

UNIVERSIDAD DE PANAMÁ  
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES, EXACTAS Y TECNOLOGÍA  
ESCUELA DE BIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADUACIÓN

**Título**

**EVIDENCIA DEL POTENCIAL ADICTIVO DE LA GABAPENTINA: UN ESTUDIO  
PRELIMINAR EN RATONES C57BL/6**

**Postulante:**

Nombre: Verónica E. Lozada

Cédula: EC-46-12491

Trabajo de graduación presentado a la Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y Tecnología como requisito parcial para optar al título de Licenciatura en Biología con orientación en Fisiología y Comportamiento Animal.

Asesora Principal: Mgtr. Gloria Montenegro

Asesor: Dr. Armando Castillo

Asesor: Dr. José Young

27 de Noviembre de 2023

Panamá, República de Panamá.



TRIBUNAL EXAMINADOR

**EVIDENCIA DEL POTENCIAL ADICTIVO DE LA GABAPENTINA: UN ESTUDIO  
PRELIMINAR EN RATONES C57BL/6**

Por:

Verónica E. Lozada

\_\_\_\_\_

EC-46-12491

Trabajo de graduación a consideración de la Escuela de Biología como requisito parcial para optar por el título de Licenciatura en Biología con Orientación en Fisiología y Comportamiento Animal.

Jurados:

Mgtr. Gloria Montenegro

\_\_\_\_\_  
Asesora Principal

Dr. Armando Castillo

\_\_\_\_\_  
Coasesor

Dr. José Young

\_\_\_\_\_  
Coasesor

Dra. Maria Carreira

\_\_\_\_\_  
Asesora Externa

# Índice

<b>Índice</b>	<b>3</b>
<b>Agradecimientos</b>	<b>8</b>
<b>Resumen</b>	<b>10</b>
<b>Introducción</b>	<b>12</b>
Adicciones	14
La Gabapentina	15
Animales y el comportamiento en el estudio de la Adicción	18
<b>Justificación</b>	<b>21</b>
<b>Objetivos</b>	<b>23</b>
Objetivo general	23
Objetivos específicos	23
<b>Hipótesis</b>	<b>23</b>
<b>Materiales y métodos</b>	<b>24</b>
Animales	24
Pruebas estadísticas	24
El ensayo de las dos botellas	24
Acondicionamiento	25
Evaluación de preferencia dos botellas	26
Ensayo de preferencia de lugar condicionado (CPP)	27
Aparato	27
Aclimatación	28
Acondicionamiento	28
Evaluación de preferencia CPP	29
<b>Resultados</b>	<b>30</b>
El ensayo de las dos botellas	30
Ensayo de preferencia de lugar condicionado (CPP)	33
<b>Discusión</b>	<b>36</b>

<b>Conclusiones</b>	<b>42</b>
<b>Recomendaciones</b>	<b>44</b>
<b>Referencias</b>	<b>45</b>

# Agradecimientos

Escribir los agradecimientos de mi tesis es algo que significa mucho para mí, pues desde un principio me dije a mí misma que los agradecimientos sería lo último que escribiría y con ello le daría cierre a esta hermosa etapa.

Este trabajo lo comencé a gestar en mi último año de carrera, en el cual pensé que si no tenía pasión especial en ninguna área de investigación ¿cómo haría para hacer de mi trabajo algo especial? Fue entonces cuando entró la primera protagonista de esta historia, la profesora Lesbia De Gracia, quien fue mi profesora de seminario y me dio el primer empujón de guía y seguridad para comenzar este camino. La profesora Lesbia me puso en contacto con mi asesor, el Dr. Armando Castillo, quien ingresó en el segundo momento de esta historia; pero ha sido el que más aportó en todo el trabajo. El Dr. Armando no solo aportó con su intelecto y experiencia para lograr un trabajo pulcro y exitoso, sino también aportó en mí como persona, aportó en mí como nueva investigadora y futura profesional, fue preciso en decirme las palabras que necesitaba escuchar en el momento en que más me hacían falta, fue paciente, comprensivo, pero nunca me dejó flaquear en nuestro objetivo final. En el camino, tuvimos muchos percances; no obstante, en cada dificultad hubo una persona que dio de sí mismo para que yo pudiera avanzar. La Dra. María Carreira y la Dra. Rosa de Jesús fueron parte de este proyecto, pues con su experiencia en este campo de estudio aportaron mucho más de lo que pude pedir. No tengo dudas de que sin el equipo del Bioterio de Indicasat AIP, este trabajo jamás habría sido posible, con su tiempo y dedicación estuvieron allí durante todo el estudio. Mi Asesora, la profesora Gloria Trujillo, ejerció la fuerza motora final para lograr la meta, cuando ya muchos estábamos cansados. A mi asesor el Dr. José Young, le agradezco por su exigencia y así elevar mi trabajo a mayor excelencia. Le agradezco a mi alma mater la Universidad de Panamá por haberme acogido cuando llegué por primera vez, mi casa de estudios se convirtió en mi segundo hogar, un lugar donde me sentía segura, con todo para triunfar. A todos los profesores que cultivaron en mí, hoy cosechan a una nueva licenciada y por ello estaré profundamente agradecida.

La parte del esfuerzo académico que involucra una tesis a veces pareciera la de mayor peso, pero no lo es, porque no importa todos los conocimientos académicos que una persona posea, sino tiene la voluntad para hacerlo.

Cuando casi perdí la voluntad, mi esposo Servio Rendon nunca la perdió, se desveló conmigo, escuchó todas mis ideas, aprendió de física, de química, de biología, de fisiología y comportamiento para acompañarme en esta travesía. Cuando me sentí incapaz de lograr esta meta, mi mamá me dijo que no era una competición de velocidad, sino de resistencia. Cuando casi tiré la toalla mis hermanas Vivian y Carolina Rodríguez me dijeron que no había vergüenza en a veces necesitar ayuda, que los que piden ayuda solo son aquellos valientes en reconocerlo. A mis hermanos Richard y Héctor Rodríguez por su ejemplo de que ser profesional sí vale la pena y por siempre creer en su hermanita pequeña. En el momento que necesité una compañera de estudios conseguí que mi prima Paula se sentara conmigo los domingos en un café para estudiar. Para las quinientas dudas que tuve del proceso, tuve a mi ahora colega Lic. Alvis Núñez, quien con paciencia me mostró el camino. Cuando me hizo falta amigas que me dijeran “dale que vas bien” Isabel Balestrini y Priscilla Alemán siempre se hicieron presente. Le doy gracias mi familia Rendón Montero, porque sin fallar me dieron aliento, sin fallar oraron por mí y sin fallar creyeron en mí. Agradezco a aquellos que me apoyaron y con su ayuda hicieron posible mis primeros años de estudio, pues sin ellos no habría llegado hasta aquí: Jeannie Pittí y Alejandro Lagrotta. Por último, agradezco a mis padres Sandra Mora y Oscar Rodríguez, a mi abuela Benilde Mora y a tío Roberto Del Nogal, quienes me criaron y me lanzaron como flecha para triunfar.

Pero, sobre todas las cosas, le doy gloria a Dios, quien me dio la inteligencia suficiente, las herramientas necesarias y me rodeó de las personas indicadas que me llevarían a cumplir esta meta. Porque con Dios estamos llenos de fruto, pero separados de él, nada podemos hacer (Juan 15:5). Quien pensó en mí desde el vientre, creyó que mi vida tenía un valor y me dio un propósito (Jeremías 1:5).

Aún no conozco completamente mi propósito, pero desde mi lugar de influencia seguiré dando gloria a Dios.

# Resumen

El abuso de sustancias psicoactivas se considera un trastorno mental caracterizado por la compulsión de consumir dichos componentes químicos, los cuales tienen un alto potencial de dependencia. El uso reiterado y extendido de estas sustancias, induce el desarrollo de trastornos por dependencia, caracterizados por aguda necesidad de la sustancia y consecuentemente la pérdida de autorregular su consumo. El tratamiento de la dependencia involucra la farmacoterapia, intervenciones psicológicas y sociales. Diversas terapias farmacológicas se han estudiado, incluyendo la buprenorfina, Naloxona, Naltrexona, Baclofeno y Gabapentina. La Gabapentina (GBP) es un anticonvulsivante utilizado en el tratamiento de la epilepsia, dolor neuropático y desórdenes bipolares. Aunque inicialmente se creía que la GBP mimetiza al neurotransmisor GABA, estudios recientes han mostrado que tiene otros mecanismos de acción, como la prevención de la liberación de glutamato y el aumento de la serotonina (Fermin Barrueto et al, 2002; Andrews et al, 2001). Además, tiene una alta afinidad por las subunidades 2 de los canales de  $Ca^{2+}$  sensibles al voltaje, conduciendo a la disminución de los neurotransmisores excitatorios, lo que contribuye a sus propiedades analgésicas y ansiolíticas (Barrueto et al, 2002; Andrews et al, 2001; Nahar, Murphy & Paterson, 2019). En 1998, se creía que la GBP no tenía riesgo de abuso y se consideraba un candidato ideal para el tratamiento del síndrome de abstinencia. A pesar de ello, en 2018, el Gobierno del Reino Unido la clasificó como sustancia controlada debido a sus efectos placenteros y su potencial de interacción con otras drogas depresoras del sistema nervioso central (Gobierno del Reino Unido, 2018). Sin embargo, los datos disponibles sobre los efectos adictivos de la GBP son escasos. Realizamos un estudio para obtener nuevos datos sobre las propiedades adictivas de la GBP utilizando modelos conductuales con roedores en un entorno controlado. Se utilizaron ratones macho C57BL/6 de la misma edad para cada intervención conductual. Se utilizó el ensayo de las Dos Botellas (DB) donde se ofreció una botella con solución de GBP al 0,5% y una botella con agua para medir la preferencia y un ensayo de Condicionamiento de Preferencia de Lugar (CPP) en donde se evaluó la búsqueda las condiciones asociadas al consumo de GBP. Encontramos diferencias significativas en el consumo de las soluciones en cada día

[F (2.973, 83.26) = 43.34, P<0.0001] con un consumo total de GBP 31.83% mayor que el consumo de agua. El 93% de los ratones mostraron una mayor preferencia por el consumo de GBP en el ensayo DB a lo largo de cada uno de los 5 días que duró el ensayo. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el ensayo CPP donde los ratones no mostraron preferencia por un contexto ambiental distintivo pareado a una dosis de 250mg/kg de GBP ( $p = 0.7189$ ) En este caso, podría ser posible que la dosis utilizada fuera insuficiente para permitirnos evidenciar un efecto. Los resultados de este estudio aportan datos para la caracterización del potencial de abuso de la GBP, apuntando a que este medicamento, antes pensado inofensivo, debe ser considerado para una reevaluación en materia de control farmacológico.

## Introducción

A lo largo de la historia de la humanidad, podemos evidenciar el uso de medicina prehistórica, donde se empleaban diversas plantas para el tratamiento y alivio de distintas dolencias. Más tarde, en el 65 d. C. Dioscórides escribió “De materia médica” en donde se podía encontrar una descripción de las plantas y sus usos medicinales. Contenía explicación de las dosis recomendadas, forma de cultivo, descripción física y efectos colaterales (Roca, 2003). Gracias a documentos como éste en esa época se tenían conocimientos sobre los efectos colaterales aunados al uso de sustancias medicinales y hoy día podemos afirmar que todo fármaco es capaz de producir un efecto tóxico, entendiendo como tal, cualquier efecto perjudicial que el fármaco ocasiona al individuo o a la sociedad (De Cos & Flórez, 1997).

La farmacología es la ciencia crucial en el control y fabricación de los medicamentos. Su objetivo primordial es beneficiar al paciente, lo cual solo es posible mediante un profundo conocimiento de cómo actúan los fármacos en situaciones patológicas específicas y los efectos secundarios que puedan surgir (Flórez, 2014). Desde inicios de la disciplina, alcanzar un conocimiento pleno sobre el funcionamiento de los medicamentos, ha sido una preocupación y un objetivo constante en el campo de la salud.

