http://www.anesthesiologynews.com/download/SR1419\\_WM.pdf](http://www.anesthesiologynews.com/download/SR1419_WM.pdf)
- 4) Shribman A, Smith G, Achola K. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 1987 Mar; 59(3): 295-299.
- 5) Geeta B, Shahi K. Effect of gabapentin on pressor response to laryngoscopy and tracheal intubation: a double blind randomized placebo controlled study. *PJSR.* 2012 Oct;6(1): 1-7.
- 6) Memis D, Turan A, Karamanlioglu B, Seker S, Ture M. Gabapentin reduces cardiovascular response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Eur J Anaesthesiol.* 2006 Ago;23(1): 686-690.
- 7) Doleman B, Sherwin M, Lund JN, Williams JP. Gabapentin for the hemodynamic response to intubation: systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2016; 63(9) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27206565>
- 8) Cook T, MacDougall-Davis R. Complications and failure of airway management. *Br J Anaesth.* 2012 Dic;109(S1): 68-85.

- 9) Cook T, Woodall N, Frerk C. Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2011 Mar;106(5): 617-631
- 10) Kong V, Irwin M. Gabapentin: a multimodal drug?. *Br J Anaesth.* 2007; 99(6): 775-786
- 11) Ali A, El Gohary M, Ashmawi El, Kerdawy H, Essa H. Efficacy of perioperative oral gabapentin in attenuation of neuro-endocrine response to laryngoscopy and endotracheal intubation. *J Med Sci.* 2009 Ene; 9 (1): 24-29
- 12) Ifitikhar T, Taqi A, Sibtain A, Anjum S, Awan I. Oral gabapentin reduces hemodynamic response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2011; 15(1): 17-20.
- 13) Bala I, Bharti N, Ramesh N. Effect of gabapentin pretreatment on the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation in treated hypertensive patients. *Acta Anaesthesiol.* 2015 Sep; 53(3): 95-98.
- 14) Parida S, Ashraf N, Mathew J, Mishra S, Badhe A. Attenuation of the haemodynamic response to tracheal intubation with gabapentin, fentanyl and a combination of both: a randomized controlled trial. *Indian J Anaesth.* 2015 May; 59(5): 306-311.
- 15) Rouviere H, Delmas A. *Anatomía Humana. Cabeza y Cuello Tomo 1* (11<sup>a</sup>ed). Barcelona: Masson; 2005.
- 16) Kakodkara K, Schroeder J, Holingerb L. Laryngeal Development and Anatomy. *Adv Otorhinolaryngology* 2012; 73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22472221>

- 17) Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anesth* 2015; 59(9) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613399/>
- 18) Robert K. Stoelting M. Blood pressure and heart rate changes during short-duration laryngoscopy for tracheal intubation. Influence of viscous or intravenous lidocaine. *Anesth Analg* 1978;57:197-9.
- 19) Prys-Roberts P, Greene L, Meloche R, Foex P. Studies of anaesthesia in relation to hypertension-II. Haemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971;43:531-47.
- 20) Reid L, Brace D. Irritation of the respiratory tract and its reflex effect upon heart. *Surg Gynaec Obst* 1940;70:157-62.
- 21) Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD. Complication related to the pressor response to endotracheal intubation. *Anaesthesiology* 1977;47:524-5
- 22) Dalton B, Guiney T. Myocardial ischaemia from tachycardia and hypertension in coronary heart disease – Patient's undergoing anaesthesia. *Ann. Mtg. Boston: American Society of Anesthesiologists*; 1972. p. 201-2.
- 23) Donegan MF, Bedford RF. Intravenously administered lignocaine prevents intracranial hypertension during endotracheal suctioning. *Anaesthesiology* 1980;52:516-8.
- 24) Burburan SM, Xisto DG, Rocco PR. Anaesthetic management in asthma. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73(6) 357-365

- 25) Haidry M, Khan F. Comparison of hemodynamic response to tracheal intubation with Macintosh and McCoy laryngoscopes. *Journal of Anesthesiology Clinical Pharmacology* 2013; 29(2) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3713667/>
- 26) Helfman SM, Gold MI, DeLisser EA, Herrington CA. Which drug prevents tachycardia and hypertension associated with tracheal intubation: lidocaine, fentanyl, or esmolol?. *Anesth Analg* 1991; 72(4) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1672488>
- 27) Gulabani M, Gurha P, Kulshreshtha N. Comparative analysis of efficacy of lignocaine 1,5 mg/kg and two different doses of dexmedetomidine (0,5 µg/kg and 1 µg/kg) in attenuating the hemodynamic pressure response to laryngoscopy and intubation. *Anesth Essays Res* 2015; 9 (1): 5-14.
- 28) Khan FA, Ullah H. Pharmacological agents for preventing morbidity associated with the haemodynamic response to tracheal intubation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 3;(7) Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23824697>
- 29) Fukuda K. Opioid analgesics. En: Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleisher L, Wiener J, Young W editores. *Miller's Anesthesia*. 8<sup>va</sup> ed. U.S.A: Elsevier Saunders; 2015: vol.1 p. 864 – 914.
- 30) Yaksh T, Wallace M. Opioides, analgesia, tratamiento y dolor. En: Chabner B, Knollman B editores. *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 12<sup>a</sup> ed. U.S.A: Mc Graw Hill; 2012: p. 481-526.
- 31) Nazir M, Salim B, Khan F. Pharmacological agents for reducing the haemodynamic response to tracheal intubation in paediatric patients: a systematic review. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Nov; 44(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27832553>.
- 32) Achuthan S, Singh I, Varthya S, Srinivasan A, Chakrabarti A, Hota D. Gabapentin prophylaxis for postoperative nausea and vomiting in abdominal surgeries: a quantitative

analysis of evidence from randomized controlled clinical trials. *Br J Anaesth* 2015; 114: 588-97

