



112400

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
DEPARTAMENTO DE ANESTESIA, TERAPIA RESPIRATORIA
Y MEDICINA DEL DOLOR

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRAMADOL VS NALBUFINA EN INFUSION
CONTINUA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ANESTESIOLOGO PEDIATRA

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS HERNANDEZ PALACIOS

TUTOR: DRA. DIANA MOYAO GARCIA
CO-TUTORES: DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA
DR. ALEJANDRO A. NAVA OCAMPO

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2005

YRPalacios

m346100



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GOMEZ



DRA. YOLANDA ROCIO PEÑA ALONSO
SIBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DRA. DIANA MOYAO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA,
TERAPIA RESPIRATORIA Y MEDICINA DEL DOLOR

DR. JUAN CARLOS RAMIREZ MORA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Juan Carlos Hernández Peláez

FECHA: 20/06/03

SIGNA:

AGRADECIMIENTOS.

A los niños del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por que gracias a ellos se logro realizar esta tesis y por que cada vez sufran menos los niños de México.

A la Dra. Diana Moyao García y Dr. Juan Carlos Ramírez Mora por su tiempo y dedicación a la enseñanza.

A todos y cada uno de los médicos adscritos del Hospital Infantil de México Federico Gómez por compartir con nosotros sus conocimientos.

DEDICATORIA

A mi familia por su apoyo incondicional, gracias Papá Cruz Hernández Jiménez, Mamá Eneida Palacios Reyes, Hermana Vanesa Tamara Pineda Palacios.

A mi esposa, por tu amor y apoyo, gracias Lilia Molina Rodríguez.

A mis dos pequeños hijos, por llenar de felicidad nuestras vidas y el motivo de lucha y superación constante Juan Carlos y Alejandro Adin.

A mis amigos y compañeros de residencia

INDICE

I.	Antecedentes	1
II.	Planteamiento del problema	9
III.	Justificación	10
IV.	Hipótesis	10
V.	Objetivos	11
V. 1.	Objetivo general	11
V.2.	Objetivos específicos	11
VI.	Material, pacientes y métodos	12
VI.1.	Diseño del estudio	12
VI.2.	Universo del trabajo	12
VI.2.1.	Criterios de inclusión	12
VI.2.2.	Criterios de no inclusión	12
VI.2.3	Criterios de falla	13
VI.3.	Variables	13
VI.3.1.	Descripción operativa de las variables	13
VI.3.1.1.	Variables independientes	13
VI.3.1.2.	Variables dependientes	13
VI.3.1.3.	Descripción metodológica de las variables	13
VI.3.2.1.	Variable independiente	13
VI.3.2.2.	Variable dependiente	13
VII.	Tamaño de la muestra	18
VIII.	Metodología	20
IX	Análisis estadístico	20
X	Cronograma de actividades	21
XI.	Consideraciones éticas	21
XII.	Recursos disponibles	22
XIII.	Resultados	24
XIV.	Discusión	34
XV	Conclusiones	35
XVI.	Bibliografía	36

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la eficacia y seguridad de Clorhidrato de Tramadol versus el Clorhidrato de Nalbufina, en el dolor postoperatorio pediátrico.

MATERIAL Y MÉTODOS: En un diseño, doble ciego, se estudiaron 24 niños sometidos a procedimientos quirúrgicos, fueron aleatorizados en 2 grupos, un grupo recibió Clorhidrato de Nalbufina un bolo i.v. de 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ antes de terminar la cirugía seguido de una infusión de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto para 72 horas. Otro grupo recibió Clorhidrato de Tramadol un bolo i.v. de 1 mg/kg, seguido de una infusión de 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por minuto para 72 horas. El dolor fue evaluado desde el arribo del paciente a recuperación cada hora durante 4 horas, y posteriormente cada 4 horas hasta completar las 72 horas del periodo de estudio.

RESULTADOS: Un mayor número de pacientes del grupo de clorhidrato de Nalbufina requirieron bolos extras en las primeras 12 horas del postoperatorio. Ambos grupos requirieron un incremento de la dosis de infusión durante las 72 horas del postoperatorio. La sedación fue mayor en el grupo Nalbufina. Un mayor número de pacientes presentaron vómito con Tramadol. No hubo variaciones en los parámetros cardiovasculares en ambos grupos durante el periodo de estudio; ambos grupos exhibieron gran variabilidad intragrupos entre rangos normales. No hubo diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

CONCLUSIONES: El Clorhidrato de Tramadol en infusión a dosis de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ para 72 horas produce similar control del dolor postoperatorio en niños de 1 a 10 años que clorhidrato de Nalbufina en infusión a dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ para 72 horas. Los efectos adversos observados fueron sedación con Nalbufina y vómito con Tramadol.

I. ANTECEDENTES

El paciente pediátrico presenta desde el punto de vista fisiológico, grandes diferencias que van más allá de la simple relación del tamaño en comparación con el adulto. El dolor no es su excepción, el cual provoca importantes cambios fisiológicos, cuya intensidad es directamente proporcional a la severidad del estrés de la agresión quirúrgica.

El sistema nervioso central del niño se caracteriza por su inmadurez y su capacidad de plasticidad neuronal. La inmadurez afecta predominantemente a la función de modulación inhibitoria (hiperalgesia primaria), aunado a una extensión en la delimitación de los campos receptivos (hiperalgesia secundaria), produciéndose por ambos motivos una amplificación de los efectos negativos deletéreos del dolor agudo (1). La plasticidad neuronal permite, que las agresiones dolorosas que suceden en el periodo crítico de desarrollo de los circuitos neurales nociceptivos (en neonatos y lactantes), provoquen un estado de hiperalgesia crónica con respuestas desproporcionadas o aumentadas ante nuevos estímulos dolorosos para el resto de la vida, por este motivo resulta obligado el tratamiento del dolor agudo (1-2).

Los analgésicos opioides pueden clasificarse por su estructura química o por su mecanismo de acción como: Agonistas, Agonistas-Antagonistas, Agonistas parciales y Antagonistas (ver Tabla 1). Sus indicaciones incluyen dolor agudo (postoperatorio, dolor traumático etc.), dolor crónico asociado con o sin malignidad, como componentes de la analgesia en anestesia, y en diferentes técnicas de sedación (1).

La activación de los receptores opioides inhibe la transmisión sináptica de las diferentes vías del dolor. La farmacología en el desarrollo de los opioides depende de la especificidad de su acción en los diferentes receptores, manteniendo su eficacia analgésica, y reduciendo sus efectos fuera de ellos (2) (Tabla 2).

TABLA 1 CLASIFICACION DE OPIOIDES EN BASE A SU ACTIVIDAD
INTRÍNSECA Y ORIGEN SINTETICO ⁽²⁾

Agonistas	Agonista-Antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas
Opiodes naturales: Fenantrenos alcaloides: - Morfina -Codeína -Tebaina Opioides Semisinteticos: -Diacetilmorfina (heroína): -Hydrocodona -Oxycodona Opioides sintéticos: a) Derivados de Morfina: -Levorfanol b) Fenilpiperidina: -Meperidina -Fentanil -Sufentanil -Alfentanil c) Propionalides: -Metadona -Propoxifeno d) Aminocyclohexanol -Tramadol	Opiodes Semisinteticos: - Nalbufina	Derivados de Morfina: -Buprenorfina	- Naloxona - Naltrexona

TABLA 2. EFECTOS CLINICOS DE LOS RECEPTORES DE OPIOIDES ⁽²⁾

Receptor		Efectos Clínicos	Localización
Mu	μ1	Analgesia (supraespinal)	Sistema nervioso central (amígdala, SNC, sin localización específica)
	μ2	Analgesia (espinal) Depresión respiratoria Euforia Miosis	Sustancia gris periacueductal y sustancia gelatinosa de la medula espinal, laminas de Rexed I, II, V y X.
Kappa (κ)		Analgesia (espinal) Sedación Miosis Diuresis	Medula espinal, Amígdala,
Delta (δ)		Analgesia (espinal) Depresión respiratoria	Amígdala, Hipotalamo-glándula pituitaria, laminas de Rexed I, II, V y X, tracto gastrointestinal, sistema nervioso simpático, medula adrenal.

A) FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES

Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo del primer paso reduce el total del fármaco, dando una biodisponibilidad del 15-30%, con un rango del 10-50%. En general los opioides se inactivan por conjugación con el ácido glucorónico en hígado en un 60-80 originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria en un 40-20% (1-2).

Una vez en el plasma, la parte que ha quedado libre del metabolismo del primer paso, o la que se ha administrado por vía intravenosa se distribuye en el plasma siguiendo la ruta de perfusión como sigue: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón, pulmón), tejidos con perfusión media (intestinos y músculos), y tejidos pobremente perfundidos, (grasa y tejido conectivo) (1-5).

Existen una serie de factores que influyen en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad. Todos los analgésicos agonistas son aminas básicas, y por lo tanto altamente lipofílicos (con excepción de la morfina). El aumento de la albúmina incrementa proporcionalmente el porcentaje de fijación, y es directamente proporcional a la concentración. Los opioides se fijan de un 30-50% a las proteínas (1-5).