A pesar del conocimiento temprano y acumulado que teníamos sobre los “posibles efectos secundarios” de los medicamentos, no fue sino hasta 1961, tras el tragedia de la talidomida (un medicamento que nació para el control de las náuseas de embarazadas el cual más tarde se encontró que tenía fuertes efectos teratogénicos) que entonces surgió el Programa Internacional de Farmacovigilancia con la intención de conocer, lo antes posible, los efectos indeseables de los medicamentos (Betancourt et al, 2004). El análisis de efectos negativos de los medicamentos es un proceso complicado debido a la variedad de factores involucrados en su desarrollo, aparición, duración y gravedad. En ocasiones, estas reacciones pueden pasar desapercibidas, no porque no haya indicios de su

presencia, sino porque no atraen la atención de médicos o pacientes. Por otro lado, en algunos casos, estas reacciones pueden ser exageradas, incluso cuando un placebo puede provocar efectos negativos. Sin embargo, no es posible hacer un lado el estudio de las reacciones adversas a medicamentos pues representan una causa importante de morbimortalidad y de aumento de costes en la salud pública. Se calcula que los efectos secundarios afectan alrededor del 10% de los pacientes que reciben tratamiento fuera del hospital, ocasionando entre el 5% y el 10% de las admisiones hospitalarias, y se manifiestan en un rango del 10% al 20% de los pacientes que se encuentran hospitalizados (Montané & Santesmases, 2020). Entre las medidas recomendadas para evitar las reacciones adversas se promueve el informar al paciente sobre los efectos adversos que puede presentar, cómo intentar evitarlos y qué hacer con la medicación en caso de que ocurran (Montané & Santesmases, 2020). Se ha visto que una mejor comprensión de los pacientes sobre su régimen de medicación ayuda a identificar los problemas relacionados con los medicamentos y que una identificación temprana de problemas relacionados con las drogas está asociada con una tasa más baja de eventos adversos (Carter, 2014). En un estudio se intentó cuantificar el nivel de información de personas con respecto a los posibles efectos secundarios de los medicamentos que ellos tenían en su posesión, y se encontró que solo el 26% estaba informado sobre los efectos secundarios de al menos uno de los medicamentos que tenían en su posesión (Papanikolaou & Ioannidis, 2003). A través del estudio de Papanikolaou & Ioannidis, se demuestra el trabajo que aún se requiere hacer en materia de educación de los efectos colaterales de los medicamentos en la población en general.

Un factor descrito que aumenta la posibilidad de manifestar eventos adversos durante el uso de medicación es hacer uso de cualquier medicamento por tiempos prolongados (Carter, 2014). Entre los eventos adversos descritos más comúnmente tras la administración prolongada de un medicamento está la farmacodependencia (De Cos & Flórez, 1997). La farmacodependencia, dependencia de drogas o simplemente dependencia, es un trastorno conductual en el cual, como resultado de los efectos biológicos de una determinada sustancia, una persona tiene disminuido el control sobre el consumo de esta sustancia (Camí & Ayesta, 1997).

La farmacodependencia suele desembocar en el abuso de una sustancia, la cual tiene sus inicios en la búsqueda de consumir una sustancia que tenga efectos placenteros (Corominas et al, 2007). Se han descrito sustancias de uso terapéutico que pueden exhibir efectos placenteros al consumidor, las cuales hacen de estas sustancias un riesgo potencial de abuso (Sistema Español de Farmacovigilancia, 2017). El abuso de una sustancia se resume en el Manual Estadístico Diagnóstico V (DSM-V) por tres ejes característicos: ingesta y búsqueda de droga descontrolada, conducta altamente motivada hacia la obtención de droga, y el uso de ésta, aunque genere consecuencias negativas. La OMS indica que el riesgo de que un individuo caiga en una dependencia y abuso de sustancias es una posibilidad multifactorial que está determinada por factores biológicos, en los cuales los caracteres hereditarios pueden desempeñar un papel importante, y por factores psicosociales, culturales y ambientales. La Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (ONUDD) estima que unos 205 millones de personas consumen algún tipo de sustancia ilícita.

## Adicciones

El término adicción hace referencia a un conjunto de trastornos psíquicos caracterizados por una necesidad compulsiva de consumo de sustancias psicotrópicas con alto potencial de abuso y dependencia (Corominas et al, 2007). Las sustancias adictivas comúnmente inducen estados placenteros de euforia y/o pueden aliviar estados de estrés y llevar a la relajación (Cami & Farré, 2003). Estos estados placenteros progresivamente son más difíciles de alcanzar para el usuario debido a la tolerancia producida como consecuencia del repetido consumo de las sustancias (Hyman & Malenka, 2001). El abuso crónico de drogas se ha visto relacionado con cambios adaptativos en la fisiología cerebral, alteraciones que conducen progresivamente al trastorno adictivo y al desbordamiento de la homeostasis (Ortiz & Sesma, 1999).

En 1930, con la creación de Alcohólicos Anónimos por primera vez se intentó crear conciencia sobre el abuso del alcohol y estudiarlo como un problema de salud pública y no como un problema de falta de carácter y/o debilidad individual

(Blanco-Gandía & Rodríguez-Arias, 2018). Unas décadas más tarde, 300.000 adictos a los opiáceos fueron identificados en los Estados Unidos, con lo que se dio comienzo a la que hoy en día se considera como la epidemia de los opiáceos; sin embargo, a pesar del alto número de afectados por esta epidemia durante el siglo XX, la adicción pasó a ser considerada menos una condición médica y más un problema social y criminal, dificultando así su estudio clínico (Joseph & Appel, 1993; Courtwright, 1982). En la década de 1960 se comenzó a evaluar la acción potencial de la metadona como tratamiento de mantenimiento para la adicción a los opiáceos, dando la primera apertura al manejo farmacológico de las adicciones (Dole et al., 1966). La farmacoterapia juega un papel clave en el tratamiento eficaz de la dependencia del alcohol y las drogas, junto con las intervenciones psicológicas y sociales, (Watson & Lingford-Hughes, 2007). En la selección de un tratamiento farmacológico para la abstinencia es muy importante tener en cuenta si el mismo supone un riesgo de dependencia para el individuo y así hacer uso de él en forma limitada (Bonnet et al, 2003). Distintas terapias farmacológicas han sido descritas posterior al uso de la metadona, en búsqueda de un tratamiento farmacológico eficaz y seguro como la buprenorfina, la Naloxona, Naltrexona, Disulfiram, Baclofen, el Topiramato y la Gabapentina (GBP)(Blanco-Gandía & Rodríguez-Arias, 2018). En el caso de la GBP, la evaluación de riesgo farmacológico se convierte en algo muy relevante pues en 1998 se tenía la firme creencia de que la GBP era un compuesto que carecía de un potencial riesgo de abuso, por lo cual lo hacía candidato ideal para el tratamiento del síndrome de abstinencia (Myrick, Malcolm, & Brady, 1998). Sin embargo, en la última década se han encontrado estadísticas que apuntan a reevaluar la aparente seguridad del GBP y tomar en cuenta el riesgo que puede significar su consumo en individuos con un historial de abuso (Nahar, Murphy & Paterson, 2019).

## La Gabapentina

La GBP es un anticonvulsivante usado en el tratamiento de la epilepsia, dolor neuropático, y desórdenes bipolares (Calderón et al, 2006). En un principio, se sintetizó la GBP como un mimético y análogo estructural del neurotransmisor inhibitorio primario, el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), con la particularidad de

atravesar la barrera hematoencefálica y actuar mediante un mecanismo de acción múltiple (Taverner et al, 2008; Sills, 2006). Al momento de la creación de la GBP se esperaba que actuara en el sistema nervioso central (SNC) como el GABA; sin embargo, hoy en día se ha dilucidado que el efecto mimético de GABA parece ser mucho menor de lo esperado (Sills, 2006). Estudios más recientes muestran que la GBP puede prevenir la liberación de glutamato (neurotransmisor excitatorio del SNC), aumentar la concentración sérica de serotonina, y bloquear los canales de sodio y calcio sensibles al voltaje en el SNC (Barrueto et al, 2002; Andrews et al, 2001). También se ha encontrado que la molécula de la GBP tiene una alta afinidad por las subunidades  $\alpha_2\delta$  de los canales de  $Ca^{2+}$  sensibles al voltaje, conduciendo a la disminución de los neurotransmisores excitatorios, lo cual se cree que facilita sus propiedades analgésicas, ansiolíticas y antiepilépticas (Nahar, Murphy & Paterson, 2019). Sus propiedades analgésicas han sido probadas en animales teniendo muy buenos resultados en su potencial analgésico y antinociceptivo (Wagner, 2014; Park 2016; Nishiyori & Ueda, 2008). Otro factor importante en el uso y potencial de abuso de la GBP que es una droga que presenta una absorción saturable por lo que, su biodisponibilidad a 100 mg cada 8 horas, se sitúa en aproximadamente el 80 %, sin embargo, cuando la dosis es aumentada de 900 a 3600 mg/día la biodisponibilidad desciende del 60% al 33%, respectivamente (Bockbrader, 2010).

Los canales de calcio dependientes de voltaje (CCDV) son los principales mediadores de la entrada de calcio inducida por la despolarización en las neuronas y éstos se pueden encontrar en dos categorías: activados por alto voltaje (AAV) y activado por bajo voltaje (Simms & Zamponi, 2014). El calcio, luego de ingresar a la célula a través de los CCDV, actúa como un segundo mensajero para una variedad de procesos, que incluyen la liberación de neurotransmisores y la expresión génica (Doan, 2010). Los CCDV se componen de múltiples subunidades:  $\alpha_1$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\alpha_2\delta$ , (Fig. 1) siendo esta última de interés para este estudio (Dolphin, 2013). La subunidad  $\alpha_2\delta$  es una subunidad accesoria que mejora la expresión en la membrana plasmática y la función de los canales de calcio AAV (Dolphin, 2013; Simms & Zamponi, 2014). La subunidad  $\alpha_2\delta$  también es un receptor de trombospondina neuronal el cual se ha encontrado capaz de generar sinaptogénesis

excitatoria en el SNC (Eroglu, et al, 2009). Se ha visto en estudios que la GBP se une a los receptores  $\alpha_2\delta$  específicamente con mayor afinidad al subtipo  $\alpha_2\delta$ -1 (Chincholkar, 2018). Con esta unión, la GBP puede producir un bloqueo de los CCDV lo que conduce a una reducción general en la liberación de neurotransmisores y una ralentización de la excitabilidad y activación neuronal (Evoy et al, 2021). También se ha visto que inhibe la formación de sinapsis excitadoras de trombospondina *in vitro* e *in vivo* (Eroglu et al, 2009). Estas acciones de la GBP a través de la subunidad  $\alpha_2\delta$  pueden explicar gran parte de sus manifestaciones clínicas, no obstante, aún se sigue estudiando más a fondo los fenómenos fisiológicos que median el mecanismo de acción de la GBP (Evoy et al, 2021; Eroglu et al, 2009).

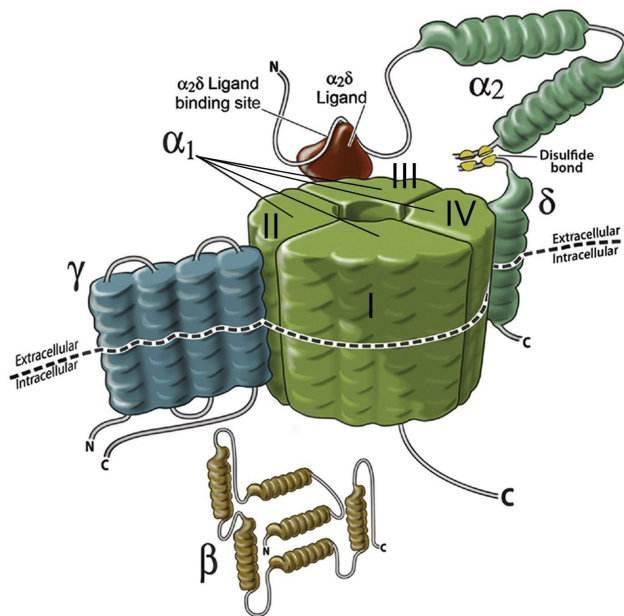


Figura 1. Adaptado de "Voltage-gated calcium channels and pain" por L. Doan, 2010, Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management, 14(2), p. 42. Los canales de calcio dependientes de voltaje se componen de cuatro subunidades. La subunidad  $\alpha_1$  consta de cuatro secciones, identificadas en números romanos (I, II, III y IV), dentro de las cuales cada uno contiene seis segmentos transmembrana. La subunidad  $\beta$  es intracelular. La subunidad  $\gamma$  tiene cuatro segmentos transmembrana. La subunidad  $\delta$  tiene un segmento transmembrana y está unida a la subunidad  $\alpha_2$  extracelular a través de un enlace disulfuro formando la subunidad  $\alpha_2\delta$ .