33) Doleman B, Heinink T, Read D, Faleiro R, Lund J, Williams J. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain. *Anaesthesia* 2015; 70: 1186-204

34) McNamara J. Farmacoterapia de las epilepsias. En: Chabner B, Knollman B editores. Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapeutica. 12ª ed. U.S.A: Mc Graw Hill; 2012: p. 583-606.

35) Richens A. Clinical pharmacokinetics of gabapentin. In: Chadwick D, ed. *New Trends in Epilepsy Management: The Role of Gabapentin*. London: Royal Society of Medicine, 1993; 41 – 6

36) Busch J, Radulovic L, Bockbrader H. Effect of Maalox TC on single-dose pharmacokinetics of gabapentin capsules in healthy subjects. *Pharm Res* 1992; 9: S315

37) Todd R, McDavid S, Brindley R, Jewell M, Currie K. Gabapentin inhibits catecholamine release from adrenal chromaffin cells. *Anesthesiology* 2012; 116: 1013-24.

38) Karbic V, Skoda M, Antoncic D, Kristofic I, Komar D, Trobonjaca Z. Gabapentin-induced changes of plasma cortisol level and immune status in hysterectomized women. *Int Immunopharmacol* 2014; 23: 530-6.

39) Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *Jl Pharmacol Sci* 2006; 100: 471-86.

40) Bertrand S, Ng GY, Purisai MG. The anticonvulsant, antihyperalgesic agent gabapentin is an agonist at brain g-aminobutyric acid type B receptors negatively coupled to voltage-dependant calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298:15-24

- 41) 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: 97– 100
- 42) Maneuf Y, Hughes J, McKnight A. Gabapentin inhibits the substance P-facilitated K $\alpha$  evoked release of [3H] glutamate from rat caudal trigeminal nucleus slices. *Pain* 2001; 93: 191 – 6.
- 43) Kaya F, Yavascaoglu B, Baykara M, et al. Effect of oral gabapentin on the intraocular pressure and hemodynamic responses induced by tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(8):1076-80.
- 44) Fassoulaki A, Melemini A, Paraskeva G, Petropoulos G. Gabapentin attenuates the pressor response to direct laryngoscopy and tracheal intubation. *Br J Anaesth* 2006; 96: 769-773.
- 45) Bafna U, Goyal V, Garg A. A comparison of different doses of gabapentin to attenuate the hemodynamic response to laryngoscopy and tracheal intubation in normotensive patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2011; 27(1):43-6.
- 46) Clarke H, Bonin R, Orser B, Englesakis M, Wijesundera D, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2012; 115: 428-42.
- 47) Ucak A, Onan B, Sen H, Selcuk I, Turan A, Yilmaz A. The effects of gabapentin on acute and chronic postoperative pain after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2011; 25: 824-9

- 48) Khan Z, Rahimi M, Makarem J, Khan R. Optimal dose of pre-incision/post-incision gabapentin for pain relief following lumbar laminectomy: a randomized study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2011; 55: 306–12
- 49) Van Elstraete A, Tirault M, Lebrun T, Sandefo I, Bernard J, Polin B, Vally et al. The median effective dose of preemptive gabapentin on postoperative morphine consumption after posterior lumbar spinal fusion. *Anesthesia and Analgesia* 2008; 106: 305–8
- 50) Pandey C, Navkar V, Giri P, Raza M, Behari S, Singh R, Sigh U et al. Evaluation of the optimal preemptive dose of gabapentin for postoperative pain relief after lumbar discectomy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal Neurosurg Anesthesiol* 2005; 17: 65–8
- 51) Metry A, Ishak S, Khattab A. Does gabapentin have preemptive effects in women undergoing mastectomy? *Anaesth and Intensive Care. Italy* 2008; 59: 62–76.
- 52) Pandey C, Singhal V, Kumar M, Lakra A, Ranjan R, Pal R, et al. Gabapentin provides effective postoperative analgesia whether administered pre-emptively or post-incision. *Can J Anesth* 2005; 52: 827–31.
- 53) Fabritius M, Wetterslev J, Mathiesen O, Dahl J. Dose-related beneficial and harmful effects of gabapentin in postoperative pain management – post hoc analyses from a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *J Pain Res* 2017; 10: 2547—2563.
- 54) Sultana A. Opioid Free Anesthesia and Analgesia: a paradigm shift- from bariatric anesthesia to your daily anesthetic practice. Refresher Course Lectures Anesthesiology. En: *Anesthesiology the annual meeting of American Society of Anesthesiologist; San Francisco U.S.A* Oct 2018; 115: p. 1-7.