Efectos Cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares se presentan con dosis elevadas y fundamentalmente con opioides histaminoliberadores. Producen bradicardia sinusal por estimulación parasimpática. Todos los opioides que estimulan a los receptores "mu" (μ) producen una disminución de la frecuencia cardiaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración, y no siempre es atenuada por la atropina (1-5).

Efectos Respiratorios. Todos los analgésicos del tipo de la morfina deprimen la ventilación, en parte por un efecto directo sobre en los centros respiratorios del tallo cerebral. El mecanismo primario de la depresión respiratoria consiste en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂, deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio, y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica. Producen un aumento de la presión arterial y alveolar de CO₂, disminuyen la respuesta a la hipo ventilación y a la hipoxia (1-5).

Fenómenos Neuroexcitadores. Los analgésicos opioides pueden originar fenómenos neuro excitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónico clónica de una o varias extremidades en dosis elevadas (1-5).

Termorregulación. Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo una dosificación crónica alta puede incrementar la temperatura corporal

Acciones sobre el Sistema Gastrointestinal y Renal. Los opioides alteran la actividad del esfínter esofágico inferior, retrasan el vaciado gástrico mediante

mecanismos centrales (nervio vago) y periférico (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas) (1-5).

Aumentan la incidencia de náuseas y vómito ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares. Estos efectos se controlan con antieméticos, aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo de vaciado gástrico (1-5).

Sistema Endocrino. Los analgésicos opioides actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y factor liberador de corticotropina, disminuye las concentraciones de hormona (LH), FSH, y beta endorfina (1-5).

Efectos sobre la Musculatura Esquelética y la Unión Neuromuscular. En dosis clínicas no afectan la musculatura pero a altas dosis de fentanil por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo en dosis de 80-200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. El mecanismo que lo produce no está totalmente clarificado.

Los analgésicos opiodes comúnmente usados son morfina y fentanil, son agonistas de forma no selectiva de los receptores μ , sin escapar de sus efectos adversos (náusea, vómito y depresión respiratoria) (2,3).

A.1) CLORHIDRATO DE NALBUFINA

El Clorhidrato de Nalbufina es un opioide semisintético mixto agonista-antagonista que está químicamente relacionado con oximorfina y naloxona. El cual es agonista de los receptores κ y sus propiedades analgésicas se deben a la interacción con este receptor, antagonista de los receptores μ_2 , y dentro de sus efectos adversos incluyen sedación, disforia, y retención urinaria (2-5).

Su metabolismo es hepático por conjugación a glucoronido, su mayor metabolito es 14-hidroxi-7,8-dihidronorfina, 14-hidroxi-7,8-dihidro-N-ciclobutilmetilnormorfona, su excreción es fecal al igual que la de sus metabolitos y solamente un 7% es excretado por la orina sin cambios; su vida media de eliminación es de 3-6 horas (2-5).

La equipotencia de nalbufina es de 0.15 mg en comparación con 10 mg de morfina; sin efectos de depresión respiratoria. Sin embargo dosis mayores de 0.45

mg/kg de nalbufina se asocian con efectos secundarios mayores (depresión respiratoria), sin mejorar su calidad analgésica; esto se conoce como efecto techo (6-9).

Uno de los usos de la Nalbufina es antagonizar la depresión respiratoria inducida por los agonistas μ , conservando los efectos analgésicos; sin presentar efectos hemodinámicos y endocrinos (10-11).

En el paciente adulto Nalbufina ha demostrado tener propiedades analgésicas similares a morfina, con menos efectos secundarios (nausea, vomito, retención urinaria y depresión respiratoria) cuando se le ha comparado con otros opioides como butorfanol, meperidina y morfina (9).

Clorhidrato de Nalbufina en Niños. La Nalbufina para su uso en niños ha de demostrado ser un fármaco seguro al antagonizar el receptor μ , no causa depresión respiratoria como los agonistas μ puros, como son fentanil y morfina; sin embargo cuando se incrementa a dosis mayores se presentan los efectos secundarios ya descritos anteriormente (sedación, nausea, vómito y depresión respiratoria) (5,6).

Se ha documentado su empleo en el paciente pediátrico para medicación preanestésica, para mantenimiento de anestesia, en técnicas de sedación; así como para el control del dolor postoperatorio de moderado severo a dosis de 100-150 μ g/kg cada 6 horas en bolos IV sin efectos secundarios, sin embargo a dosis mayores de 0.45 mg/kg se reportaron efectos secundarios como sedación, nausea, vómito, disforia y depresión respiratoria (5, 9, 11).

La nalbufina en niños cuando se administra por vía endovenosa tiene un inicio de efecto rápido de 5-10 minutos y una duración de sus efectos de 3-6 horas, con una vida media de eliminación de 5 horas. Su mayor metabolismo hepático, prácticamente lo convierte en metabolitos inactivos, estas características lo hacen que tenga ventajas sobre agonistas puros como morfina (5, 6, 7).

Se han documentado en el paciente pediátrico mínimos efectos cardiovasculares (frecuencia cardiaca, gasto cardiaco, presión de arteria pulmonar), no causa depresión respiratoria a las dosis recomendadas, bloquea la repuesta neuroendocrina al trauma, disminuye la ansiedad. No se ha observado liberación

de histamina, y se considera como una alternativa eficaz y segura en comparación con otros analgésicos opioides como morfina (5, 6,17). Comparado con otros analgésicos (paracetamol) ha controlado el dolor con mayor eficacia, reflejando menor puntuación en la escala visual análoga (dolor leve) (5).

En conclusión en todos los estudios en el paciente pediátrico (5, 6, 13,17) en donde se utilizando el Clorhidrato de Nalbufina, ha demostrado ser un fármaco de uso eficaz y seguro en el control del dolor postoperatorio en la vía clásica de administración (IV en bolos) (5, 6).

A.2) CLORHIDRATO DE TRAMADOL

El Clorhidrato de Tramadol. Fue introducido para su uso en 1994 en Inglaterra, y en 1995 en Estados Unidos de América. Se emplea en el tratamiento del dolor moderado a severo, como complemento de la analgesia multimodal, y en el dolor neuropático (12-16).

El Clorhidrato de Tramadol es un derivado del aminociclohexanol, y presenta dos mecanismos de acción complementarios. Se une moderadamente a los receptores μ 1 y 2, e inhibe a la noradrenalina, la recaptación de serotonina, la 5 hydroxitriptamina; así como las vías descendentes del dolor (2,13-16).

En el postoperatorio, el Clorhidrato de Tramadol tiene propiedades analgésicas similares a la morfina, con menores efectos colaterales estadísticamente significativos (depresión respiratoria, sedación, vértigo, náusea y vómito) (10).

La administración intravenosa de Clorhidrato de Tramadol a dosis de 50-150mg es equipotente a la eficacia analgésica de 5-15 mg de morfina (10-12).

El Tramadol cuando se administra por vía oral se absorbe, dando adecuadas concentraciones plasmáticas a los 15 minutos. Cuando se administra por vía intravenosa es rápidamente distribuido; tiene un volumen de distribución de 203-306 L. Se fija 20% a proteínas, atraviesa la placenta, es metabolizado en el hígado, por dos vías: a) fase I (O- desmetilación), y b) fase II (conjugación) a mono-N-desmetil tramadol. Su excreción es de un 90% por el riñón y un 10% por las heces fecales (14,17).

En animales de experimentación (ratas), el Clorhidrato Tramadol no induce tolerancia en contraste con nalbufina, buprenorfina, y morfina (14,17).

El Clorhidrato de Tramadol se ha usado en todas sus presentaciones en paciente adultos con función cardiopulmonar deteriorada, obesidad, fumadores, falla renal, o alguna contraindicación o precaución para el uso de AINES, demostrando ser un agente analgésico efectivo y bien tolerado (10, 14,17, 23).

Clorhidrato de Tramadol en Niños: Se ha usado para analgesia preventiva e intraoperatoria a dosis de 1 a 3 mg/kg IV en combinación con diferentes anestésicos inhalados, teniendo como resultado la disminución de la agitación durante la emersión y recuperación de la anestesia, además de reducir el dolor postoperatorio (10,24).

El Clorhidrato de Tramadol a dosis 1-2 mg/kg IV comparado con morfina a dosis de 0.1mg/kg IV, presenta una menor incidencia de náusea y vómito, con propiedades analgésicas similares, por lo que es una alternativa para el control del dolor en el paciente pediátrico con menos efectos secundarios (13, 17).

En otro estudio el Clorhidrato de Tramadol a dosis de 1-2 mg/kg/dosis causa una menor depresión respiratoria que la petidina, por una afinidad sobre el receptor μ 600 veces menor que Morfina y, 10 veces menor que la Codeína (17).

La eficacia del Clorhidrato de Tramadol en el manejo del dolor postoperatorio pediátrico ha sido demostrado. En niños de 1-12 años, la equipotencia analgésica es de 0.75-1 mg/kg en comparación de la Morfina de 0.1-0.2 mg/kg, y de Clorhidrato de Nalbufina 0.1 mg/kg (10,13, 17, 24, 25).

En diversos estudios en el paciente pediátrico reportan para el Tramadol una disminución menos importante de la frecuencia respiratoria, oximetría de pulso, comparado con Nalbufina, atribuido a la menor afinidad al receptor μ (10, 13, 17, 24 25).