En el 2016, el Consejo Asesor del Uso Indebido de Drogas (ACMD) del Reino Unido declaró su preocupación sobre el aumento del abuso de medicinas, y recomendó la evaluación de la GBP como una sustancia controlada. En el 2018, el Gobierno de Reino Unido anunció la inclusión de la GBP y la Pregabalina dentro del Acta de Abuso de Drogas, convirtiéndola en sustancias controladas, dispensadas con estricta receta médica (Gobierno del Reino Unido, 2018).

La GBP causa distintos efectos que pueden ser placenteros como la somnolencia, sedación y una inhibición general de los sentidos. Esto también significa que la GBP puede tener un efecto depresivo potenciador con otras drogas depresoras del SNC (Nahar, Murphy & Paterson, 2019).

## Animales y el comportamiento en el estudio de la adicción

El estudio de la adicción en animales ha utilizado, en gran medida, el componente conductual para evaluar si una sustancia es adictiva o no (Spanagel, 2017). Para la evaluación conductual de este fenómeno se toma en cuenta dos conceptos básicos: el condicionamiento operante y el no operante.

Thorndike fue el primer autor en introducir el concepto del condicionamiento operante. Él lo presenta como un comportamiento en el cual el individuo debe realizar una conducta instrumental determinada para recibir un estímulo o recompensa específica. Se refiere como “conducta instrumental” a aquella que funciona como “instrumento y/o herramienta” para poder obtener la recompensa deseada. En contraste al condicionamiento operante, tenemos el no operante, también llamado condicionamiento clásico o pavloviano, donde el individuo no debe realizar ninguna actividad específica para obtener el estímulo o recompensa (Romero, 1995).

La dependencia a una sustancia puede ser psicológica o física, y todas sus manifestaciones son mediadas por el sistema nervioso central (Fong Lores, 2014). Los animales vertebrados son ampliamente usados para el estudio de las adicciones debido a que estos animales muestran un sistema nervioso complejo en el cual se pueden apreciar las manifestaciones de las adicciones más concretamente (Spanagel, 2017). Existen síntomas relacionados con la dependencia que tienen una manifestación conductual relacionada con la búsqueda

constante de la droga, por lo cual modelos animales han sido establecidos y validados para estudiar los diferentes síntomas asociados con la adicción (Ahmed & Koob, 1998; Ferragud Faus, 2015). En la experimentación se ha conseguido que algunas de las características conductuales de la adicción, como la búsqueda/consumo de drogas, y la reanudación del consumo después de una abstinencia prolongada (recaída), puedan modelarse satisfactoriamente en animales de laboratorio (Sanchis-Segura & Spanagel, 2006). En animales de laboratorio, como monos, ratas y ratones, se puede observar cómo toman voluntariamente medicamentos e, incluso, si se les proporciona un acceso voluntario ilimitado a una droga adictiva, los animales de laboratorio pueden intoxicarse o morir por sobredosis (Spanagel, 2017). Aunado a esto, se ha visto que los mecanismos fisiológicos relacionados con el comportamiento de ingesta de drogas son similares en roedores de laboratorio y humanos, lo cual ha llevado a que los modelos animales tengan una validez científica aceptable en el estudio de las adicciones (Spanagel, 2017).

La ingesta voluntaria de sustancias de abuso se puede estudiar en modelos animales utilizando ensayos de condicionamiento operante como la autoadministración en la que el individuo aprende una conducta instrumental para recibir la sustancia adictiva a estudiar como recompensa, y no operantes como el ensayo de dos botellas; valorando sí existe la conducta de búsqueda y preferencia de la droga. Para evaluar el potencial adictivo se puede utilizar el paradigma del condicionamiento de preferencia de lugar (CPP por sus siglas en inglés "conditioned place preference"). En el CPP el animal demuestra una memoria por el entorno asociado a la droga y preferencia por el mismo (Spanagel, 2017). Hasta la fecha, solo tenemos datos con respecto del uso del paradigma del CPP en la investigación de la GBP como sustancia de abuso (2020). En el estudio aportado por Althobaiti (2020) en el cual investigó algunos aspectos de la GBP como una sustancia de abuso, él pudo concluir que, a dosis de 300mg/kg, la GBP puede ser una sustancia preferida por los ratones y adicional a ello, estableció por primera vez una relación entre la preferencia de la GBP y el sistema dopaminérgico, debido a que durante una fase del estudio, se hizo uso de un inhibidor del sistema dopaminérgico, y en ese momento el comportamiento de preferencia previamente mostrado no fue

manifestado, lo cual nos muestra que un inhibidor del sistema dopaminérgico puede inhibir el comportamiento de preferencia de la GBP.

En estudios de adicción, la cepa endogámica de ratones C57BL/6 es extensamente usada, algunas de las razones para su uso en esta área de investigación es que los ratones de esta cepa, tras ser sometidos a un ensayo CPP, muestran claramente una preferencia por el entorno emparejado con la sustancia adictiva (Orsini, 2005; Han et al, 2010). También ha sido una cepa probada en estudios de preferencia como las dos botellas, arrojando resultados considerablemente aceptados por la comunidad científica (Steenland, 2010; Bragato, 2014; Gallego et al, 2015).

Debido a la creciente preocupación de abuso de gabapentinoides, en este estudio, tenemos como objetivo: ampliar la información sobre el potencial adictivo que tiene la GBP utilizando ratones macho C57Bl/6 a través de dos ensayos conductuales: El ensayo de las dos botellas y el ensayo de preferencia de lugar condicionada. Mediante estos ensayos se podría generar información valiosa acerca de comportamientos característicos de la adicción como la búsqueda y preferencia. Tener una imagen más clara sobre las implicaciones que tiene la GBP como droga de abuso puede facilitar la formulación de planes efectivos de control y seguimiento del uso de la GBP.

## Justificación

En el 2018, el Gobierno de Reino Unido, luego de anunciar la inclusión de la GBP dentro del Acta de Abuso de Drogas, convirtiéndola así en una sustancia controlada, la cual solo se dispensa con estricta receta médica. En Panamá (septiembre del 2019), el Ministerio de Salud (Minsa) emitió un comunicado hacia los profesionales de la salud en donde detalla que, a pesar del actual control de GBP en Reino Unido, en ese momento, ya se habían reportado 11 casos de abuso y 9 reportes de dependencia de GBP en ese país. Por otro lado, también el Minsa, en ese mismo comunicado en septiembre de 2019, da las recomendaciones de llevar a cabo seguimientos a los pacientes con recetas de GBP, sin embargo, el Minsa no ha realizado comunicados públicos posteriores en torno a este tema (Minsa, 2019).

Debido a que el riesgo de consumo y abuso de GBP se ve influenciado por el consumo de otras sustancias (Nahar, Murphy & Paterson, 2019), resulta importante para este estudio que, en Panamá, la Comisión Nacional para el Estudio y la Prevención de los Delitos Relacionados con Drogas (CONAPRED) reportó en 2017 que 22500 personas declararon el uso de algunas drogas ilícitas, en el último año, tales como marihuana, cocaína, pasta base, bazuco o pegón, crispy, éxtasis y sustancias inhalables (CONAPRED, 2017). Sin embargo, el potencial de abuso de GBP y su consumo local es desconocido.

Las razones subyacentes al uso indebido/abuso de gabapentinoides, a pesar de ser un fenómeno conocido, aún no se comprende completamente cómo las rutas metabólicas ya descubiertas del medicamento puedan estar relacionadas con su potencial adictivo (Evoy, 2017). En Panamá, la droga Gabapentina (GBP) se puede adquirir en cualquier farmacia a nivel nacional sin necesidad de portar una prescripción médica. A nivel mundial, la mayor parte de la evidencia sobre la GBP y su potencial de abuso, son de tipo anecdótico, pocas son las investigaciones estadísticas y muy escasas las investigaciones en ambientes controlados. Aunque la comunidad científica pensó que la GBP tenía un mínimo de posibilidad de abuso, y debido a esto, fue ampliamente recomendado su uso para el manejo del síndrome de abstinencia por etanol (Voris, 2003). El uso indebido/abuso de gabapentinoides se ha vuelto una preocupación creciente (Evoy, 2021). Por ello, se ha visto que se

necesitan más investigaciones para evaluar y caracterizar con mayor claridad la psicofarmacología de la gabapentina y los riesgos asociados con el uso de la gabapentina (Smith, 2016; Althobaiti, 2020).

## **Objetivos**

### Objetivo general

Determinar si el consumo de GBP tiene el potencial de provocar comportamientos característicos de la adicción mediante ensayos conductuales.

### Objetivos específicos

1: Evaluar ingesta voluntaria de GBP, usando el ensayo de dos botellas, para determinar si existe un cambio en el comportamiento de consumo de líquidos.

2: Evaluar si se desarrolla el comportamiento de preferencia por la GBP utilizando el ensayo CPP.

## **Hipótesis**

Hipótesis Alternativa: El consumo de la Gabapentina inducirá conductas características de la adicción en los ratones, al ser sometidos a ensayos conductuales.

Hipótesis nula: El consumo de la Gabapentina no inducirá conductas características de la adicción en los ratones, al ser sometidos a ensayos conductuales.

Pregunta de investigación:

¿El consumo de la GBP puede inducir conductas características de la adicción en ratones sometidos a ensayos conductuales?

# Materiales y métodos

## Animales

Se utilizaron un total de 41 ratones de la cepa C57Bl/6 del bioterio del INDICASAT-AIP de la línea de Charles Rivers Laboratory, con 21 días de edad, los cuales se mantuvieron en un ciclo de 12h oscuridad y 12h luz, temperatura de ~22 C°, a todos se le dio acceso a material de enriquecimiento ambiental (Material para construcción de nido como tiras de papel higiénico y rollos de papel como refugios), alimento y líquidos a libre demanda (con algunas excepciones detalladas en el procedimiento). Se monitoreó el bienestar de los ratones a través de pesajes y tomas de temperatura rectal dos veces a la semana.

## Pruebas estadísticas

Para el análisis de los datos, se hizo uso del análisis de Varianza de dos vías (ANOVA) y la prueba de *t* de estudiante. La prueba *t* de estudiante es un tipo de prueba estadística que usualmente es utilizada cuando se desea comparar las medias de dos grupos (Kim, 2015). La prueba *t* es utilizada en este estudio para realizar análisis preliminares que muestren las medias de cada ensayo. Por otro lado, tenemos el ANOVA, el cual es particularmente valioso en situaciones donde las características individuales de los sujetos pueden afectar los resultados a analizar, cuando se buscan evaluar los efectos de dos o más tratamientos distintos simultáneamente o cuando se realizan múltiples mediciones repetidas (Dagnino, 2014). Por lo cual resulta de gran provecho para un análisis más detallado de los resultados de este estudio.

## El ensayo de las dos botellas

El ensayo de las dos botellas es un condicionamiento no operante de auto-administración, en el cual se le presentó a los ratones dos botellas en su caja, una de las botellas contenía agua de grifo y la segunda la droga de estudio (GBP), para evaluar la preferencia entre el contenido de cada botella (Spanagel, 2017). Este ensayo fue realizado como fue descrito por Tolliver, Sadeghi & Samson (1986); Samson (1986) y con las modificaciones para ratones de Becker & Lopez (2004).