## ANEXOS

### Anexo 1: Escala de sedación de Ramsay

Nivel	Descripción
Despierto	
1	Con ansiedad y agitación o inquieto
2	Cooperador, orientado y tranquilo
3	Somnoliento. Responde a estímulos verbales normales.
Dormido	
4	Respuesta rápida a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo
5	Respuesta perezosa a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo
6	Ausencia de respuesta a ruidos fuertes o a la percusión leve en el entrecejo

Adaptada de: Ramsay MA, et al<sup>13</sup>.

**Fuente:** Dawson R. Sedation assessment using the Ramsay scale. *Emergency Nurse* 2010; 10 (8): 18-20.

## Anexo 2: Escala de impacto de náuseas y vómitos postoperatorios

### P1. ¿Usted vomitado o tenido arcadas secas\*?

0. No
1. Una vez
2. Dos veces
3. Tres o más veces

### P2. ¿Usted ha experimentado náuseas (“una sensación de inquietud en el estómago y una leve necesidad de vomitar”)? Si es si, ¿Ha sentido que las náuseas interfieren con sus actividades cotidianas como ser capaz de levantarse de la cama, moverse libremente en cama, caminar normal, beber o comer?

0. No
1. Algunas veces
2. A menudo o casi siempre
3. Todo el tiempo

Para calcular la escala de impacto de NPVO, adhiera el número equivalente a la respuesta. Un puntaje  $\geq 5$  define como clínicamente importante las NVPO.

\* contar episodios distintos: varios vómitos o arcadas secas que ocurren en un corto periodo de tiempo, digamos que 5 minutos, deben contarse como un solo episodio; múltiples episodios requieren períodos de tiempo distintivos sin vómitos o arcadas secas.

**Fuente:** Myles P, Wengritzky R. Simplified postoperative nausea and vomiting impact scale for audit and post-discharge review. Br J Anaesth. 2012 Ene; 108(3): 423-429

Q1. Have you vomited or had dry-retching\*?

0. No
1. Once
2. Twice
3. Three or more times

Q2. Have you experienced a feeling of nausea (“an unsettled feeling in the stomach and slight urge to vomit”)? If yes, has your feeling of nausea interfered with activities of daily living, such as being able to get out of bed, being able to move about freely in bed, being able to walk normally, or eating and drinking?

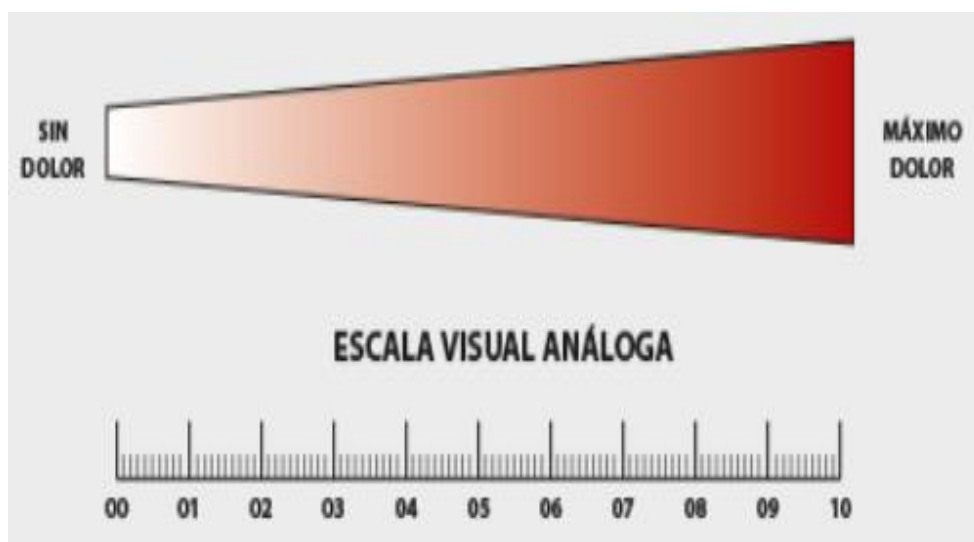
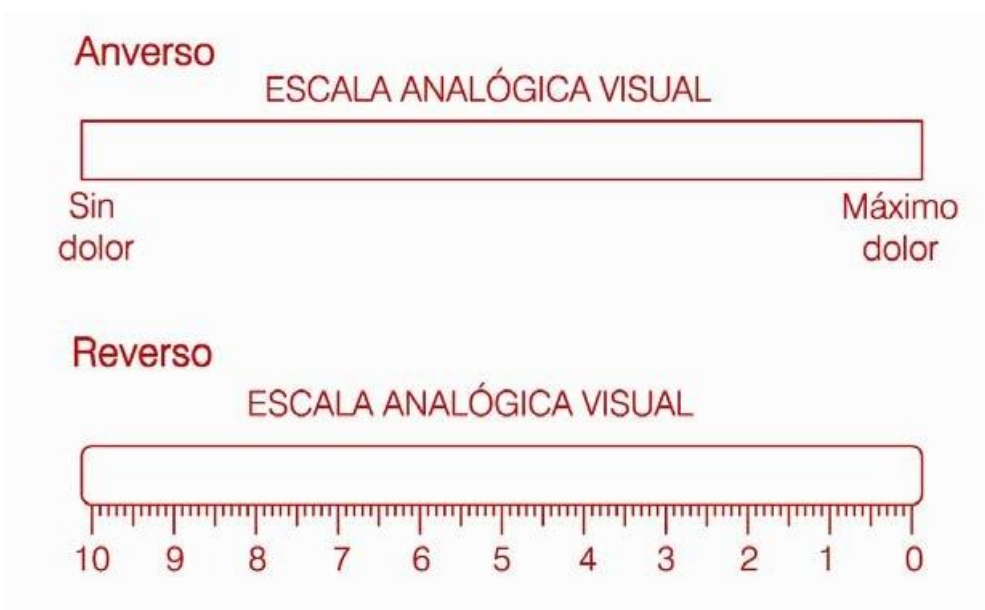
0. Not at all
1. Sometimes
2. Often or most of the time
3. All of the time.