El Clorhidrato de Tramadol en niños no tiene efectos secundarios clínicos relevantes, en los parámetros respiratorios y cardiovasculares. Se ha demostrado que no modifica el tránsito gástrico e intestinal en comparación con otros opioides como morfina y fentanil (17).

En diversos estudios las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son de 1-2 mg/kg/dosis IV, las cuales son seguras sin los efectos adversos mencionados

anteriormente (náusea y vómito). Mismos que se presentan, cuando se incrementa la dosis, al no diluirse el fármaco o al administrarse en forma rápida (13,18, 25).

Existen reportes del uso de Clorhidrato de Tramadol en analgesia postoperatoria en el paciente pediátrico comparándolo contra AINES y otros analgésicos (paracetamol), mostrando en la evaluación postoperatoria valores más bajos en la escala de dolor de CHEOPS; así como menos necesidad de dosis de rescate (25).

En conclusión en todos los estudios en el paciente pediátrico, en donde se ha utilizado el Clorhidrato de Tramadol, ha demostrado ser un fármaco de uso eficaz y seguro en el control del dolor postoperatorio en las vías clásicas de administración (oral, IV en bolos e IM) (17), sin embargo no hay reportes de la administración de Tramadol en infusión en niños (20-25).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Por la falta de capacidad para expresar sus necesidades en la etapa preverbal, esta documentado el sub-tratamiento del dolor postoperatorio en niños. Esto se ve agudizado y repercute tanto en lo ético como en el manejo medico importantemente; dando como consecuencia que en el manejo postoperatorio integral los niños sufran una discriminación en el tratamiento del dolor. Fisiológicamente la presencia de dolor no controlado produce un aumento o perpetuación de la respuesta metabólica al trauma, condicionando aumento en la liberación de catecolaminas, hormona de crecimiento, corticoides, glucagón, disminución en la producción de insulina, vasoconstricción esplácnica, con una mayor hiperactividad simpática. Estos fenómenos producen, acidosis metabólica e hipoxia hística ocasionando, aumento en el consumo de oxígeno, así como a una cicatrización deficiente y complicaciones infecciosas. Por lo anterior, los pacientes pediátricos con dolor no controlado pueden tener una mayor morbimortalidad postoperatoria que los adultos.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM) se ha incrementado la programación de procedimientos quirúrgicos cada vez más complejos, lo que

condiciona que un mayor número de pacientes presente un estímulo doloroso agudo de intensidad moderado, a severo, durante el post operatorio.

Esto obliga a diseñar esquemas analgésicos por vía intravenosa que cubran estas necesidades; sin embargo, la disponibilidad de analgésicos potentes que carezcan de efectos secundarios es limitada.

El uso de fármacos opiodes brinda la posibilidad de tratamiento para dolor moderado a severo, dando la opción de diseñar esquemas analgésicos diversos.

III. JUSTIFICACION

Recientemente ha sido aprobado para uso pediátrico un agonista opiode con efectos secundarios mínimos, el Clorhidrato de Tramadol.

Se ha descrito el uso del fármaco por vía oral y en bolos con los efectos secundarios como náusea, vómito y estreñimiento. Sin embargo, la frecuencia con la que se presentan efectos adversos con el Clorhidrato de Tramadol parece ser menor que con el Clorhidrato de Nalbufina.

La infusión intravenosa de fármacos ha sido descrita y aceptada ampliamente por sus ventajas de disminución de dosis, mejor titulación del efecto deseado y menores efectos secundarios.

En este estudio se propone comparar el efecto en infusión continua durante 72 horas, del clorhidrato de Tramadol, con un fármaco de eficacia probada como el Clorhidrato nalbufina, para el alivio del dolor postoperatorio de moderado a severo.

IV. HIPÓTESIS

La administración en infusión del clorhidrato del Tramadol y el clorhidrato de Nalbufina tiene características similares de eficacia y seguridad en el paciente pediátrico.

V. OBJETIVOS

V.1. OBJETIVO GENERAL

Comparar la eficacia y seguridad del Clorhidrato de Tramadol contra el Clorhidrato de Nalbufina, en el dolor postoperatorio pediátrico.

V.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Valorar la eficacia del Clorhidrato de Tramadol en infusión como analgésico postoperatorio.
- Valorar la seguridad del Clorhidrato de Tramadol en infusión como analgésico postoperatorio.
- Valorar la eficacia del Clorhidrato de Nalbufina en infusión como analgésico postoperatorio.
- Valorar la seguridad del Clorhidrato de Nalbufina en infusión como analgésico postoperatorio.

VI. MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

VI. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico controlado.

VI.2. UNIVERSO DE TRABAJO

VI.2.1.CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de 1 – 10 años de edad.
- Pacientes programados para cirugías con trauma quirúrgico de moderado a severo (toracotomías y laparotomías etc.).
- Ambos géneros.
- ASA I-III.

VI.2.2.CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Pacientes con obesidad mórbida (cuando el índice de masa corporal es mayor del 36%).
- Pacientes con retraso en el desarrollo psicomotor (documentado en la historia clínica).
- Pacientes con algún tratamiento analgésico opioide 24 horas previo a la cirugía.

- Pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico (que estén recibiendo tratamiento médico).

VI.2.3. CRITERIOS DE FALLA

- Pacientes que hayan presentado alguna complicación anestésica – quirúrgica que ameriten intubación oro traqueal postoperatoria.
- Pacientes que por evolución clínica o complicaciones postoperatorias no previstas se requiera cambio del manejo del dolor.
- Pacientes que presenten efectos secundarios no controlados obliguen a suspender el esquema actual de analgesia.

VI. 3. VARIABLES

VI. 3. 1. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES

VI.3.1.1. VARIABLES INDEPENDIENTES

- Grupo I Clorhidrato de Tramadol 1 mg/kg dosis inicial y continuar con una infusión a dosis de 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ con un rango de 2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- Grupo II Clorhidrato de Nalbufina 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dosis inicial y continuar con una infusión a dosis de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ con un rango de 0.2-.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

VI.3.1.2. VARIABLES DEPENDIENTES.

- a) Eficacia
- b) Seguridad.

VI. 3. 2. DESCRIPCIÓN METODOLOGICA DE LAS VARIABLES

VI.3.2.1. VARIABLE INDEPENDIENTE.

- a) Clorhidrato de Tramadol será utilizado de laboratorios Grünenthal, México, presentación frasco ampula de 100mg/2ml.
- b) Clorhidrato de Nalbufina será utilizado de laboratorios Pisa, México, presentación frasco ampula 10mg/ml.

VI.3.2.2. VARIABLE DEPENDIENTE

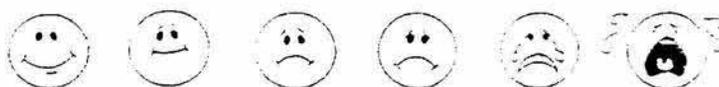
A) EFICACIA.- Se le llamará eficacia en el presente estudio al control del dolor*.

Se evaluará con la denominada Escala Facial del dolor y la escala de CHEOPS, el rango de edad a evaluar son niños de 1 a 6 años de edad (33-36).

Para niños mayores de 6 años se utilizara la Escala Visual Análoga (EVA) (37).

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION	MÉTODO DE MEDIDA
Eficacia	Descriptiva Cualitativa Discontinua	Control del dolor	Escalas para evaluación del dolor: 1-4 años ---Escala facial del dolor. > de 5 años---CHEOPS

ESCALA FACIAL DEL DOLOR



Cara 0 = Sin dolor.

Cara 1 = Herida pequeña, duele solo un poco.

Cara 2 = Duele un poco más.

Cara 3 = Dolor constante, duele aún más.

Cara 4 = Dolor total constante, duele mucho.

Cara 5 = Dolor máximo

*Dolor. Una sensación y experiencia emocional desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial, según la International Association for the Study of Pain (Asociación internacional para el estudio del dolor) (1).

DEFINICIONES DE COMPORTAMIENTOS Y PUNTUACIÓN DE CHEOPS ³⁶

Apartado	Comportamiento	Puntos	Definición
Llanto	Sin llanto	1	El niño no llora.
	Gemidos	2	El niño gime o vocaliza suavemente; llanto silencioso.
	Llanto	2	El niño llora, pero el llanto es suave o un lloriqueo.
	Gritos	3	El niño llora a pleno pulmón, son sollozos; puede puntuarse con quejas o sin quejas.
Facial	Sonrisa	0	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva. Expresión facial neutra.
	Compuesta Muecas	1 2	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva.
Niño (verbal)	Ninguna	1	Expresión facial.
	Otras quejas	1	El niño se queja, pero no sobre el dolor p. ej. "Quiero que venga mamá".
	Quejas dolorosas	2	El niño se queja de dolor.
	Ambos tipos de quejas	2	El niño se queja del dolor; p. Ej. "Me duele; quiero que venga mamá"
	Positivo	0	El niño hace afirmaciones positivas o habla de otras cosas sin quejarse.
Torso	Neutral	1	Cuerpo en reposo, torso inactivo.
	Desviado	2	Cuerpo con movimientos de desviación o serpenteantes.
	Tensión	2	Cuerpo arqueado o rígido.
	Temblores	2	El cuerpo se estremece o se agita involuntariamente.
	Rigidez	2	El niño en posición erecta.
	Sujeción	2	El cuerpo está sujeto.
Tacto	Sin tocar	1	El niño no se toca.
	Alcance	2	El niño llega pero no toca la herida.
	Tacto	2	El niño toca suavemente la herida o el área próxima.
	Agarre	2	El niño agarra vigorosamente la herida.
	Sujeción	2	Los brazos del niño están sujetos.
Piernas	Neutral	1	Las piernas pueden estar en cualquier posición pero relajadas; puede haber movimientos de serpenteo.
	Retorcimiento	2	Movimientos claramente violentos o inquietos en las piernas.
	Levantadas/tensas	2	Piernas tensas o apretadas al cuerpo, sin moverlas.
	De pie	2	De pie, agachado o de rodillas.
	Sujeción	2	Las piernas del niño están sujetas.