Para este ensayo se utilizaron 15 ratones hospedados en cajas individuales. El ensayo de las dos botellas consistió en 3 etapas: aclimatación, acondicionamiento y evaluación de preferencia.

#### Aclimatación

En esta fase, en el primer día, se tomó el peso y temperatura inicial ( $\approx 31^{\circ}\text{C}$ ) de los 15 individuos del ensayo, se les ubicó a cada uno en una caja con 2 botellas de agua, para habituarse a la presencia de dos botellas. Esta fase tuvo una duración de 3 días, durante los cuales se midió el consumo de líquido mediante el peso de las botellas de agua cada 24h utilizando una balanza semianalítica para establecer una medida inicial de consumo de líquido.

#### Acondicionamiento

Durante la fase de acondicionamiento, se les mantuvo el uso de dos botellas con agua de grifo como forma de ofrecer libre acceso a líquidos. De igual manera, en esta fase también tuvo lugar el procedimiento de desvanecimiento de la sacarosa (Becker & Lopez 2004). El desvanecimiento de la sacarosa consiste en ofrecer una solución que contenga la droga de estudio (GBP) en bajas concentraciones y también sacarosa para facilitar la ingesta, debido a la palatabilidad dada por la sacarosa (Spanagel, 2017). La concentración de la sacarosa fue en disminución con cada sesión y la concentración de la GBP iba en aumento, logrando así adaptar al ratón al sabor de la GBP, para evitar que la baja palatabilidad de ese compuesto no fuese un factor que pudiera afectar el estudio.

Previo a las sesiones de desvanecimiento de sacarosa, los ratones tuvieron una privación de líquidos de 3h. Cada sesión de desvanecimiento tuvo una duración de 30 min, se realizó una sesión por día, con un total de 12 días. Posterior a cada sesión se restableció el acceso libre a líquidos. Durante cada sesión, se les ofreció dos botellas con el contenido detallado en el siguiente orden: 3 sesiones de 10% Sacarosa/0.2% GBP; 3 Sesiones de 5% Sacarosa/0.3% GBP; 2 Sesiones de 5% Sacarosa/0.5% GBP; 2 Sesiones de 2% Sacarosa/0.5% GBP y 2 Sesiones al 0.5% GBP (Becker & Lopez, 2004).

Para el cálculo de la concentración de la solución de la botella de GBP de este ensayo, se utilizó la dosis de referencia de 500 mg/kg (Gautam et al, 2009), y el peso aproximado de un ratón en 20 g, con estos datos se realizó el siguiente cálculo:

$$500 \text{ mg} \times 0.02 \text{ Kg} = 10 \text{ mg}$$

Siendo que 10 mg representa la cantidad en mg de GBP que un ratón de 20 g puede consumir en una dosis de 500 mg/kg. Según el comité de cuidado y uso animal de la Universidad de John Hopkins, un ratón de 25 g puede consumir en promedio 4 ml de líquido diariamente. Utilizando este dato, hicimos un estimado de consumo 2 ml por sesión de acondicionamiento, por lo cual al establecer la dosis segura en 10 mg GBP, la concentración no debe exceder los 5 mg/ml GBP.

Tomando estos datos en consideración hacemos el siguiente cálculo para la preparación de la solución:

$$5 \text{ mg} \times 1000 \text{ ml} = 5000 \text{ mg/ml} = 5 \text{ g/L}$$

Para convertir esto a una solución de porcentaje  $\frac{m}{v}$  utilice la siguiente fórmula

$$\% \frac{m}{v} = \frac{\text{g de Sóluto}}{\text{ml de disolución}} \times 100 \Rightarrow \frac{5 \text{ g GBP}}{1000 \text{ ml}} \times 100 = 0.5\% \text{ GBP}$$

Tomando como punto de partida este cálculo, utilizando la misma estructura y sustituyendo algunos datos, se hizo el cálculo de las concentraciones de 0.2% GBP y 0.3% GBP utilizadas durante el acondicionamiento para así poder hacer la preparación individual de cada una de las soluciones.

#### Evaluación de preferencia dos botellas

Una vez terminado el procedimiento de desvanecimiento de sacarosa se comenzó con el ensayo de preferencia. El ensayo tuvo una duración de 5 días en los cuales cada ratón en su caja tuvo acceso *ad libitum* a dos botellas; una rellena con agua de grifo y otra con una solución de GBP al 0.5%. Las 30 botellas fueron identificadas, y pesadas con una balanza semianalítica, el primer día del ensayo, para establecer el

peso inicial. Posteriormente, cada 24 h se pesaron las botellas para medir el nivel de consumo individual de cada ratón.

## Ensayo de preferencia de lugar condicionado (CPP)

El CPP es una alternativa a la autoadministración para evaluar los efectos gratificantes de fármacos (Bardo & Bevins, 2000). Se puede medir la preferencia con el ensayo CPP gracias al paradigma del condicionamiento clásico en el cual el individuo percibe que al estar en un ambiente determinado A, va a experimentar una respuesta A, y al estar en un ambiente determinado B va a experimentar una respuesta B (Tzschentke, 2007). Durante este ensayo, el primer paso es exponer al animal a un ambiente específico (compartimento A o B), inmediatamente después de la administración del vehículo. Posteriormente, se administra la GBP y se coloca al sujeto en el compartimento opuesto, con lo cual se crea la asociación por la GBP y/o el vehículo con su ambiente determinado en cada caso. Para este ensayo se utilizaron 12 ratones para el grupo de estudio y 12 ratones para el grupo control, divididos cada uno en 2 subgrupos respectivamente (Subgrupo A y subgrupo B) hospedados en grupos de 3. Este ensayo consistió en 3 etapas: aclimatación, acondicionamiento y evaluación de preferencia. Este ensayo se realizó como está descrito por Carr & White (1983), con las adaptaciones para ratones por Wagner (2014).

### Aparato

Este ensayo se realizó utilizando una caja de acrílico de 30 x 16 x 20 cm dividida en tres compartimentos bien distinguidos con marcas visuales (Fig 1).

Compartimentos: Compartimento A distinguido de color gris, compartimento B distinguido de color blanco con rayas negras y un compartimento C de color blanco con divisiones removibles que lo conectan con el compartimento A y B. Los compartimentos A y B fueron emparejados con una inyección de GBP o el vehículo (de acuerdo con cada caso) y el compartimento C es libre de inyección.

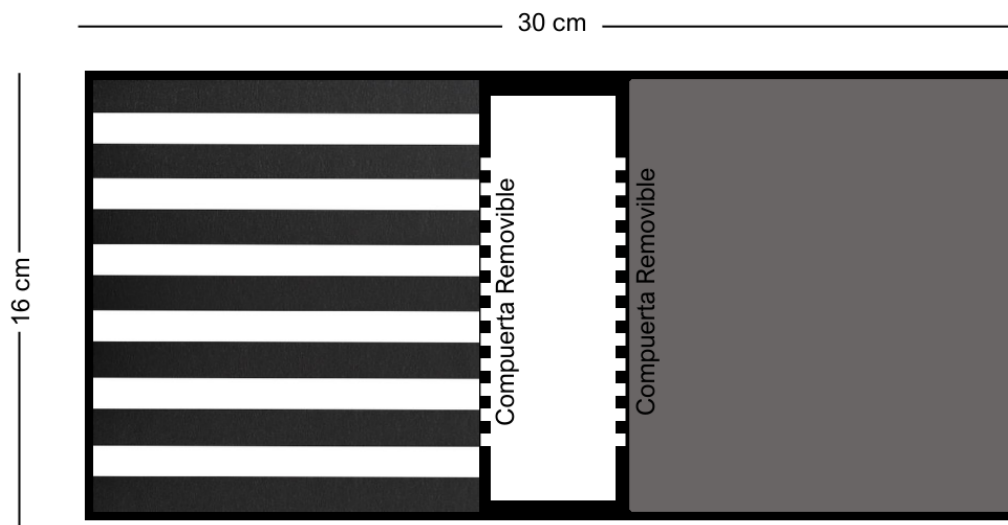


Fig. 1 Aparato CPP.

#### Aclimatación

El primer día, los ratones fueron colocados de forma individual en la caja con libre acceso a todos los compartimentos durante 30 minutos cada uno.

#### Acondicionamiento

El acondicionamiento consiste en crear el enlace entre una sustancia a través de la inoculación intraperitoneal y el compartimento seleccionado, para lo cual a los ratones del Subgrupo A les fue asignado el compartimento A con GBP y el compartimento B con solución salina; y para el Subgrupo B, de forma opuesta, se asignó el compartimento A con solución salina y el compartimento B con una dosis de GBP 250 mg/kg (Wagner, 2014; Doyle, 2005 ; Althobaiti, 2020). Se asignó de esta manera para evitar el sesgo relacionado con el color de cada compartimento debido a la preferencia innata de los ratones por los lugares oscuros (Wagner, 2014).

El acondicionamiento constó de 3 días en los cuales cada ratón, de acuerdo con su subgrupo, fue inoculado con solución salina en horario AM y colocado en el compartimento de solución salina inmediatamente después de la inoculación durante 30 minutos y, posteriormente, en horario PM; 4 horas después de la primera

inyección; se realiza la inoculación intraperitoneal de GBP y se le coloca inmediatamente después en el compartimento asignado para GBP por 30 minutos (Carr & White, 1983; Wagner, 2014).

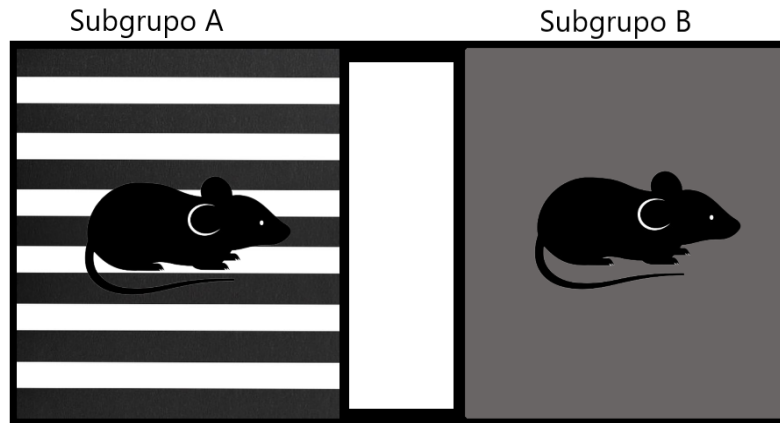


Fig. 2 Ubicación de los ratones de acuerdo con cada subgrupo posterior a la inoculación en los días de acondicionamiento en el horario AM.

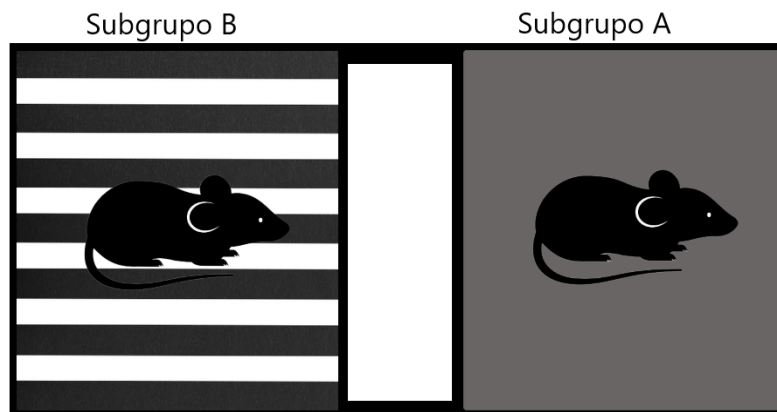


Fig. 3 Ubicación de los ratones de acuerdo con cada subgrupo posterior a la inoculación en los días de acondicionamiento en el horario PM.