To calculate the PONV Impact Scale score, add the numerical responses to questions 1 and 2. A PONV Impact Scale score of  $\geq 5$  defines clinically important PONV.

---

\*count distinct episodes: several vomits or retching events occurring over a short time frame, say 5 min, should be counted as one vomiting/dry-retching episode; multiple episodes require distinct time periods without vomiting/dry-retching.

### Anexo 3: Escala visual análoga (EVA)



**Fuente:** Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor.

*Herramientas de Evaluación de Dolor.* Puente JP. <http://www.fedelat.com/info/5-11-escala-visual-anloga.html>

#### **Anexo 4: Consentimiento informado**

##### **Consentimiento informado**

Yo \_\_\_\_\_, portador de la CI: \_\_\_\_\_ declaro haber sido informado y haber aceptado ser incluido (a) en el trabajo de investigación que realizarán los médicos Albana Gámez Guilarte y Aldo Saad Diab, que al ser sometido a anestesia general se me realizará laringoscopia (visualización de mis cuerdas vocales) y se me introducirá un tubo endotraqueal para mi ventilación artificial, esto conlleva a un estímulo de mi sistema cardiovascular que podría tener efectos deletéreos; se me administrará gabapentina vía oral 2 horas antes de entrar al quirófano o fentanilo vía endovenosa para determinar si éstas son útiles y en qué magnitud para disminuir, o en el mejor de los casos, prevenir dicho reflejo cardiovascular (que consiste en aumento de la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca). Estoy consciente que como todos los fármacos tiene efectos secundarios y reacciones adversas como somnolencia, mareos, dolor de cabeza, temblor de alguna parte del cuerpo, sequedad de la boca, enrojecimiento de la piel y otros menos comunes; y que cualquier alteración de las mencionadas que se presente se iniciará manejo inmediato a fin de corregir y/o prevenir complicaciones consecuentes.

En éste estudio al que seré sometido, yo, acepto y estoy consciente de manera abierta que los resultados que se arrojen de éste experimento servirán para contribuir al mejor manejo de los pacientes a futuro, sometidos a la anestesia general con intubación orotraqueal. Además, los datos que me identifican no podrán ser divulgados por los investigadores, al menos que la ley lo exija y, estoy, consciente que puedo interrumpir mi participación en cualquier momento sin que esta decisión me perjudique.

Expreso que he leído el protocolo de investigación que se me ha suministrado y he recibido respuestas a todas mis preguntas y dudas, por parte del equipo médico.

Firma del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Testigo: \_\_\_\_\_ Testigo: \_\_\_\_\_

**Anexo 5: Instrumento de recolección de datos**

**GABAPENTINA VS FENTANILO PARA ATENUAR DE LA RESPUESTA  
HEMODINÁMICA A LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN CIRUGÍAS  
ELECTIVAS.**

	Demográficos	Intraoperatorio					UCPA			
<b>Grupo:</b>	<b>EDAD:</b>		<b>FC</b>	<b>PAS</b>	<b>PAD</b>	<b>PAM</b>		<b>RAM</b>	<b>NVPO</b>	<b>EVA</b>
	<b>ASA:</b>							<b>SAY</b>		
	<b>IMC:</b>	<b>0min</b>					<b>0min</b>			
	<b>Entrada a qx:</b>									
	<b>Duración cx:</b>	<b>1min</b>					<b>30min</b>			
	<b>Hora salida qx:</b>									
	<b>Hora entrada UCPA:</b>	<b>3min</b>					<b>1h</b>			
<b>Hora de alta UCPA:</b>										
<b>Contacto:</b>	<b>5min</b>					<b>2h</b>				
	<b>Observaciones:</b>									

## Anexo 6: Operacionalización de las variables

Variable	Dimensión	Tipo de variable	Indicador	Subindicadores
Edad	Clínica	Cuantitativa discreta	Años	18- 65 años
Género	Clínica	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino	
Estatus físico	Clínica	Cualitativa discreta	ASA	I II
Estado nutricional	Clínica	Cuantitativas continuas	Índice de masa corporal (IMC)	Bajo peso: < 18,5 Normal: 18,5-24,99 Sobrepeso: 25-29,99 Obesidad: ≥ 30
Tensión arterial sistólica	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	90-180 mmHg
Tensión arterial diastólica	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	55- 110 mmHg
Tensión arterial media	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	60-120 mmHg
Frecuencia cardiaca	Clínica	Cuantitativa discreta	Latidos por minuto (lpm)	60 – 110 lpm
Intensidad del dolor	Clínica	Cualitativa ordinal	Escala visual análoga (EVA)	0 1-3 4-7 8-10
Nivel de sedación	Clínica	Cualitativa ordinal	Escala de sedación de Ramsay	Despierto: 1-3 Dormido: 4-6
Efectos adversos	Clínica	Cualitativa dicotómica	Escala de impacto de náuseas y vómitos	≤ 5 sin importancia clínica ≥ 5 con importancia clínica