La escala de EVA consiste en una línea horizontal de 100 mm de papel en el cual tiene dos extremos, en el extremo derecho tiene la leyenda "No dolor" y en el extremo izquierdo "Dolor mas fuerte posible" (37).

B) SEGURIDAD. La seguridad en el presente estudio se llamara a la estabilidad hemodinámica, y a la presencia o ausencia de efectos adversos. Se considera seguridad hemodinámica cuando los signos vitales se mantengan, en parámetros convencionales de acuerdo para la edad del paciente, con una variación del \pm del 20% de los básales.

Componentes de la variable seguridad

Definición conceptual	Definición operacional	Método de Medida		
		Edad	Rango	
Frecuencia cardíaca	Numero de latidos del corazón por minuto. Medida con monitor (CRITICARE SYSTEMS INC. MODEL 1100. Waukesha, WI. U.S.A.)	6 meses a 1 año	139 ± 30	
		1 a 2 años	120 ± 31	
		3 a 4 años	105 ± 32	
		5 a 7 años	99 ± 34	
		8 a 11 años	96 ± 34	
		12 a 15 años	89 ± 29	
Presión arterial	Resistencia del paso de la sangre a través de los vasos sanguíneos medida en mmHg. Medida con monitor (CRITICARE SYSTEMS INC. MODEL 1100. Waukesha, WI. U.S.A.)	Edad	Máxima	Mínima
		6 meses a 1 año	89 ± 28	60 ± 10
		1 a 3 años	97 ± 30	65 ± 25
		4 a 8 años	100 ± 15	55 ± 9
		9 a 12 años	110 ± 18	57 ± 7
		12 a 15 años	115 ± 19	59 ± 19
Saturación periférica de oxígeno (SaO ₂).	Porcentaje de saturación de la hemoglobina con oxígeno que es transportada a los tejidos.	Valores promedio de 95% a 97%. Valores menores de 90% se consideraran como desaturación.		
Concentración de bióxido de carbono.	Bioxido de carbono exhalado al final de la espiración (ETCO ₂) medido en mmHg.	Valor normal entre 35 a 40 mmHg.		

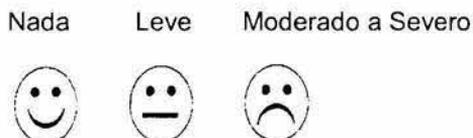
2.- Efectos adversos:

- a) Depresión respiratoria.
- b) Náusea.
- c) Vómito.

Depresión Respiratoria. Se define depresión respiratoria como la saturación menor del 90% y/o la presencia de bradipnea de 0-4 respiraciones por minuto, así como la apnea mayor de 25 segundos (39).

Náusea. Sensación displacentera en la faringe y en epigastrio, subjetiva, asociada a la urgencia de vomitar, acompañada de pérdida del tono gástrico, contracciones duodenales, reflujo de contenido intestinal, clínicamente se acompaña de arqueo (33).

Se valorara mediante la escala de caras y la presencia de arqueo que evalúa tres puntos:



(38) Paediatric Anaesthesia 2001,11:85-91.

Nada: Sin arqueo.

Leve: La presencia 1-2 arqueos en 1 hora.

Moderado: La presencia de 3 arqueos en 1 hora.

Severo: Más de 4 arqueos en 1 hora acompañado o no de vómito.

Vómito. Expulsión forzada del contenido gástrico, por la boca, debido a una contracción sostenida de los músculos abdominales, desciende el diafragma y dilatando el cardias (33).

Se medirá como presente o ausente en número de veces y se registrara según los intervalos marcados en la hoja de recolección de datos.

Otros: prurito, rash y retención urinaria se calificaran como presentes o ausentes

VII. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por tratarse de un estudio piloto se requieren a 6 pacientes por grupo.

Por utilizarse dos escalas que valoran el dolor, se divide la muestra en niños de 1-6 años y 7-10 años, en total 24 pacientes.

VIII. METODOLOGÍA

- a) Verificar la lista de programación de cirugía un día antes, para identificar pacientes susceptibles de inclusión.
- b) Antes de terminada la cirugía se verificaron los criterios de inclusión.
- c) Con el consentimiento informado se incluirán a todos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, y se asigno en un grupo en forma aleatoria (ver anexo 3).
- d) Un anestesiólogo pediatra preparo las dosis de inicio y la de infusión, y otro anestesiólogo pediatra evaluó a los pacientes sin conocer el fármaco asignado.
- e) Se continuó después de la salida de quirófano a terapia intermedia o recuperación con electrocardiograma continuo, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva (PANI) y termómetro, durante las 72 horas que tenga la infusión del analgésico.
- f) Se anotaran signos vitales de inicio en la hoja de recolección de datos (ANEXO 2).
- g) Se aleatorizaron según el anexo 3 y se administrará el fármaco según el grupo asignado:
Grupo I Clorhidrato de Tramadol 1 mg/kg IV, seguido de una infusión de 2 µg/kg/min, para 24 horas y se mantendrá hasta 72 horas.

Grupo II Nalbufina 100 µg/kg IV, seguido de una infusión de 0.2 µg/kg/min para 24 horas y se mantendrá hasta 72 hrs.

En ambos grupos se realizarán dos subgrupos de edad por lo que se emplearán diferentes escalas para valorar el dolor:

-1-6 años la escala facial del dolor.

-7-10 años la escala de CHEOPS y la escala visual análoga.

- h) La evaluación del dolor se hará cada hora durante las primeras 4 horas y posteriormente cada 4 horas durante 72 horas (Ver hoja de recolección de datos).
- i) Evaluación de la náusea y vómito se hará cada se realizará cada hora durante la primera hora y posteriormente cada 4 horas durante 72 horas (Ver hoja de recolección de datos).
- j) Si la dosis administrada no es suficiente para controlar el dolor, con EVA mayor o igual de 4, se incrementará la dosis de infusión con un rango:
- Grupo I Clorhidrato de Tramadol se incrementará la dosis en su rango mayor 4 µg/kg/minuto.
 - Grupo II Clorhidrato de Nalbufina se incrementará la dosis en su rango mayor 0.4 µg/kg/minuto.
- En caso de que el paciente presente nuevamente EVA mayor de 4 se administrará para:
- Grupo I Clorhidrato de Tramadol en bolos de rescate a 1mg/kg/dosis cada 8 horas hasta duplicar la dosis.
- Grupo II Clorhidrato de Nalbufina en bolos de rescate a 100 µg/kg/dosis cada 6 horas hasta duplicar la dosis.
- k) Se considerará falla analgésica en el momento que la dosis total llegue al doble de la dosis en 24 horas, en tal caso se cambiará a fentanil 1-3µg/kg/hora intravenoso.
- l) En caso de presentar náusea severa o vómito se administrará: metoclopramida a dosis de 100µg/kg IV.
- En caso de presentar algún signo extrapiramidal se suspenderá la administración de metoclopramida y se vigilará estrechamente la evolución

del paciente y se considerara la administración de Difenhidramina a 0.5mg/kg IV.

- m) En caso de depresión respiratoria; con saturaciones menores de 90% o apneas mayores de 20 segundos, se administrara naloxona en dosis de 40-100µg/kg IV.
- n) Se mantendrá la infusión del grupo I y II durante 72 horas para el control del dolor postoperatorio.
- o) Se retirara la infusión de los grupos I y II después de haber completado 72 horas.
- p) Se vigilara durante 8 horas después de haber suspendido la infusión de los grupo I y II.
- q) .En caso de dolor después de suspender los fármacos se administrará para:
 - Dolor leve Proparacetamol 20mg/kg/dosis.
 - Dolor moderado a severo Proparacetamol 20 mg/kg/dosis más Nalbufina 100mcg/kg/dosis
- r) Se identificaran los pacientes y grupos de tratamiento con hojas de recolección de datos, asignando un número consecutivo y número de grupo.
- s) Se dará un seguimiento del monitoreo del control del dolor por parte del servicio de Anestesiología durante el periodo de tratamiento.

IX. ANALISIS ESTADISTICO

Los resultados se expresaron como promedio y desviación estándar. La eficacia analgésica se comparó entre los dos grupos mediante un análisis de "t" de Student para datos no pareados. La presencia de reacciones adversas se comparó entre los dos grupos mediante un análisis X^2 .

X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MARZO- JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEM BRE- FEBRERO
Búsqueda bibliográfica y elaboración del protocolo.	XX					
Autorización de protocolo		XX				
Realización de protocolo			XX	XX	XX	
Análisis de la información					XX	
Realización del informe final					XX	XX

XI. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El padre, la madre o tutor firmaran la hoja de consentimiento informado (anexo 1), en el cual se especifica el derecho de retirarse de la investigación en cualquier momento del desarrollo de la misma.