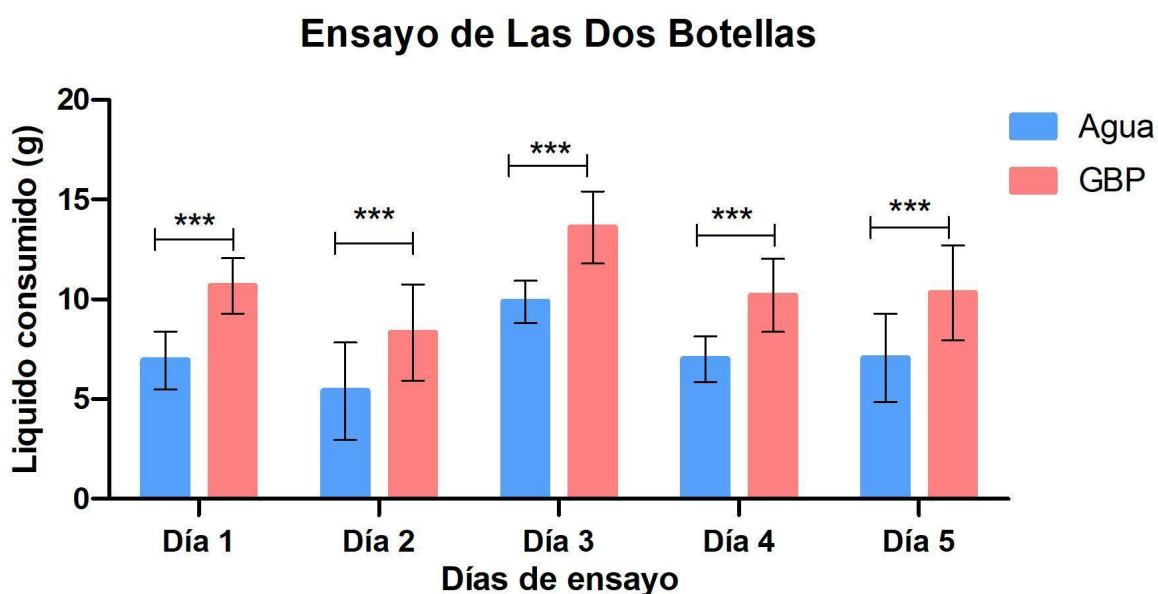
#### Evaluación de preferencia CPP

Al culminar los 3 días de acondicionamiento, se inicia el día de evaluación de preferencia. Para la evaluación se remueven las divisiones que separan los compartimentos de la caja CPP y se coloca cada ratón de forma individual libre en la caja por 30 minutos. En esos 30 minutos, se cronometra el tiempo que cada ratón pasa en cada compartimento, determinando que aquel compartimento en el que pasó más tiempo sería designado como el compartimento preferido.

## Resultados

### El ensayo de las dos botellas

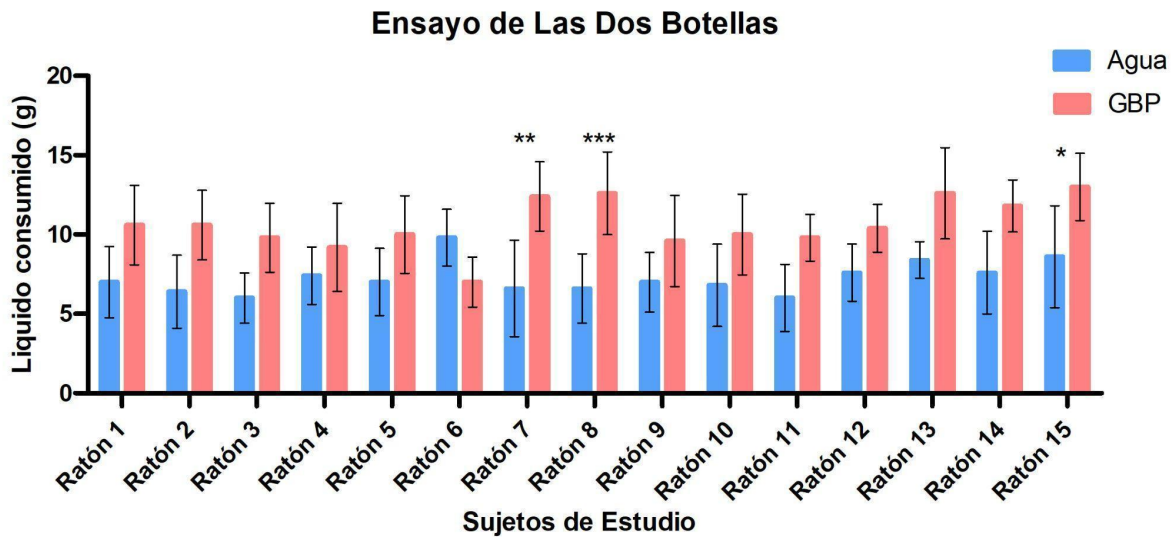
Durante los 5 días de evaluación de la preferencia se registró el consumo diario de ambas soluciones. El consumo diario promedio de los ratones era de  $7.25g \pm$  para el consumo de agua y  $10.63g \pm$  para la solución de GBP. El consumo diario de la solución de GBP fue 31.84% mayor que el del agua, lo cual denota una inclinación de los roedores de preferir la solución de GBP como su elección de consumo diario. En cada uno de los días de ensayo se encontró esta inclinación a una preferencia por la solución de GBP (Figura 4) con el uso de un ANOVA de dos vías se encontraron diferencias significativas en el consumo de las soluciones en cada día [ $F(1, 4) = 26.07, P < 0.0001$ ].



**Figura 4.** Líquido consumido por día del ensayo de las dos botellas. Se puede observar cómo hubo un mayor consumo de la solución de GBP en comparación al consumo de agua durante cada día del ensayo (Bonferroni post tests;  $F(1, 4) = 26.07, P < 0.0001$ ).

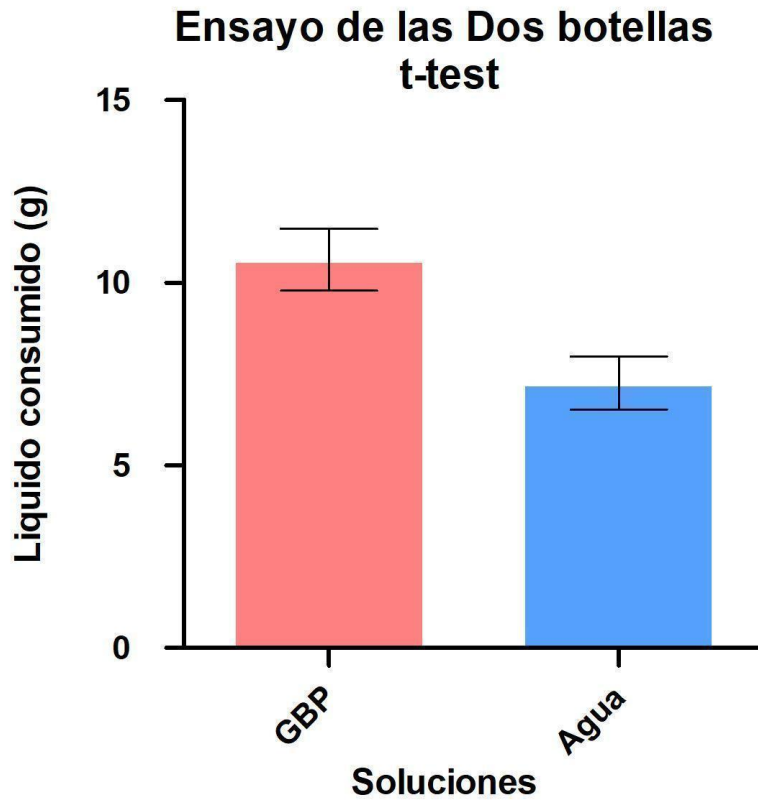
El 93.33% (14/15) de los animales del estudio mostró una preferencia por el consumo de la solución de GBP, en comparación con el consumo de agua. Se encontraron diferencias significativas entre el consumo individual de la solución de agua en comparación al consumo individual de la solución de GBP [ $F(1, 14) =$

83.84,  $P < 0.0001$ ]. Los ratones No. 7, 8 y 15 (Bonferroni post tests) fueron los que mostraron un mayor consumo de GBP y el ratón No. 6 fue el único ratón que no mostró preferencia por la GBP (Figura 5).



**Figura 5.** Total de líquido consumido por sujeto de estudio del ensayo de las dos botellas. Se puede observar cómo hubo un mayor consumo de la solución de GBP en comparación al consumo de agua en 14 de los 15 sujetos de estudio [ $F(1, 14) = 83.84, P < 0.0001$ ].

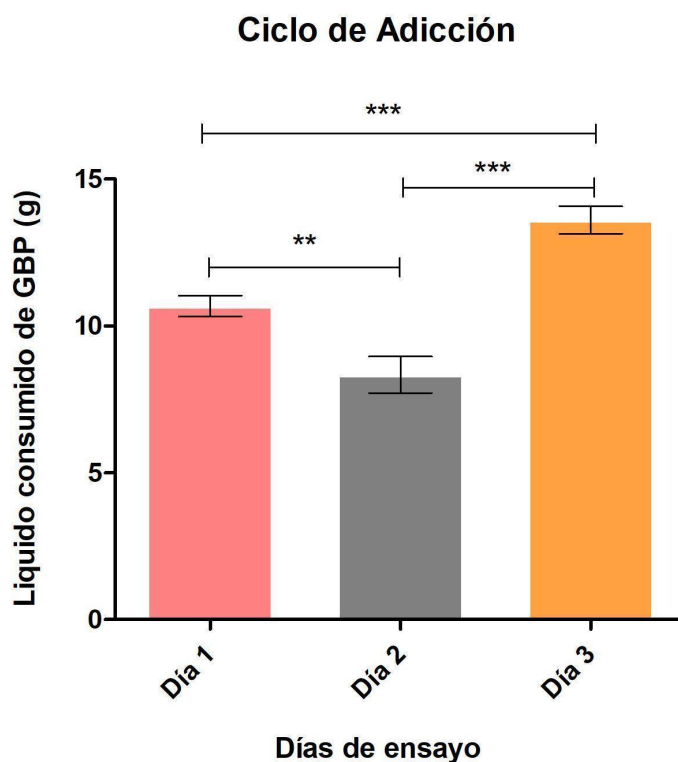
Tomando en cuenta los datos de consumo total de líquidos por los 15 ratones del estudio durante los 5 días de duración del estudio, se registró un consumo total de 544g de agua y 797g de la solución de GBP (Tabla 1). Se ha demostrado que los ratones consumieron 46.51% más de solución de GBP en comparación al consumo de agua. Utilizando un prueba  $t$  no pareada, se encontraron diferencias significativas (Figura 6) entre el consumo total del agua y el consumo total de la solución de GBP ( $p = 0.0164$ )( $t = 3.026$ ). Cuando estos consumos son analizados diariamente, se observó que en el primer día de ensayo fue de 160g y en el segundo día hubo una disminución en el consumo ubicándose en 125g, siendo el día más bajo de consumo, mientras que en el tercer día se encuentra el consumo más elevado de todo el ensayo con 204g, en el cuarto y quinto día de ensayo, el consumo se estabilizó en 153g y 155g, respectivamente. El consumo de los primeros tres días presenta diferencias significativas [ $F(2, 14) = 28.44, P < 0.0001$ ]. (Figura 7).



**Figura 6.** Consumo total de cada solución en el ensayo de las dos botellas. Se observa cómo el consumo de la solución de GBP fue significativamente mayor (n= 15).

*Tabla 1.* Resultados diarios de consumo total de líquidos de los 15 sujetos del ensayo de las dos botellas.