## Anexo 7: Tablas y figuras derivadas del estudio.

**Tabla 1. Distribución de pacientes según características basales.**

<b>Variables</b>	<b>Gabapentina</b>		<b>Fentanilo</b>		<b>p</b>
n	30		30		
Edad (años)(*)	41 ± 15		41 ± 13		0,848
IMC (*)	23,5 ± 3,6		24,5 ± 2,3		0,214
Sexo					0,606
Masculino	16	53,3%	14	46,7%	
Femenino	14	46,7%	16	53,3%	
ASA					0,301
I	18	60,0%	14	46,7%	
II	12	40,0%	16	53,3%	

n: número de pacientes

(\*) media ± desviación estándar

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 2.1. Variación de la FC entre grupos.**

<b>Tiempo</b>	<b>Gabapentina</b>		<b>Fentanilo</b>		<b>p</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	
Basal	73	9	80	14	0,036
Post inducción	71	9	64	7	0,002
Post intubación	90	8	71	9	0,001
Post intubación 1 min	92	7	74	9	0,001
Post intubación 3 min	89	7	73	10	0,001
Post intubación 5 min	85	7	70	10	0,001

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

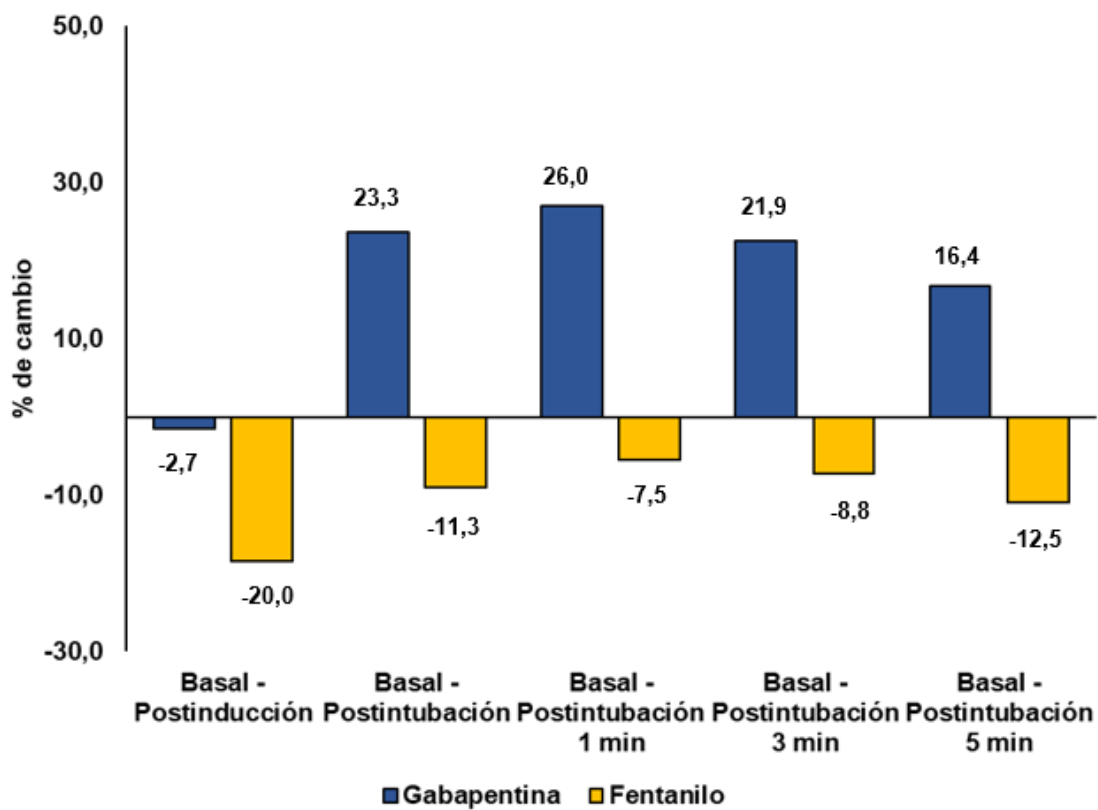
**Tabla 2.2. Cambio porcentual de la FC según grupos.**

Seguimiento	Gabapentina	Fentanilo	p
Basal vs postinducción	-2,7	-20,0	0,025
Basal vs postintubación	23,3	-11,3	0,001
Basal vs postintubación 1 min	26,0	-7,5	0,001
Basal vs postintubación 3 min	21,9	-8,8	0,001
Basal vs postintubación 5 min	16,4	-12,5	0,014

Valores expresados en porcentajes

Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Figura 1. Cambio intra sujetos de la FC según grupos (%).**



Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 3.1. Variación de la PAS entre grupos.**

<b>Tiempo</b>	<b>Gabapentina</b>		<b>Fentanilo</b>		<b>p</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	
Basal	118	16	122	12	0,312
Post inducción	95	12	102	10	0,017
Post intubación	138	16	110	11	0,001
Post intubación 1 min	137	16	113	14	0,001
Post intubación 3 min	133	15	114	13	0,001
Post intubación 5 min	131	14	113	13	0,001