Al padre, la madre o tutor se le explicará en un lenguaje accesible en que consistirá el proyecto. No se someterá al paciente a procesos no especificados en la hoja de consentimiento, que no amerite su patología de fondo. Todo lo relacionado con su padecimiento, incluyendo la información será responsabilidad exclusiva del médico tratante y del Anestesiólogo responsable del procedimiento.

Los riesgos del uso del Clorhidrato de Tramadol y Clorhidrato de Nalbufina así como de otros analgésicos opioides son bien conocidos y que pueden tratarse fácilmente, el efecto más temido es la depresión respiratoria, pero responde a maniobras de ventilación manual y al antagonismo del medicamento mediante la administración de Naloxona de 10-40 µg/kg. Como la presente investigación tiene un riesgo mayor que el mínimo los pacientes se vigilarán con métodos de monitorización no invasivos (presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, electrocardiograma continuo), y por médicos residentes de la Subespecialidad de Anestesiología Pediátrica e investigadores responsables.

El estudio será desarrollado según los principios del código de Helsinki y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia para la salud, emitido por la Secretaría de Salud de nuestro país.

XII. RECURSOS DISPONIBLES.

1.- Recursos humanos.

- a) 2 Médicos anesthesiólogos pediatras (MA).
- b) 1 Médico residente de quinto año de Anestesiología Pediátrica (MR).
- c) 1 Farmacólogo.

2.- Instalaciones.

- a) El estudio se realizara en las instalaciones del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

3.- Recursos Materiales.

3.1) Equipo.

- a) Una computadora.
- b) Una impresora.
- c) Cartuchos de tinta.
- d) Hojas.

4.- Equipo Médico:

- a) Monitor de presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, trazo de electrocardiografía. (*Criticare Systems Inc. Model 1100, Waukesha, WI. U.S.A.*).
- b) Carro de reanimación cardiopulmonar.
- c) Equipo de aspiración.
- d) Nebulizador
- e) Conexión o toma de oxígeno.
- f) Adhesivos para electrocardiograma, oxímetro de pulso, brazaletes para toma de presión, termómetro.
- g) Equipos de venoclisis, catéter intravenoso número 22 y 24 para cada caso, tela adhesiva, solución fisiológica 0.9% para infusión intravenosa, jeringas de 20ml, 10ml.
- h) Bombas de infusión (Imed), cartuchos de infusión para bomba Imed.
- i) Hojas de recolección de datos.
- j) Calculadora, lápices, 1goma, 1 sacapuntas, 1 tabla de apoyo.

5.- Recursos Financieros.

- a) Los recursos financieros para este estudio son los asignados para todos los pacientes programados para cirugía electiva, con los que cuenta el Hospital Infantil de México.
- b) El Clorhidrato de Tramadol será proporcionado como donativo por los laboratorios Grünenthal, México.

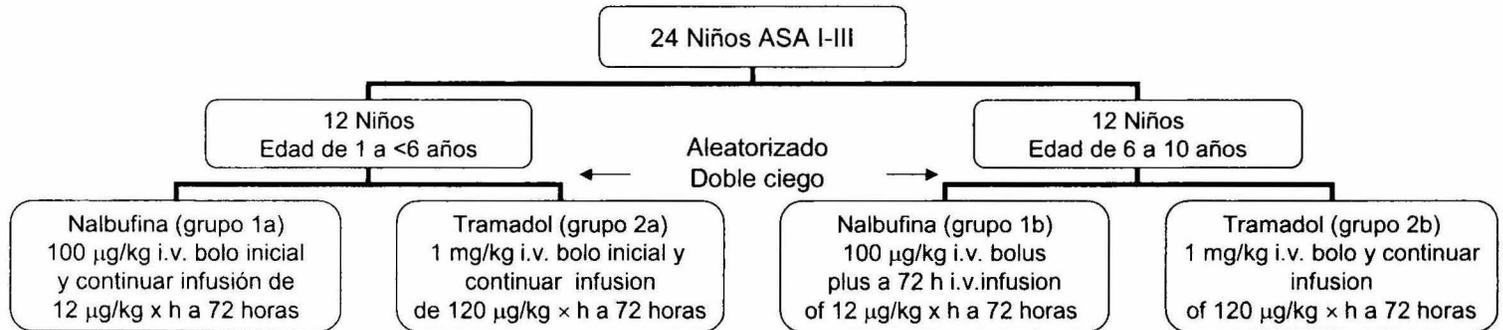
XIII. RESULTADOS.

Las características por sexo, edad, talla y peso se muestran en la tabla 1. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguno de los parámetros ($P>0.10$).

Tabla 1. Parámetros demográficos.

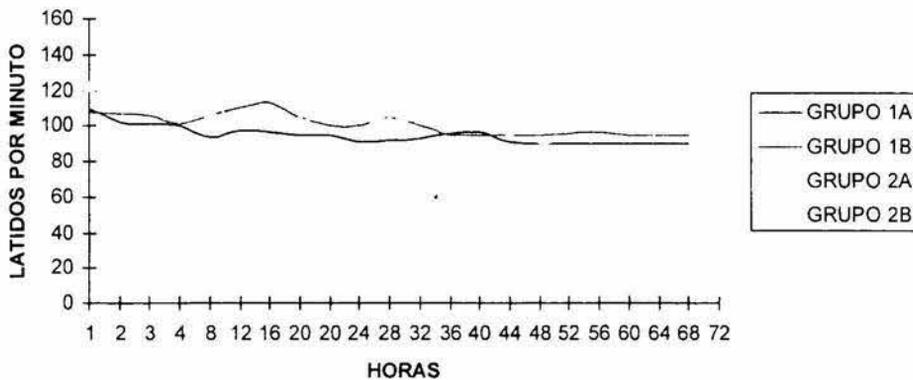
	Nalbufina	Tramadol
Sexo (M:F)	7:5	7:5
Edad (años)	6.2 (2.5-10.0)	4.4 (1.6-10.0)
Peso (kg)	18 (10-30)	16.5 (10-35)
Talla	112.5 (90-135)	102.5 (80-133)

Se obtuvieron 4 grupos de acuerdo a lo establecido, 2 para clorhidrato de tramadol y 2 para clorhidrato de nalbufina, respecto a la edad para la comparación de tablas de dolor. Ver figura 1

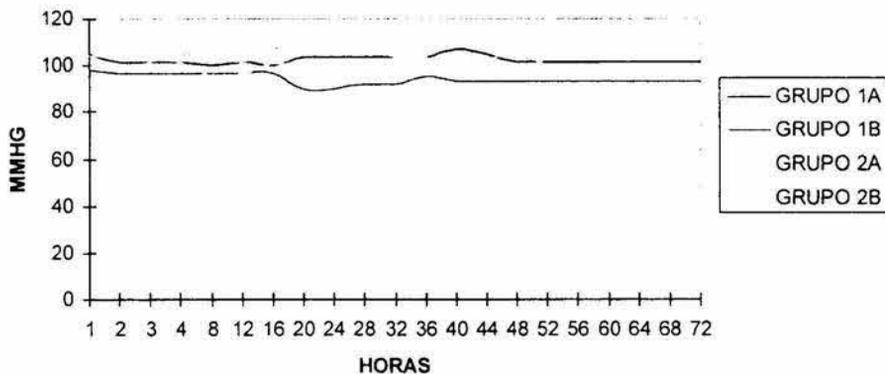


En las graficas 1 a 5 se muestran las tendencias para la frecuencia cardiaca, presión sistólica, presión diastolica, oximetria de pulso, frecuencia respiratoria y temperatura, en la que se muestra la variabilidad entre los grupos dentro de rangos normales, sin diferencias estadísticamente significativas.