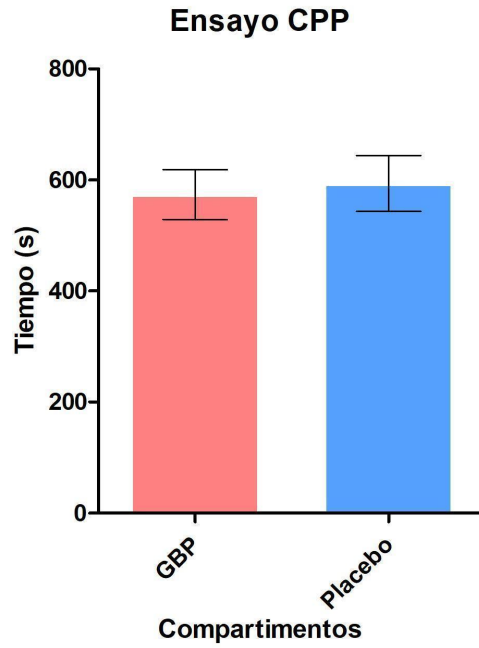
	GBP (g)	Agua (g)
Día 1	160	104
Día 2	125	81
Día 3	204	148
Día 4	153	105
Día 5	155	106
Total	797	544



**Figura 7.** Se observa una tendencia de consumo en el ensayo DB en donde el primer día de estudio se encontró un punto elevado de consumo, en el segundo día hay una disminución y en el tercer día se alza nuevamente el consumo de GBP (n= ; P<0.0001).

### Ensayo de preferencia de lugar condicionado (CPP)

Para este ensayo, se tomó en cuenta el tiempo que cada ratón pasó en cada compartimento durante el día de evaluación de la preferencia. El promedio de tiempo invertido por todos los sujetos de estudio dentro del compartimento pareado con la GBP (cpGBP) fue de 573.5s y el tiempo invertido por los mismos sujetos en el caso del compartimento pareado con el placebo (cpPLA) fue de 593.67s (Tabla 2). La diferencia entre estos dos tiempos no fue estadísticamente significativa (n= 12;  $p = 0.7189$ )( $t = 0.2999$ ) (Figura 8).

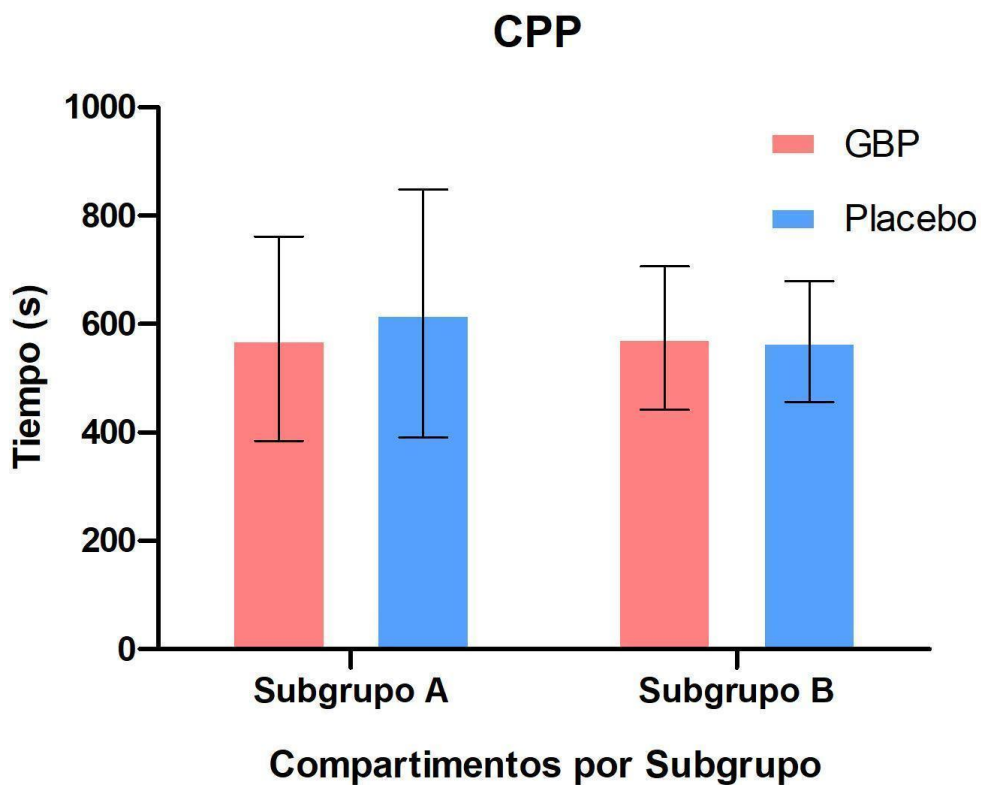


**Figura 8.** Tiempo total invertido por los sujetos de estudio dentro del compartimento pareado con GBP y el compartimento pareado con el placebo respectivamente. (n= 12 ;p = 0.7189)

**Tabla 3.** Resultados del tiempo en segundos invertido por los 12 sujetos de estudio en el día de evaluación de la preferencia (CPP). Identificados con letra “a” o “b” de acuerdo con el subgrupo al que pertenecen.

	GBP	Placebo
1b	638	552
2b	520	532
3b	556	564
4b	396	738
5b	792	398
6b	544	622
1a	482	718
2a	478	446
3a	510	544
4a	902	332
5a	382	974
6a	682	704
Total	6882	7124
Promedios	573.5	593.67

El grupo de estudio del CPP estuvo dividido en dos subgrupos, el Subgrupo A y el Subgrupo B. Para el Subgrupo A, los tiempos invertidos dentro de los compartimentos fue de 572.67s para el cpGBP y de 619.67s para el cpPLA. Para el Subgrupo B, los tiempos invertidos dentro de los compartimentos fue de 574.33s ± para el cpGBP y de 567.67 s para el cpPLA. Las diferencias de tiempos entre estos dos subgrupos no fueron significativas (ANOVA de dos vías: [F (1, 1) = 0.08292 P=0.7763]) (Figura 9) Muestra que la elección del compartimento, para parrear la GBP, ya fuese compartimento A o B, no afecta significativamente a los resultados a una concentración de 250mg/kg.



**Figura 9.** Tiempo total invertido por los sujetos de estudio dentro del compartimento pareado con GBP y el compartimento pareado con el placebo respectivamente durante la prueba de preferencia [F (1, 1) = 0.08292 P=0.7763].

## Discusión

Con estos modelos de condicionamiento, se demostró que la GBP puede inducir, en los ratones C57BL/6, comportamientos característicos de la adicción. También se encontraron algunos datos inconclusos que no respaldan dicha hipótesis señalando que dentro de los parámetros presentados en esa sección del estudio se rechaza la hipótesis alternativa.

A todos los individuos del estudio se les fue aportado material de enriquecimiento ambiental, en cada etapa del estudio, el cual aporta bienestar general y permite que los individuos se encuentren en un estado de homeostasis adecuado (Bayne, 2018). Esto es particularmente relevante para este estudio, dado que, hasta el momento, los fabricantes de la GBP definen que la dependencia y/o adicción relacionada con la GBP, solo se ve en casos en los que el individuo presenta un bienestar significativamente desmejorado. Por lo cual es crucial haber ofrecido en este estudio, un ambiente con herramientas que permita a los ratones poder desarrollar conductas típicas de su especie como la anidación y el refugio, las cuales proporcionan bienestar general (Bayne & Würbel 2012; McAnally, Bonnet, & Kaye, 2020).

La evidencia de este estudio está acorde con los objetivos propuestos, puesto que la GBP puede inducir preferencia en un modelo animal usando el paradigma conductual de la DB con una concentración de 0.5% GBP. Los resultados indican que los ratones utilizados en este estudio mostraron una preferencia por la GBP por encima del agua. La tendencia de consumo durante los 5 días de estudio (Figura 2) en donde podemos ver un consumo inicial de 160 g de solución GBP al 0.5%, seguido de un descenso del consumo de líquidos en general, pues tanto el consumo de GBP como el consumo de agua se muestran disminuidos, con un posterior aumento del consumo de líquidos en el día 3. Observando que la tendencia en el aumento y disminución del consumo de GBP durante los 5 días de estudio se presentó proporcional al del agua; puesto que en los días que el consumo de GBP se veía aumentado, el consumo del agua también aumentaba, y en los días que el consumo de GBP disminuyó, el consumo de agua también disminuyó. Es pertinente acotar que este comportamiento podría verse motivado por

un efecto secundario documentado en algunos estudios como el de Qadeer (2017) y Terry et (2010) en donde el consumo de la GBP estuvo acompañado por un aumento en la sed en individuos que la consumieron (Qadeer et al, 2017; Terry et al, 2010). Debido a que los resultados de consumo de GBP muestran diferencias significativas en los tres primeros días, se puede encontrar indicios de una posible relación de estos datos con las fases de ciclo de adicción presentado por Vivek Murthy (Murthy, 2017): Atracón/Intoxicación, Retiro/Afecto Negativo y “Preocupación/Anticipación”, los cuales se recomienda estudiar a mayor profundidad para determinar su cumplimiento. En los dos días posteriores, la tendencia de consumo se mantiene en un nivel más estable sin cambios bruscos aparentes, que pueden ir alineados con la memoria emergente por la experiencia previa con el compuesto, en donde ya el ratón ha establecido un punto de aprendizaje sobre los efectos positivos y negativos del consumo y elige una cantidad que cumpla con los efectos placenteros esperados y evite los efectos adversos de la abstinencia (Wise & Koob, 2014).

Cuando la GBP fue lanzada en 1994, en la etiqueta no figuraba ningún dato relacionado al abuso; sin embargo, en 2013, cuando el fabricante actualizó la etiqueta, reportó que: “Una pequeña cantidad de casos posteriores a la comercialización informan mal uso y abuso de gabapentina” mientras que en 2012 un estudio cataloga a la GBP como “predominante como una droga de abuso” en donde usuarios describieron la experiencia como “un subidón parecido al de la marihuana” (Smith, 2012). En la etiqueta del medicamento actualizada en 2013 está catalogado el potencial de abuso como eventos aislados en individuos con factores de riesgo como: historial de abuso de otras sustancias psicoactivas y factores psicosociales, lo cual ha sido respaldado por otros estudios (McAnally, Bonnet, & Kaye, 2020). Si bien es avalado por la OMS que los factores psicosociales pueden poner en mayor riesgo a un individuo de desarrollar una adicción, en este estudio, se muestran resultados de individuos en un ambiente controlado sin historial previo de abuso de sustancias, los cuales presentaron comportamientos característicos de la adicción, puntualmente en este estudio se observó la preferencia en ratones de laboratorio. Con esta evidencia, se abre un campo de estudio sobre la GBP y sus efectos en individuos sin historial previo de abuso de sustancias. Esto podría ayudar a reenfoque la recomendación de una vigilancia únicamente a los pacientes con

antecedentes de riesgo (McAnally, Bonnet, & Kaye, 2020), a un mayor alcance de vigilancia a aquellos pacientes que pueden, en un momento dado, no mostrar ninguna tendencia indicativa de riesgo de abuso y/o adicción.

En el ensayo CPP, no se obtuvieron datos concretos que señalen un comportamiento de preferencia ni un comportamiento de aversión, lo cual puede ser señal de que la dosis utilizada en este caso no fue suficiente para inducir el comportamiento. La dosis más baja, reportada de GBP hasta el momento, que ha logrado inducir el comportamiento de búsqueda en ratones saludables es de 300mg/kg (Althobaiti et al, 2020), lo cual es 50mg/kg más en comparación a la usada en este estudio. Aparte de lo previamente mencionado, existen otras diferencias entre este estudio y el realizado por Althobaiti et al en 2020, en el cual utilizaron marcas táctiles para distinguir entre los compartimentos A, B y C de la caja del CPP, por lo cual no descartamos la posibilidad de que 250mg/kg pueda ser la dosis más baja que resulte en el comportamiento de búsqueda del paradigma CPP, si se usase una caja CPP que incluya marcas táctiles. Para una evaluación más precisa del impacto de las marcas táctiles en la caja de CPP, sería recomendable hacer un diseño experimental que incluyese un grupo estudio con una caja CPP con marcas táctiles y un grupo control con una caja sin marcas táctiles. En el estudio de Althobaiti (2020), evaluaron la concentración de 200mg/kg y ésta tampoco desarrolló un comportamiento de búsqueda en ratones saludables; sin embargo, en otros estudios en donde los individuos presentaban patologías dolorosas, la GBP provocó preferencia por el compartimento GBP-pareado a concentraciones de 100 mg/kg, concentraciones mucho más bajas que las utilizadas en este estudio, señalando que el dolor es un factor esencial que puede facilitar el desarrollo de este comportamiento característico de la adicción, convirtiendo a la población que sufre de dolor crónico en un grupo de riesgo (Park, 2016). El estudio de Park (2016) estaba inclinado a identificar si el ketorolaco (un antiinflamatorio no esteroideo, AINE) y la GBP eran capaces de revertir la alodinia utilizando el paradigma del CPP. Ellos indicaron que, a mayor tiempo invertido en el compartimento de GBP o del Ketorolaco, significaría mayor capacidad de reversión de la alodinia para uno u otro medicamento, en otras palabras, se tomaría como más eficaz en analgesia a aquel medicamento cuyo compartimento el ratón eligiese por mayor cantidad de tiempo. Los resultados de Park (2016) señalan que la GBP fue la que presentó mayor

capacidad de reversión de la alodinia, en comparación al ketorolaco, debido a que los ratones invirtieron más tiempo en el compartimento de la GBP. No obstante, cabe la posibilidad de que la motivación del ratón de invertir tiempo en el compartimento de GBP no fuese solo debido a la analgesia, sino también relacionado con el papel que la GBP juega en el sistema dopaminérgico de recompensa y su potencial de abuso.