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

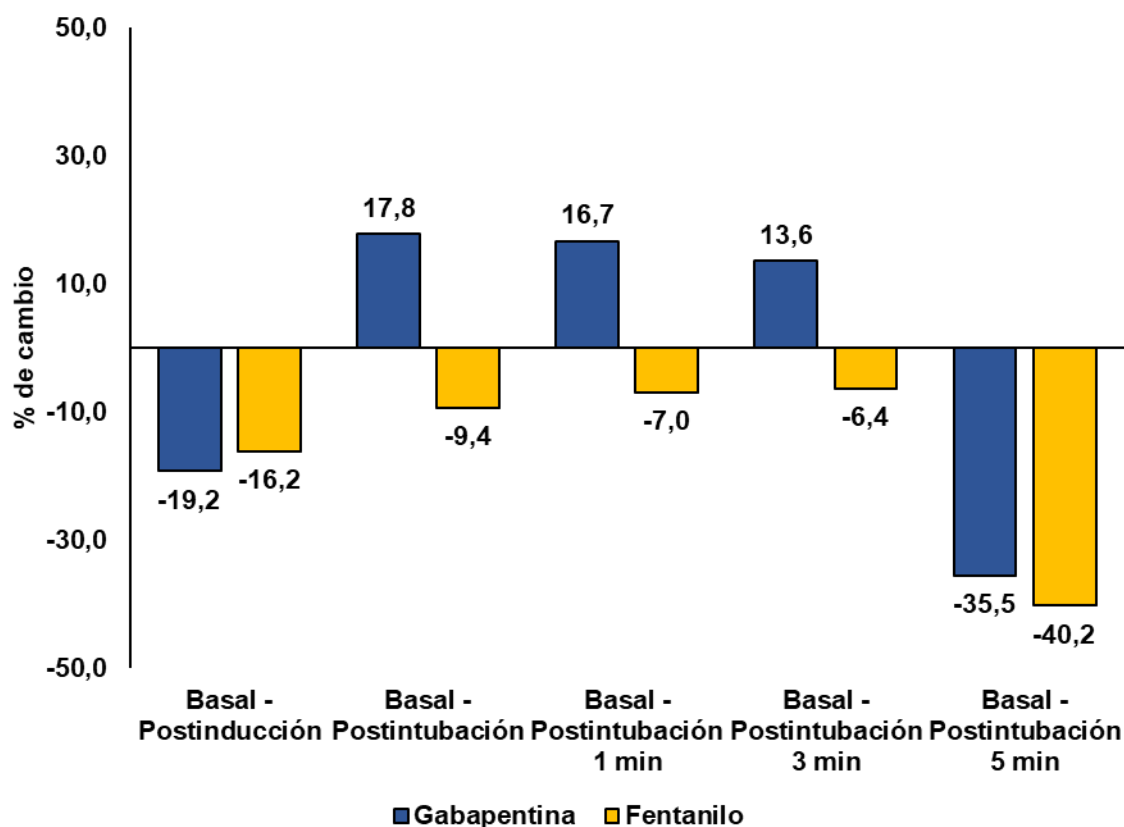
**Tabla 3.2. Cambio porcentual de la PAS según grupos.**

<b>Seguimiento</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Fentanilo</b>	<b>p</b>
Basal vs postinducción	-19,2	-16,2	0,046
Basal vs postintubación	17,8	-9,4	0,001
Basal vs postintubación 1 min	16,7	-7,0	0,001
Basal vs postintubación 3 min	13,6	-6,4	0,001
Basal vs postintubación 5 min	-35,5	-40,2	0,025

**Valores expresados en porcentajes**

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Figura 2. Cambio intra sujetos de la PAS según grupos (%)**



Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 4.1. Variación de la PAD entre grupos.**

Tiempo	Gabapentina		Fentanilo		p
	Media	DE	Media	DE	
Basal	67	7	76	11	0,001
Post inducción	54	6	67	10	0,001
Post intubación	82	9	73	10	0,001
Post intubación 1 min	81	8	75	10	0,010
Post intubación 3 min	78	8	75	9	0,087
Post intubación 5 min	75	8	73	9	0,244

Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

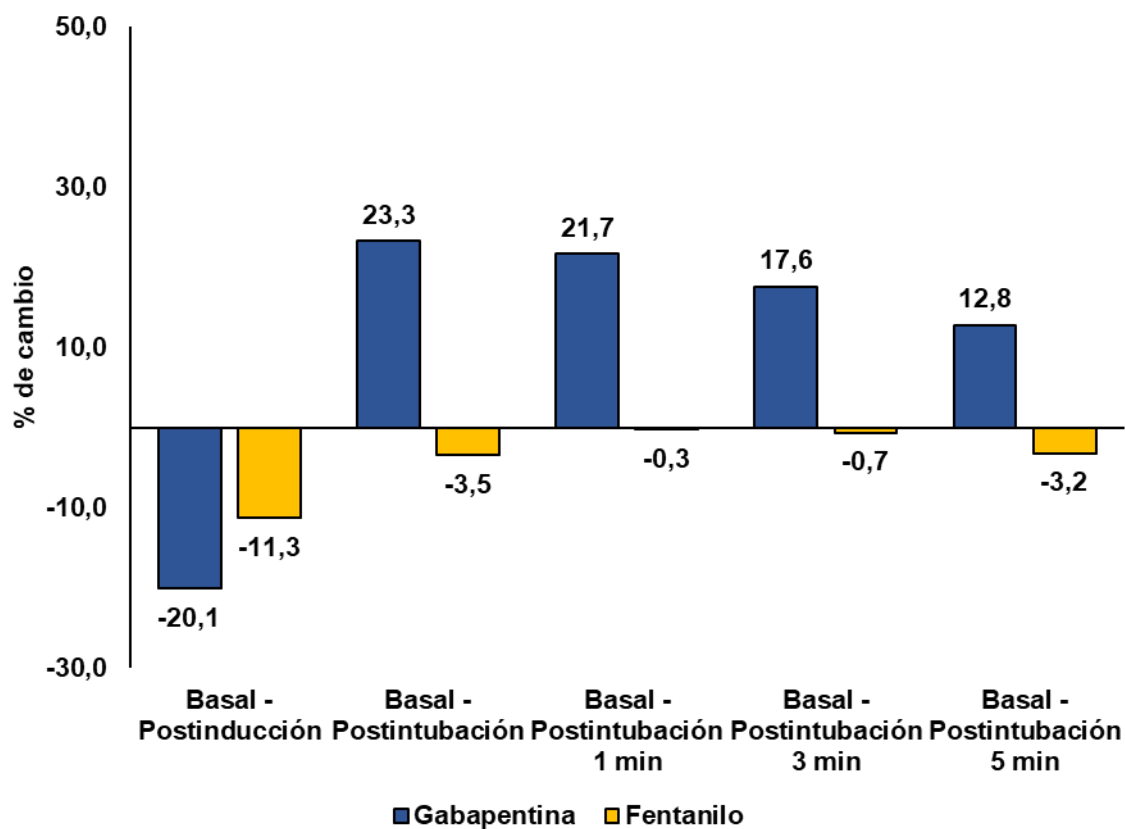
**Tabla 4.2. Cambio porcentual de la PAD según grupos.**

Seguimiento	Gabapentina	Fentanilo	p
Basal vs postinducción	-20,1	-11,3	0,001
Basal vs postintubación	23,3	-3,5	0,001
Basal vs postintubación 1 min	21,7	-0,3	0,001
Basal vs postintubación 3 min	17,6	-0,7	0,001
Basal vs postintubación 5 min	12,8	-3,2	0,001

Valores expresados en porcentajes

Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Figura 3. Cambio intra sujetos de la PAD según grupos (%).**



Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 5.1. Variación de la PAM entre grupos.**

<b>Tiempo</b>	<b>Gabapentina</b>		<b>Fentanilo</b>		<b>p</b>
	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	
Basal	84	9	91	10	0,009
Post inducción	67	7	57	6	0,001
Post intubación	101	10	85	9	0,001
Post intubación 1 min	100	9	88	10	0,001
Post intubación 3 min	97	9	88	10	0,001
Post intubación 5 min	94	9	86	9	0,001

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

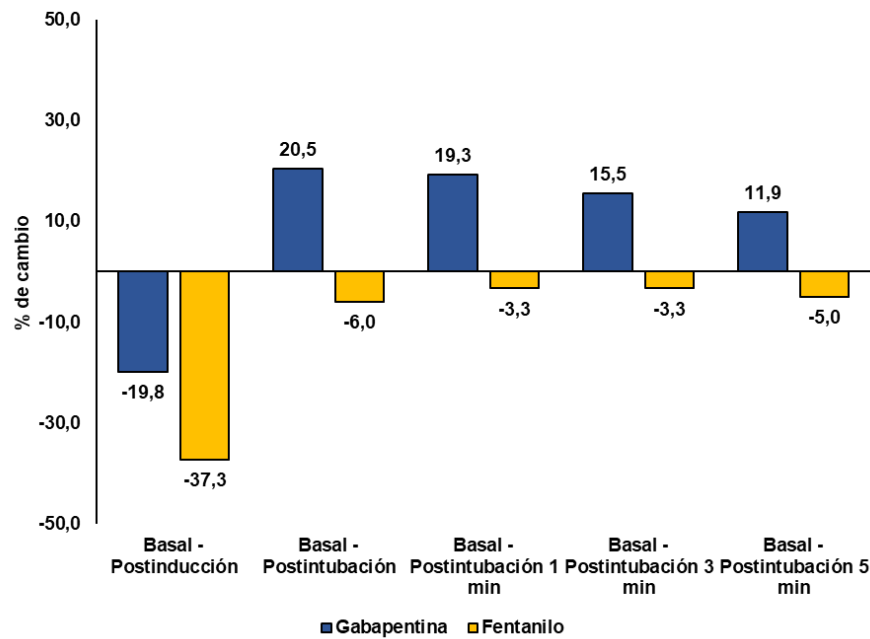
**Tabla 5.2. Cambio porcentual de la PAM según grupos.**

<b>Seguimiento</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Fentanilo</b>	<b>p</b>
Basal vs postinducción	-19,8	-37,3	0,001
Basal vs postintubación	20,5	-6,0	0,001
Basal vs postintubación 1 min	19,3	-3,3	0,001
Basal vs postintubación 3 min	15,5	-3,3	0,001
Basal vs postintubación 5 min	11,9	-5,0	0,001

**Valores expresados en porcentajes**

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Figura 4. Cambio intra sujetos de la PAM según grupos (%)**