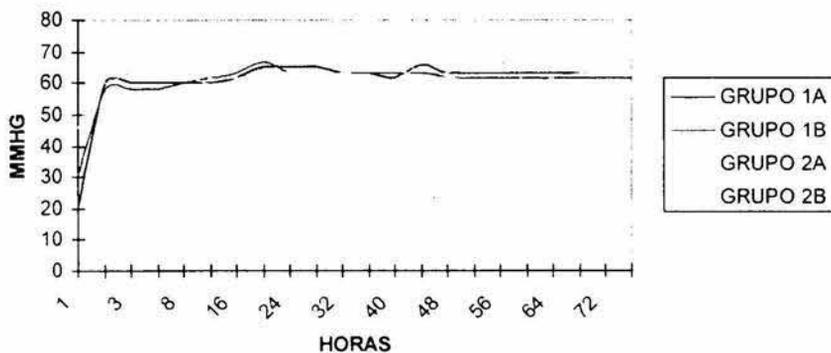
GRAFICA 1. TENDENCIAS DE FRECUENCIA CARDIACA POR GRUPO



**GRAFICA 2. TENDENCIAS DE PRESION SISTOLICA (MMHG)
POR GRUPO**



**GRAFICO 3. TENDENCIAS DE PRESION DIASTOLICA
(MMHG) POR GRUPO**



GRAFICA 4. TENDENCIAS DE OXIMETRIA DE PULSO POR GRUPO

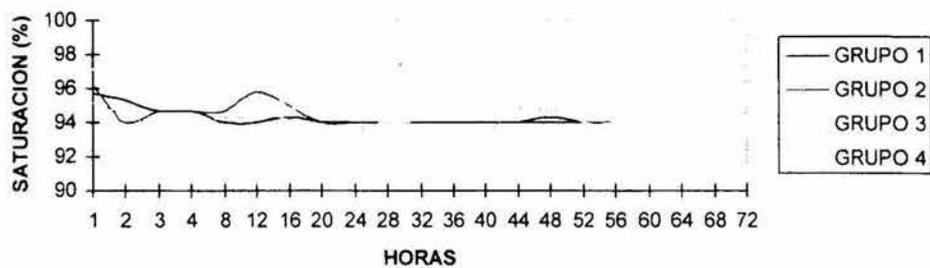


GRAFICO 5. TENDENCIAS DE RESPIRACIONES POR GRUPO

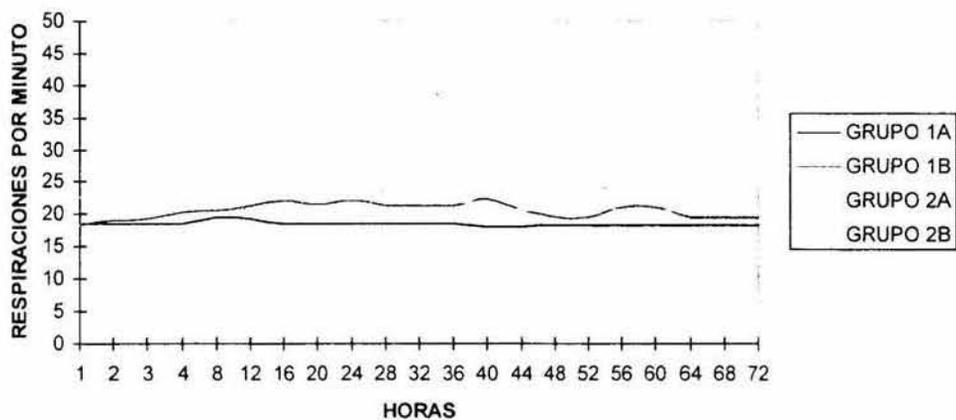
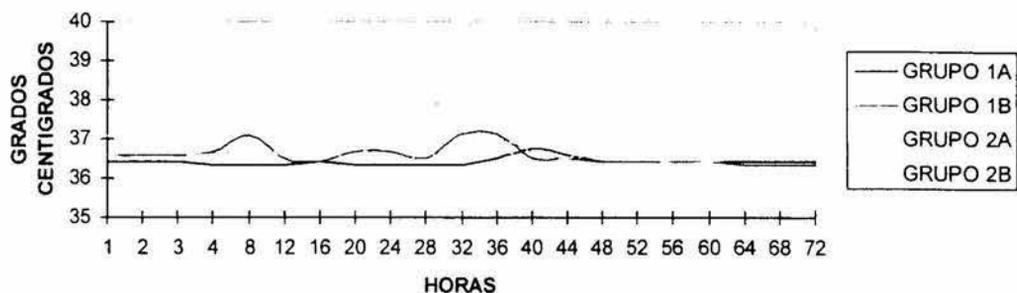


GRAFICO 5. TENDENCIAS DE TEMPERATURA EN GRADOS CENTIGRAFOS



En las graficas 6 y 7 se muestra el porcentaje de nausea y vomito en los diferentes grupos, no se observo deferencia estadisticamente significativa.

GRAFICA 6. PORCENTAJE DE PRESENCIA DE NAUSEA POR GRUPO

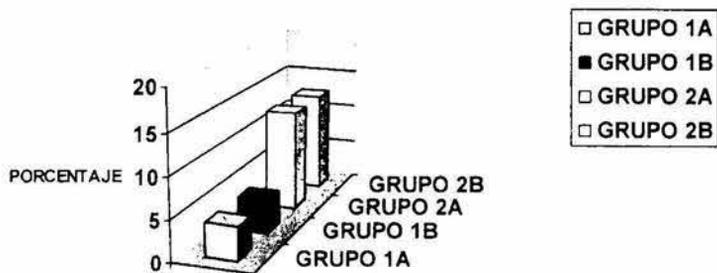
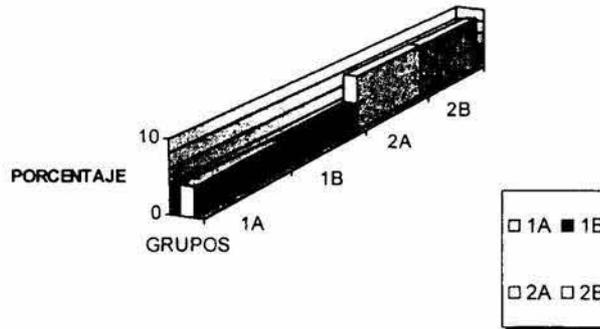
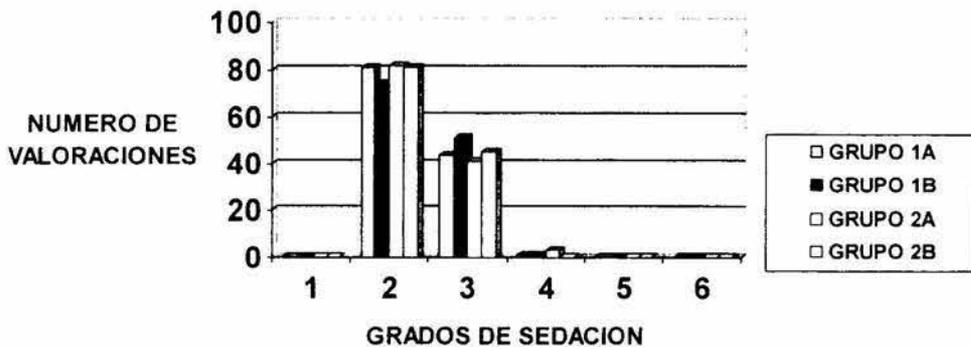


GRAFICO 7. PORCENTAJE DE VOMITO POR GRUPO



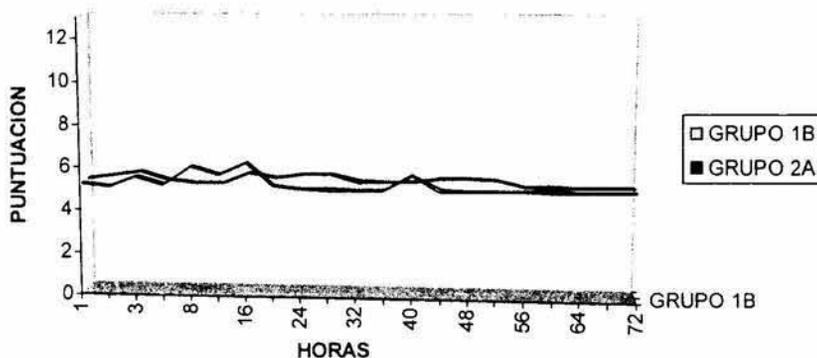
La escala de sedación previamente validada¹²; se utilizaron 6 grados (ver anexo 2), y se representan en número de valoraciones totales en la siguiente grafica, encontrándose que la mayoría de valoraciones se encuentran en el grado 2 y 3, sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Grafica 8

GRAFICO 8. VALORACION DE ESCALA DE SEDACION



En los siguientes gráficos (9 y 10) se muestran las valoraciones de dolor EVA y CHEOPS, (ver anexo 2), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

GRAFICO 9. VALORACION DEL DOLOR POR ESCALA DE CHEOPS EN MENORES DE 6 AÑOS



En los gráficos 11 y 12 se muestra agrupadas las evaluaciones del dolor de acuerdo a intensidad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

GRAFICA 11. EVALUACION DEL TIPO DE DOLOR SEGUN ESCALA CHEOPS

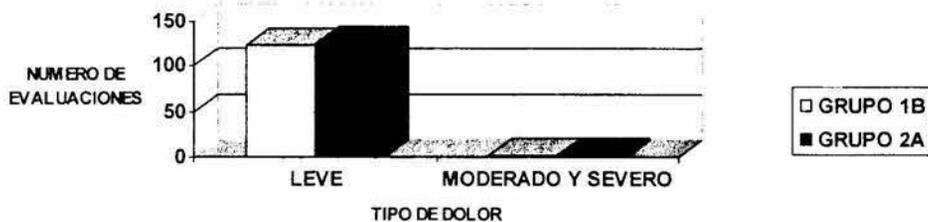
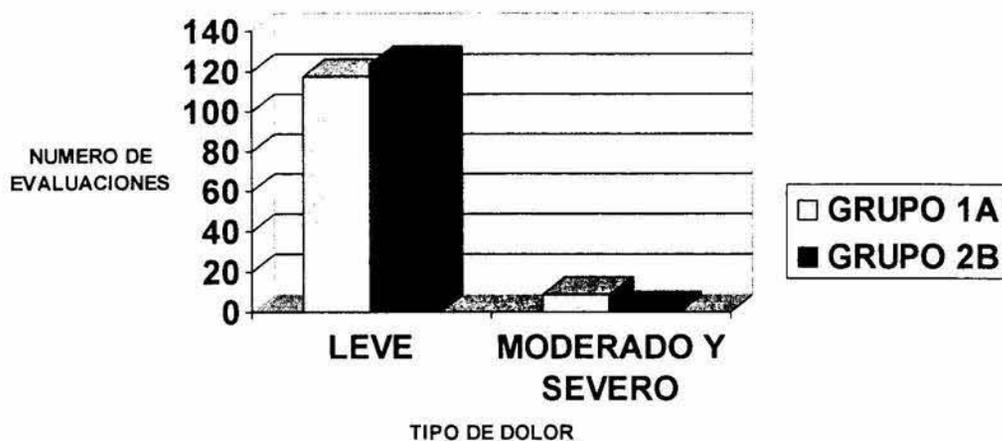


GRAFICO 12. EVALUACION DE DOLOR SEGUN ESCALA DE EVA



El número de rescates fue similar en ambos grupos, sin haber diferencias significativas entre los dos grupos.