El dolor tiene dos componentes: un componente afectivo/emocional y un componente sensorial. Dentro de estos conceptos, se ha encontrado que medicamentos como la morfina, la oxicodona, el tramadol y la pregabalina son más efectivos abordando el componente afectivo del dolor y menos efectivos abordando el componente sensorial. En algunos estudios, se ha propuesto que la activación de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas desempeña un papel importante en la antinocicepción siendo estas relacionadas con el componente afectivo del dolor y se ha podido comprobar que la mayoría de los fármacos que tienen efectos gratificantes también tienen efectos antinociceptivos en la situación clínica (Franklin, 1989; Altier & Stewart, 1999; Rutten, 2011). Por lo que se extiende el cuestionamiento si la GBP también cumple este fenómeno visto en otros medicamentos antinociceptivos, especialmente, dado que el fenómeno ya ha sido comprobado en el gabapentinoide pregabalina con el cual la GBP comparte gran parte de su mecanismo de acción modulando el flujo de Calcio hacia dentro y fuera de la célula a través de la subunidad  $\alpha_2\delta$  (Chincholkar, 2018; Rutten, 2011). En contraste a esto, hasta el momento no existen reportes del ketorolaco como droga de abuso y se conoce bien que los AINES son ampliamente usados en patologías dolorosas como alternativas seguras a los opioides en materia de abuso, sumado a esto, también existen estudios que señalan a otros AINES como el ibuprofeno como un analgésico carente de efectos gratificantes (Vadivelu, 2015; Rutten, 2011).

En el tratamiento del dolor crónico, la GBP es considerada un medicamento de primera línea y otros medicamentos como opioides son tomados como medicamentos de tercera línea (Park & Moon, 2010). Sin embargo, son dos grupos de medicamentos que pueden ser usados a la vez. En el 2020, la Universidad Veracruzana y el Instituto Mexicano del Seguro Social publicaron los resultados de

una tesis que alienta al uso concomitante de GBP con otros medicamentos opioides (Medel Carrillo, 2020). El mecanismo de acción de los opioides involucra facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas y la apertura de canales de potasio de las neuronas postsinápticas provocando una hiperpolarización de la membrana y disminución de la liberación de los neurotransmisores (Álvarez & Farré, 2005).

La importancia del uso concomitante de opioides y GBP recae en la evidencia encontrada por Nahar, Murphy & Paterson (2019) en donde 60% de los casos evaluados por abuso, encontraron que los individuos que consumían GBP también estaban consumiendo algún tipo de opioide, y solo en 11 casos se encontró el consumo individual de la GBP. Teniendo en cuenta la fisiología mencionada de los opioides y la inhibición de la sinaptogénesis proporcionada por la GBP, su uso concomitante promueve la hiperpolarización de la membrana celular a través de distintos mecanismos de acción que culminan por potenciar los efectos sedativos de ambos medicamentos (Medel Carrillo, 2020; Nahar, Murphy & Paterson 2019). Además de esto, se ha reportado que la biodisponibilidad de la gabapentina aumenta en un 50 % cuando se coadministra una dosis de 600 mg de morfina oral (Eckhardt et al 2000), lo cual sugiere que aumenta el riesgo de abuso para aquellos individuos que sufren de dolor crónico y que están teniendo un manejo farmacológico del dolor que incluya opioides y otros narcóticos.

Aunque para la fecha se han hecho muchos descubrimientos sobre la farmacología de la GBP (Chincholkar, 2018), aún no es claro el metabolismo de la GBP que está relacionado con sus efectos adictivos. Sabemos que la GBP inhibe de distintas maneras la transmisión nerviosa a través de su metabolismo con las trombospondinas inhibiendo la sinaptogénesis excitatoria, regulando el paso del calcio que responde a la subunidad  $\alpha_2\delta$  pero aún no se ha dilucidado de forma clara cómo estos efectos en el SNC se pueden relacionar con el efecto del sistema dopaminérgico de recompensa encontrado recientemente por Althobaiti (2020) (Chincholkar, 2018; Eroglu, et al, 2009). Por estas razones, el metabolismo adictivo de la GBP se debe seguir estudiando, pues un claro entendimiento de este fenómeno nos brindará mejores herramientas para seguir haciendo uso de este

medicamento de una forma que sea más segura para la población en general. Algunos métodos para la contención de los efectos negativos de la GBP ya están publicados, como la “desprescripción” recomendada por Anderson (2023) y la reducción del uso inapropiado de múltiples fármacos en algunos tratamientos recomendado por Scott (2015).

Este estudio adiciona datos valiosos para continuar con la investigación de este fenómeno que se ha vuelto tan relevante en la sociedad actual, se proponen nuevos diseños experimentales para ampliar la información aportada en este estudio como incluir test de concentración sérica de GBP a los individuos para vincular los resultados comportamentales con datos biológicos que suministren mayor claridad a los resultados y también sugerimos un área de investigación relacionada con el impacto de las marcas táctiles en los resultados de una investigación de CPP.

## Conclusiones

Este estudio ha ampliado los datos disponibles sobre el potencial de abuso de la GBP, proporcionando información valiosa que crea una base para que otros estudios continúen caracterizando este fenómeno de creciente interés. A lo largo de este estudio, he profundizado en varios aspectos fundamentales que ayudan a evidenciar el potencial de abuso de la GBP a través de la identificación de factores comportamentales característicos de la adicción.

A pesar de que el consumo diario de las soluciones varió a lo largo de los días, con base en los hallazgos, podemos determinar que la preferencia de la GBP, por encima del agua, se presentó de forma clara y continuada durante los 5 días del estudio. Por consiguiente, el ensayo DB nos deja con la premisa de que la GBP puede ser una sustancia preferida de consumo, lo cual funciona como un factor crucial en el desarrollo de una adicción (Spanagel, 2017). En este caso, la preferencia probablemente está alentada por el deseo del individuo de continuar experimentando los efectos sedativos y disociativos de la GBP (Nahar, Murphy & Paterson, 2019). También se pudo testimoniar una tendencia en donde el aumento de consumo de GBP se vio acompañado de un aumento del consumo de agua, y de igual manera la disminución de consumo de GBP se vio acompañado de una disminución del consumo de agua, posiblemente originado por un aumento de sed consecuencia del consumo de la GBP.

Se establece la noción de que para el caso de un estudio CPP concentraciones de 250 mg/kg no conducen a comportamientos relacionados con la adicción; sin embargo, teniendo en cuenta las limitaciones de este estudio, no desestimamos el potencial de dicha concentración para evocar datos distintos, si fuese utilizada en conjunto de otros parámetros que en este estudio se tomaron en cuenta, como el uso de marcas táctiles en la caja CPP. Tras la división de los ratones en dos subgrupos se encontró que la elección del compartimento pareado (A o B) no afectó significativamente los resultados de preferencia por la solución de GBP.

El estudio proporciona datos que invitan a investigar más a fondo los reales riesgos del consumo de la GBP tomando en cuenta la posibilidad de que individuos sin historial previo de adicción y/o abuso de sustancias, también sean susceptibles a desarrollar dependencia. Recomendamos estudios que se centren en la relación de los niveles de dopamina durante el uso de GBP para determinar en mayor medida el impacto que tiene el consumo de GBP en los niveles de este neurotransmisor característico del metabolismo de la adicción.

Finalmente, es trascendental apuntar a la relevancia práctica de este estudio, pues las conclusiones propuestas tienen la facultad de impactar el manejo y farmacovigilancia de la GBP, incentivando una prescripción más informada del fármaco y un seguimiento más efectivo para estos pacientes.

## Recomendaciones

- Hacer un estudio para verificar si la dosis 250mg/kg GBP puede desarrollar un comportamiento de preferencia utilizando una caja CPP con marcas táctiles, pero manteniendo otro grupo control para ser expuesto al estudio en una caja CPP sin marcas táctiles y así sentar la importancia entre las marcas táctiles en una caja CPP y la GBP al momento de realizar este ensayo.
- Utilizar el paradigma de las dos botellas, presentado en este estudio, incluyendo mediciones de sangre para evaluar las concentraciones de GBP sérico de los individuos durante el estudio.
- Realizar estudios del potencial en analgesia y antinocicepción de la GBP utilizando inhibidores del sistema dopaminérgico de recompensa para evaluar si su capacidad analgésica está vinculada con sus efectos gratificantes.
- Incluir examen de concentración sérica de GBP durante los ensayos conductuales.
- Incluir medición del volumen de micción de los ratones antes y durante el ensayo.

## Referencias

Ahmed, S. H., & Koob, G. F. (1998). Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*, 282(5387), 298-300.

Althobaiti, Y. S., Alghorabi, A., Alshehri, F. S., Baothman, B., Almalki, A. H., Alsaab, H. O., ... & Shah, Z. A. (2020). Gabapentin-induced drug-seeking-like behavior: a potential role for the dopaminergic system. *Scientific Reports*, 10(1), 10445.

Altier, N., & Stewart, J. (1999). The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life sciences*, 65(22), 2269-2287.

Álvarez, Y., & Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. *Adicciones*, 17(2), 21-40.

Anderson, P. A., McLachlan, A. J., Abdel Shaheed, C., Gnjjidic, D., Ivers, R., & Mathieson, S. (2023). Deprescribing interventions for gabapentinoids in adults: a scoping review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 89(9), 2677-2690.

Andrews, N., Loomis, S., Blake, R., Ferrigan, L., Singh, L., & McKnight, A. T. (2001). Effect of gabapentin-like compounds on development and maintenance of morphine-induced conditioned place preference. *Psychopharmacology*, 157, 381-387.

Bardo, M. T., & Bevins, R. A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward?. *Psychopharmacology*, 153(1), 31-43.

Barrueto, F., Green, J., Howland, M. A., Hoffman, R. S., & Nelson, L. S. (2002). Gabapentin withdrawal presenting as status epilepticus. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 40(7), 925-928.

Bayne, K. (2018). Environmental enrichment and mouse models: Current perspectives. *Animal models and experimental medicine*, 1(2), 82-90.

Bayne, K., & Würbel, H. (2012). Mouse enrichment. *The Laboratory Mouse*, 547–566.

Becker, H. C., & Lopez, M. F. (2004). Increased ethanol drinking after repeated chronic ethanol exposure and withdrawal experience in C57BL/6 mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 28(12), 1829-1838.

Betancourt, J. L. R., Vigil, J. L. G., Barnés, C. G., Santillán, D. H., & Gutiérrez, L. J. (2004). Farmacovigilancia I. el inicio. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 42(4), 327-329.

Blanco-Gandía, M. C., & Rodríguez-Arias, M. (2018). Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *European journal of pharmacology*, 836, 89-101.