**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 6. Distribución de pacientes según resultado de la escala Ramsay.**

RAMSAY	Gabapentina		Fentanilo		p
	n	%	n	%	
Ingreso UCPA					0,003
Puntuación:					
1	1	3,3	7	23,3	
2	5	16,7	13	43,3	
3	18	60,0	7	23,3	
4	6	20,0	3	10,0	

30 minutos					0,003
Puntuación:					
1	1	3,3	7	23,3	
2	9	30,0	17	56,7	
3	20	66,7	6	20,0	
4	0	0,0	0	0,0	
60 minutos					0,001
Puntuación:					
1	2	6,7	5	16,7	
2	14	46,7	24	80,0	
3	14	46,7	1	3,3	
4	0	0,0	0	0,0	
120 minutos					0,033
Puntuación:					
1	1	3,3	7	23,3	
2	27	90,0	23	76,7	
3	2	6,7	0	0,0	
4	0	0,0	0	0,0	

---

**n:** número de pacientes

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 7. Distribución de pacientes según resultado de la escala NVPO.**

<b>NVPO</b>	<b>Gabapentina</b>	<b>Fentanilo</b>	<b>p</b>
Ingreso	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0,942
30 min	2 (0 - 6)	1 (0 - 3)	0,031
60 min	1 (0 - 3)	2 (0 - 4)	0,037
120 min	1 (0 - 5)	2 (0 - 5)	0,099

mediana (mínimo - máximo)

**Fuente:** Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

**Tabla 8. Distribución de pacientes según resultado de la escala EVA.**

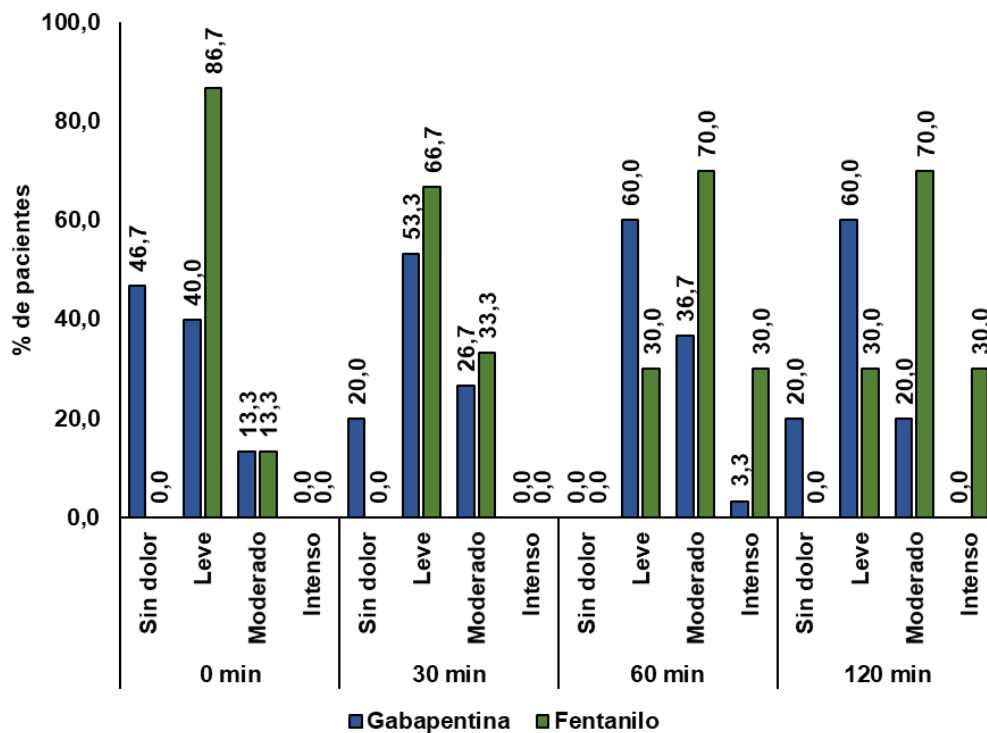
<b>EVA</b>	<b>Gabapentina</b>		<b>Fentanilo</b>		<b>p</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
0 min					0,001
Sin dolor (0pts)	14	46,7	0	0,0	
Leve (1-3pts)	12	40,0	26	86,7	
Moderado (4-6pts)	4	13,3	4	13,3	
Intenso (> 7pts)	0	0,0	0	0,0	
30 min					0,036
Sin dolor (0pts)	6	20,0	0	0,0	
Leve (1-3pts)	16	53,3	20	66,7	
Moderado (4-6pts)	8	26,7	10	33,3	
Intenso (> 7pts)	0	0,0	0	0,0	

60 min					0,028
Sin dolor	(0pts)	0	0,0	0	0,0
Leve	(1-3pts)	18	60,0	9	30,0
Moderado	(4-6pts)	11	36,7	21	70,0
Intenso	(> 7pts)	1	3,3	0	0,0
120 min					0,001
Sin dolor	(0pts)	6	20,0	0	0,0
Leve	(1-3pts)	18	60,0	9	30,0
Moderado	(4-6pts)	6	20,0	21	70,0
Intenso	(> 7pts)	0	0,0	0	0,0

n: número de pacientes

Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)

Figura 5. Escala EVA según grupo (%).



Fuente: Datos obtenidos de la investigación. (Gámez, Saad; 2018)