El dolor leve se considero cuando en la Escala de CHEOPS tiene una puntuación de 5-6, en la Escala Facial del dolor correspondió a la cara 0-2, y en la escala de EVA de 1-3.

EN LA TABLA 2 SE MUESTRAN RELACION DE EFECTOS ADVERSOS CON
RELACION A LAS INFUSIONES E INCREMENTOS

GRUPO/ PACIENTE	DOSIS DE INICIO	INCREMENTO DE INFUSION		BOLOS DE RESCATE		N	V	S	D
		1-12 H	13- 72 H	1-12 H	13-72 H				
I A (7)	Si	No	No	No	No	no	no	no	No
I A (11)	si	Si	Si	Si (2)	si (1)	no	no	no	Si
I A (13)	Si	No	No	No	No	no	no	no	no
I A (14)	Si	No	No	No	No	Si	Si	no	no
I A (15)	Si	No	Si	No	No	no	no	no	no
I A (16)	Si	Si	Si	Si (2)	si (1)	no	no	si	no
I B (4)	Si	Si	Si	No	No	no	no	no	no
I B (5)	Si	No	No	No	No	no	no	no	no
I B (12)	Si	Si	Si	Si (1)	Si (1)	no	no	no	Si
I B (17)	Si	No	Si	No	No	no	no	no	no
I B (18)	Si	Si	Si	Si (1)	Si (1)	no	no	no	no
I B (19)	Si	No	Si	Si (1)	Si (2)	si	si	si	si
II A (3)	Si	No	No	No	No	no	no	no	no
II A (10)	Si	No	Si	No	Si	si	si	no	no
II A (21)	Si	Si	Si	No	No	no	no	si	Si
II A (22)	Si	No	Si	No	Si (1)	si	si	no	no
II A (23)	Si	Si	Si	Si (1)	Si (3)	si	si	no	si
II A (24)	si	No	No	No	No	no	no	no	no
II B (1)	Si	No	Si	Si (1)	Si (2)	no	no	no	no
II B (2)	Si	No	No	No	No	si	si	no	no
II B (6)	Si	Si	Si	No	Si (1)	si	si	no	Si
II B (8)	Si	No	No	No	No	no	no	no	no
II B (9)	Si	No	No	No	No	no	no	no	no
II B (20)	Si	No	Si		Si (1)	no	no	no	no

N = NAUSEA

V = VOMITO

S = SEDACION

D = PACIENTES QUE CONTINUARON CON DOLOR DESPUES DE HABER
TERMINADO LA INFUSION DE 72 HORAS.

El número de pacientes con náusea y vómito, en el grupo I fueron 2, en grupo II fueron 5, en cuanto a sedación en el grupo I fueron 2 pacientes en el grupo II fueron 2 pacientes.

Al terminar la infusión de analgesia postoperatoria que duro 72 horas, la analgesia se continuó con paracetamol a dosis de 20mg/kg/dosis.

XIV. DISCUSION.

El control del dolor postoperatorio en niños es obligatorio por razones éticas y médicas. Las opciones de fármacos y técnica anestésica varían en un amplio rango de posibilidades, de bloqueo loco regional con anestésicos locales a la administración sistémica de derivados opioides. Sin embargo, el equilibrio entre analgésicos potentes y seguridad es bajo, e implica un reto con algunos de estos fármacos. Por ejemplo, la morfina produce una alta frecuencia de depresión respiratoria y vómito; y esta última puede estar presente en una alta frecuencia aun después de haberla administrado a través de bloqueo epidural, obloqueo epidural caudal (31). Entre los efectos más comunes de la administración en bolos de tramadol es náusea y vómito, lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio, mismo que fue controlado con la administración de metoclopramida.

Nuestro estudio demostró que 1 dosis de Tramadol de 1 mg/kg seguido de una infusión de 2.0 µg/kg por minuto puede dar como resultado un mejor control del dolor postoperatorio que 1 dosis Nalbufina en bolo a 100 µg/kg por minuto seguido de una infusión de nalbufina 0.2 µg/kg/por minuto. Esto fue determinado debido a una mayor frecuencia de pacientes, requirieron bolos adicionales de nalbufina para un control del dolor. Podría argumentarse que al aumentar la dosis Nalbufina o Tramadol mejoraría su eficacia analgésica; sin embargo en este estudio observamos un aumento de la sedación al incrementar la dosis de Nalbufina.

En adultos, un bolo de Nalbufina a dosis de 450 µg/kg esta asociado con mayores efectos adversos incluyendo depresión respiratoria y sedación profunda sin mejorar el efecto analgésico. En tanto que el Tramadol se ha usado a dosis 1-3 mg/kg cada 8 horas, los cuales corresponden a 3-6 mg/kg por día. Por arriba de estas dosis se presentan efectos adversos secundarios a Tramadol (náusea y vómito). En este estudio, limitamos la administración de Tramadol a una dosis tope a 6.0mg/kg, y Nalbufina a 600 µg/kg en 24 horas, para disminuir efectos secundarios.

La vida media de tramadol es de aproximadamente 5-6 horas y tiene un volumen de distribución de aproximadamente 260 L (18). Aunque nosotros no cuantificamos niveles plasmáticos de tramadol, es poco probable que los pacientes hayan alcanzado niveles plasmáticos tóxicos del fármaco por acumulación, ya que no observamos efectos adversos relacionados con el tiempo de administración durante las evaluaciones clínicas realizadas en el periodo de estudio. En relación Nalbufina, tiene una vida media de aproximadamente 2.5 horas y tiene un Vd de casi 4 L (32). De manera similar a lo observado con Tramadol los efectos adversos no estuvieron relacionados con el tiempo de administración y si mas probablemente relacionados con la dosis. Por otra parte es poco probable que en el rango de dosis utilizadas la Nalbufina haya alcanzado niveles plasmáticos tóxicos; quizá los efectos adversos observados pueden estar relacionado con su mecanismo de acción en diferentes receptores.

La principal limitación de nuestro estudio estuvo relacionada al tamaño pequeño de la muestra la cual no nos permitió evaluar diferencias en la falla analgésica o en los efectos adversos entre los grupos. Sin embargo nuestros resultados pueden proporcionar la base para futuros ensayos, considerando que el Tramadol puede producir nausea y vómito en el 30% de los pacientes y la Nalbufina puede producir sedación en un porcentaje similar. Por lo tanto podría considerarse la administración de metoclopramida simultanea a Tramadol para prevenir nausea y vómito.

En relación a la Nalbufina deberá ser considerado un monitoreo estrecho para prevenir e identificar complicaciones respiratorias secundarias a una sedación profunda.

Aunque fueron utilizadas tres escalas diferentes para la evaluación del dolor, debe considerarse el posible efecto de otros factores que puedan influir en la evaluación del mismo, uno de los mas importantes es la molestia secundaria a periodos prolongados de ayuno, ya que puede interferir con una adecuada evaluación del dolor como fue demostrada en el estudio de Castillo-Zamora y cols.(31). Este factor no fue buscado intensionalmente por nosotros ya que se han implementado medidas intensivas para reducir el periodo de ayuno preoperatorio.

XV. CONCLUSIONES.

En conclusión el Clorhidrato de Tramadol administrado en un bolo de 1 mg/kg seguido de una infusión a dosis de 2 μ g/kg/minuto para 72 horas produce similar control del dolor postoperatorio en niños de 1 a 10 años que Clorhidrato de Nalbufina administrado en un bolo i.v. de 100 μ g/kg seguido de una infusión a dosis de 2 μ g/kg/ minuto para 72 horas.