Blanco-Gandía, M. C., & Rodríguez-Arias, M. (2018). Pharmacological treatments for opiate and alcohol addiction: A historical perspective of the last 50 years. *European journal of pharmacology*, 836, 89-101.

Bockbrader, H. N., Wesche, D., Miller, R., Chapel, S., Janiczek, N., & Burger, P. (2010). A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical pharmacokinetics*, 49, 661-669.

Bonnet, U., Banger, M., Leweke, F. M., Specka, M., Müller, B. W., Hashemi, T., ... & Gastpar, M. (2003). Treatment of acute alcohol withdrawal with gabapentin: results from a controlled two-center trial. *Journal of clinical psychopharmacology*, 23(5), 514-519.

Bragato, M. (2014). Participación del Sistema Encefalinérgico en la Adicción a Cocaína (Tesis de Doctorado en Ciencias Químicas). Departamento de Farmacología, IFEC-CONICET, Universidad Nacional de Córdoba.

Calderón, E., Vidal, M. A., Pernia, A., Martínez-Rodríguez, E., & Torres, L. M. (2006). Disfunción sexual asociada al uso de gabapentina en el tratamiento del dolor central. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 13(5), 300-302.

Cami, J., & Farré, M. (2003). Drug addiction. *New England Journal of Medicine*, 349(10), 975-986.

Carr, G. D., & White, N. M. (1983). Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life sciences*, 33(25), 2551-2557.

Carter, G. T., Duong, V., Ho, S., Ngo, K. C., Greer, C. L., & Weeks, D. L. (2014). Side effects of commonly prescribed analgesic medications. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics*, 25(2), 457-470.

Chincholkar, M. (2018). Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *British journal of anaesthesia*, 120(6), 1315-1334.

Comisión Nacional para el Estudio y la Prevención de los Delitos Relacionados con Drogas (CONAPRED) (2017). *Estrategia Nacional Sobre Drogas 2012-2017*.

Corominas, M., Roncero, C., Bruguera, E., & Casas, M. (2007). Sistema dopaminérgico y adicciones. *Revista de neurología*, 44(1), 23-31.

Courtwright, D. T. (1982). *Dark Paradise: Opium Addiction in America before 1940*. Cambridge, Mass.

Dagnino, J. (2014). Análisis de varianza. *Revista chilena de anestesia*, 43(4), 306-310.

De Cos, M. A., & Flórez, J. (1997). Reacciones adversas a los medicamentos. Masson, E. Ed. *Farmacología humana*. 3º edición. 155-164.

Doan, L. (2010). Voltage-gated calcium channels and pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*, 14(2), 42-47.

Dole, V. P., Nyswander, M. E., & Kreek, M. J. (1966). Narcotic blockade. *Archives of Internal Medicine*, 118(4), 304-309.

Dolphin, A. C. (2013). The  $\alpha 2\delta$  subunits of voltage-gated calcium channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1828(7), 1541-1549.

Eckhardt, K., Ammon, S., Hofmann, U., Riebe, A., Gugeler, N., & Mikus, G. (2000). Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 91(1), 185-191.

Eroglu, C., Allen, N. J., Susman, M. W., O'Rourke, N. A., Park, C. Y., Özkan, E., ... & Barres, B. A. (2009). Gabapentin receptor  $\alpha 2\delta$ -1 is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell*, 139(2), 380-392.

Evoy, K. E., Morrison, M. D., & Saklad, S. R. (2017). Abuse and misuse of pregabalin and gabapentin. *Drugs*, 77(4), 403-426.

Evoy, K. E., Peckham, A. M., Covvey, J. R., & Tidgewell, K. J. (2021). Gabapentinoid pharmacology in the context of emerging misuse liability. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 61, S89-S99.

Ferragud, A. (2015). Análogos de las benzotropinas como agentes terapéuticos para la adicción a la cocaína: estudios preclínicos en modelos animales de conducta adictiva (Tesis doctoral, Universitat de València, Departamento de Psicobiología).

Flórez, J. (2014). Farmacología: concepto y objetivos. In *Farmacología humana* (pp. 1-4). Elsevier.

Fong Lores, O., Berenguer Rivas, C. A., Puente Zapata, E., & Salas Martínez, H. (2014). Abstinencia espontánea en ratones tratados con *Mimosa pudica*. *Medisan*, 18(2), 193-199.

Franklin, K. B. J. (1989). Analgesia and the neural substrate of reward. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13(2-3), 149-154.

Gallego, X., Cox, R. J., Funk, E., Foster, R. A., & Ehringer, M. A. (2015). Voluntary exercise decreases ethanol preference and consumption in C57BL/6 adolescent mice: sex differences and hippocampal BDNF expression. *Physiology & behavior*, 138, 28-36.

Gautam, M. S., John, J., Rout, P., Nehlig, A., & Kulkarni, C. (2009). Protective effects of graded doses of Gabapentin on Aminophylline-induced experimental status epilepticus in mice. *Annals of Neurosciences*, 16(4), 150-154.

Gobierno del Reino Unido. (2018). Pregabalin and Gabapentin to be controlled as Class C drugs. [\[https://www.gov.uk/government/news/pregabalin-and-gabapentin-to-be-controlled-as-class-c-drugs\]](https://www.gov.uk/government/news/pregabalin-and-gabapentin-to-be-controlled-as-class-c-drugs)

Han, J., Li, Y., Wang, D., Wei, C., Yang, X., & Sui, N. (2010). Effect of 5-aza-2-deoxycytidine microinjecting into hippocampus and prelimbic cortex on acquisition and retrieval of cocaine-induced place preference in C57BL/6 mice. *European journal of pharmacology*, 642(1-3), 93-98.

Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: The neurobiology of compulsion and its persistence.

J. Camí & F. J. Ayesta (1997). *Farmacodependencias. Farmacología humana*. 3ª edición. Barcelona: Masson, 565-591.

Joseph, H., & Appel, P. (1993). Historical Perspectives and. State methadone treatment guidelines, 1, 11.

Kim, T. K. (2015). T test as a parametric statistic. *Korean journal of anesthesiology*, 68(6), 540-546.

McAnally, H., Bonnet, U., & Kaye, A. D. (2020). Gabapentinoid benefit and risk stratification: mechanisms over myth. *Pain and therapy*, 9, 441-452.

Medel Carrillo, L. I. (2020). Eficacia del uso de gabapentina como adyuvante en la analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a artroplastia total de cadera (Tesis de especialidad) Universidad Veracruzana e Instituto Mexicano del Seguro Social.

Ministerio de Salud. (2019). Nota de seguridad de medicamentos. Ministerio de Salud de Panamá.

Montané, E., & Santesmases, J. (2020). Reacciones adversas a medicamentos. *Med Clin*, 154(5), 178-184.

Murthy, V. H. (2017). Facing addiction in the United States: the surgeon general's report of alcohol, drugs, and health. *Jama*, 317(2), 133-134.

Myrick, H., Malcolm, R., & Brady, K. T. (1998). Gabapentin treatment of alcohol withdrawal. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1626j-1626.

Nahar, L. K., Murphy, K. G., & Paterson, S. (2019). Misuse and Mortality Related to Gabapentin and Pregabalin are Being Under-Estimated: A Two-Year Post-Mortem Population Study. *Journal of analytical toxicology*.

Nishiyori, M., & Ueda, H. (2008). Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Molecular pain*, 4, 1744-8069.

Orsini, C., Bonito-Oliva, A., Conversi, D., & Cabib, S. (2005). Susceptibility to conditioned place preference induced by addictive drugs in mice of the C57BL/6 and DBA/2 inbred strains. *Psychopharmacology*, 181, 327-336.

Ortiz, J. P., & Sesma, M. T. (1999). Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. *Trastornos adictivos: Organó Oficial de la Sociedad española de Toxicomanías*, 1(1), 13-21.

Papanikolaou, P. N., & Ioannidis, J. P. (2003). Awareness of the side effects of possessed medications in a community setting. *European journal of clinical pharmacology*, 58, 821-827.

Park, H. J., & Moon, D. E. (2010). Pharmacologic management of chronic pain. *The Korean journal of pain*, 23(2), 99-108.

Park, I. J., Kim, G., Ko, G., Lee, Y. J., & Hwang, S. H. (2016). Does preoperative administration of gabapentin/pregabalin improve postoperative nasal surgery pain?. *The Laryngoscope*, 126(10), 2232-2241.

Roca, A. J. (2003). *Historia de los Medicamentos*. ACADEMIA NAL. DE MEDICINA.

Romero, E. Q. (1995). De Darwin a Skinner: Génesis histórica de la psicología del aprendizaje y del condicionamiento operante. *Psicothema*, 7(3), 543-556.

Rutten, K., De Vry, J., Robens, A., Tzschentke, T. M., & van der Kam, E. L. (2011). Dissociation of rewarding, anti-aversive and anti-nociceptive effects of different classes of anti-nociceptives in the rat. *European Journal of Pain*, 15(3), 299-305.

Samson, H. H. (1986). Initiation of ethanol reinforcement using a sucrose-substitution procedure in food-and water-sated rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10(4), 436-442.

Sanchis-Segura, C., & Spanagel, R. (2006). Behavioural assessment of drug reinforcement and addictive features in rodents: an overview. *Addiction biology*, 11(1), 2-38.

Scott, I. A., Hilmer, S. N., Reeve, E., Potter, K., Le Couteur, D., Rigby, D., ... & Martin, J. H. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA internal medicine*, 175(5), 827-834.

Sills, G. J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current opinion in pharmacology*, 6(1), 108-113.

Simms, B. A., & Zamponi, G. W. (2014). Neuronal voltage-gated calcium channels: structure, function, and dysfunction. *Neuron*, 82(1), 24-45.

Sistema Español de Farmacovigilancia. (2017) Alerta No. 56

Smith, B. H., Higgins, C., Baldacchino, A., Kidd, B., & Bannister, J. (2012). Substance misuse of gabapentin. *British Journal of General Practice*, 62(601), 406-407.

Smith, R. V., Havens, J. R., & Walsh, S. L. (2016). Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*, 111(7), 1160-1174.

Spanagel, R. (2017). Animal models of addiction. *Dialogues in clinical neuroscience*. 19:3, 247-258

Steensland, P., Simms, J. A., Nielsen, C. K., Holgate, J., Bito-Onon, J. J., & Bartlett, S. E. (2010). The neurokinin 1 receptor antagonist, ezlopitant, reduces appetitive responding for sucrose and ethanol. *PLoS one*, 5(9).

Taverner, D., Pilar Lisbona, M., Segalés, N., Docampo, E., Calvet, J., Castro, S., & Benito, P. (2008). Eficacia de la gabapentina en el tratamiento del síndrome del túnel carpiano.

*Medicina Clínica*, 130(10), 371–373. doi:10.1157/13117468

Tolliver, G. A., Sadeghi, K. G., & Samson, H. H. (1988). Ethanol preference following the sucrose-fading initiation procedure. *Alcohol*, 5(1), 9-13.

Tzschentke, T. M. (2007). Review on CPP: Measuring reward with the conditioned place preference (CPP) paradigm: update of the last decade. *Addiction biology*, 12(3-4), 227-462.

Vadivelu, N., Gowda, A. M., Urman, R. D., Jolly, S., Kodumudi, V., Maria, M., ... & Pergolizzi Jr, J. V. (2015). Ketorolac tromethamine—routes and clinical implications. *Pain practice*, 15(2), 175-193.

Voris, J., Smith, N. L., Rao, S. M., Thorne, D. L., & Flowers, Q. J. (2003). Gabapentin for the treatment of ethanol withdrawal. *Substance abuse*, 24(2), 129-132.

Wagner, K., Yang, J., Inceoglu, B., & Hammock, B. D. (2014). Soluble epoxide hydrolase inhibition is antinociceptive in a mouse model of diabetic neuropathy. *The journal of pain*, 15(9), 907-914.

Watson, B., & Lingford-Hughes, A. (2007). Pharmacological treatment of addiction. *Psychiatry*, 6(7), 309-312.

Wise, R. A., & Koob, G. F. (2014). The development and maintenance of drug addiction. *Neuropsychopharmacology*, 39(2), 254-262.