XVI. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.-Reynoso B, Hernández GJ, Borgeous B. Tratamiento del dolor en pediátria. En: Pérez GA. Avances en Anestesia Pediátrica. 2da Ed. España: Auroch, 2000 pp 347-357.
- 2.-Rushton RA, Sneyd JR. Opioid analgesics. Br J Of Hosp Medic 1997, vol 57, No 3:105-106.
- 3.-Thomas JG, Cosmo AD, Jeffrey M. Analgesic and Respiratory Depressant Activity o f Nalbuphine A Comparison with Morphine. Anesthesiology 1982, 57:367-374.
- 4.-Fournier R, Gessel VE, Macksay M, and Gamulin Z. Onsef and of intrathecal morphine versus nalbufina for posperative pain reliev after total hip replacement. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 940-945.
- 5.- Lejus C., Delile L., Plattner V., Guillou S., Héloury Y, et al. Randomized, single-blinded trial of the Laparoscopic Versus open Appendicectomy In Children. Anesthesiology 1996; 84: 801-6.
- 6.- Olkola TK, Hamunen Katri and Maununkusela EL. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Opiod Analgesics in Infants and children. Clin Pharmacokinet, 1995: 28 (5): 385-404.
- 7.- Michael RM, Hug CC. The Enflurane Sparing Effect of Mophine, Butorfanol, and Nalbuphine. Anesthesiology 1982; 57:489-492.
- 8.- Lake LC, Duckworth NE, Difazio AC, Durbin GC, Magruder RM. Cardiovascular Effects of Nalbuphine in Patients with Coronary or Valvular Heart Disease. Anesthesiology 1982; 57: 498-503.
- 9.-Garfield MJ, Garfield BF, Beverly KP, Earls F, Road E. A comparison of Clinical and Psychological Effects of Fentanyl and Nalbuphine in Ambulatory Gynecologic Patients. Anesth Analg 1987; 66: 1303-7.
- 10.- Zucker RJ, Neuenfeldt T, Freud RP. Respiratory Effects of Nalbuphine and Butorphanol in Anesthetized Patients. Anesth Analg 1987; 66: 879-81.

- 11.-Zsigmond KE, Durrani Z, BE, Wang X Y, Tran L. Endocrine and Hemodynamic Effects of Antagonism of Fentanyl- Induced Respiratory Depression by Nalbuphine. *Anesth Analg* 1987; 66: 421-6.
- 12.-Moldenhauer CC, Roach GW, Fynlayson DC, Kopel E, Tobia MM. Antagonism of Postoperative Opioid-Induced Respiratory Depression: Nalbuphine Versus Naloxone. *Anesth Analg* 1987;66 1109-14.
- 13.- Jan R, Houmes M. Voests AM, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and Safety of Tramadol Versus Morphine for Moderate and Severe Postoperative Pain With Special Regard to Respiratory Depression. *Anesth Analg* 1992; 74:510-4.
- 14.-Engelhart T, Steel E, Johnston G, Vetich YD. Tramadol for pain relief in children undergoing tonsillectomy: a comparison with morphine. *Paediatric Anaesthesia* 2003; 13:249-252.
15. -Payne KA, Fraracs F, Roelofse JAF. Tramadol Drops in Children : *Anesth Prog* 1999; 46:91 –96.
- 16.-Desmeleus JA. The Tramadol option. *European Journal of Pain* 2000; 4:15-21.
- 17.-Rabdruch L, Grond S, Lehmann KL. A Risk-Benefit Assessment of Tramadol in the Management of Pain. *Drug Safety* 1996; 15: 8-29.
- 18.-Scott JL, Perry MC. Tramadol A Review of its Use Perioperative Pain. *Drugs* 2000; 60 1: 8-29.
- 19.-Raffa RB, Friderichs E. The Basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1996; 3: 249-271.
- 20.-Rhoda LC, Mc Tavish D, Sorkin ME. Tramadol. *Drugs* 1993; 46 (2):313-340.
- 21.-Schäfer J, Hageman HS. Holzapfel, Panning B, Piepenbrock S. Investigation of Paediatric Postoperative Analgesia with Tramadol. *Fortschr Anästh.* 1989 3:42-45.
- 22.-Fan TJ, Lee HT, Yu LK, Tang SC, Lu VD, P, Chen YP, et al: Influences Of Tramadol on Emergences Characteristics from Sevoflurane Anesthesia in Pediatric Ambulatory Surgery. *Kaohsiung J. Med Sci* 2000;16:255-260.
- 23.-Barsoum WM. Comparison of the Efficacy and Tolerability of Tramadol, Pethidine and Nalbuphine in Children with Postoperative Pain. *Clin Drug invest.* 1995; 9 (4): 184-90.

- 24.-Coutney JM, Cabraal D. Tramadol vs Diclofenac for Posttonsillectomy Analgesia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001; 127: 385-388.
- 25.-Özköse Z, Akcabay M, Kemalolu KY, Sezenler S. Relief of posttonsillectomy pain with low dose tamadol given at induction of anesthesia in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2000; 53, 207-214.
- 26.- Pendeville PE, Montigny, Dort JP, Veyckemans F. Double randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia alter day-case tonsillectomy in children. European Journal of Anaesthesiology 2000, 17, 576-582.
- 27.- Castro F, Pardo D, Mosquera G, Peleteiro R., Camba AM. Tratamiento del dolor postoperatorio con PCA en cirugía del abdomen superior: estudio comparativo, tramadol versus metamizol y ketorolaco. Rev Soc Esp dolor. 2000 7:12-16.
- 28.- Bösencerg TA, Ratcliffe S. The respiratory effects of tramadol in children under Halothane anaesthesia. Anaesthesia 1998; 53: 950-964.
- 29.-Shipton AE. Tramadol-Present and Future. Anaesth Intensive Care 2000: 28:363-374.
- 30.-Bloch BM, Dyer AR, Heijke AS. Tramadol Infusion for Postthoracotomy Pain relief: A. Placebo. Controlled Comparison with Epidural Morphine. Anesth Analg. 2002; 94:523-8.
- 31.-Castillo-Zamora C, Castillo-Peralta LA, Nava-Ocampo AA. Dose minimization study of single-dose epidural morphine in patients undergoing hip surgery under regional anesthesia with bupivacaine. Pediatr Anesth 2005; 15:29-36.
- 32.- Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Goodman &hGilman's. The pharmacological basis of therapeutics. The McGraw-Hill Companies, Inc.: International Edition, 2001, pp. 1763.
- 33.-Chambers TC, Craig DK. An intrusive impact of anchors in children faces pain scales. Pain. 1998 78, 27-37.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

- 34.-Chambers TC, Giesbrecht K, Craig DK, Bennett MS. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: Children and parents ratings. *Pain*, 1999; 83: 25-35.
- 35.- Bosenberg A., Thomas J, Lopez T, E. Kokinski Larson EL. Validation of a six-grade faces scale for evaluation of postoperative pain in children. *Paediatric Anaesthesia* 2003, 13: 708-713.
- 36.- Fields HL, Dubner R. CHEOPS: A behavioural scale for rating postoperative pain in children. *Adv Pain Res Ther.* 1985; 9:395-402.
- 37.Luffy R, Grove KS. Examining the Validity, Reliability, and Preference of Three Pediatric Patients Measurement Tools in African-American Children. *Pediatric Nurs* 2003, 29 (1):54-59.
- 38.-Drake R., Anderson JB, Persson AM, Thompson DMJ. Impact of an antiemetic protocol on postoperative nausea and vomiting in children. *Paediatric Anaesthesia* 2001; 11: 85-91.
- 39.-Siegfried BH, Henderson T. Cardiology. En:THE HARRIET LANE HANDBOOK. 6ta Ed. Mosby 2002, pp 123-168.

ANEXOS

ANEXO 1
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRAMADOL VS NALBUFINA EN INFUSIÓN CONTINUA PARA
EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: HIM/2004/032.
 Nombre del investigador: Dra. Diana Moyao García.
 Nombre del Centro: Hospital Infantil de México Federico Gómez.
 Dr. Márquez 162, Col. Doctores CP 06720 México D. F.

Se esta invitando a su hijo (a) a participar en un estudio clínico de investigación, Antes de otorgar su consentimiento debe leer la siguiente información. Una vez que lo haya hecho, tendrá la oportunidad de preguntar cualquier duda y de discutir el estudio con su médico, familia o amistades. Usted recibirá una copia para que la conserve.

Para que se realice este estudio, se administraran uno de los dos fármacos a estudiar para valorar su eficacia analgésica y seguridad para el control de dolor postoperatorio de moderado a severo en los pacientes pediátricos, en los adultos han demostrado ser seguros y eficaces. Sin embargo, no se sabe con certeza si el utilizar un fármaco u otro puede mostrar mayor eficacia analgésica y seguridad.

Si su hijo (a) cumple con los criterios de inclusión y usted esta de acuerdo que participe, se elegirá el fármaco a administrar en forma aleatoria (como lanzar una moneda al aire), sin que ello afecte la seguridad de su paciente, ni los resultados de su operación, la administración del medicamento durara 72 horas después de la cirugía que es el periodo de dolor más agudo en el postoperatorio. Después de este periodo se continuara con el tratamiento del dolor en caso de que aun estuviera presente, con los medicamentos habituales.

En caso de que usted necesite mayor información acerca de este estudio el médico investigador responsable o el personal designado por él, le explicaran con más detalle.

POSIBLES PELIGROS, RIESGOS Y MALESTARES A CAUSA DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

La participación en este estudio involucra algunos riesgos y posibles molestias, como son nausea vómito y dificultad para respirar. Durante el tiempo en que pudieran presentarse estos efectos su hijo (a) estará bajo vigilancia médica, de tal manera que en caso de presentarse podrán ser tratados oportunamente.

BENÉFICOS DEL ESTUDIO.

Aunque la administración de estos fármacos ayude a mejorar el control del dolor postoperatorio, el médico, no puede garantizarle beneficios adicionales para la salud por su participación en este estudio. El instrumental y los exámenes requeridos para este estudio no tendrán costo alguno para usted.

DERECHOS DEL PACIENTE Y RETIRO DEL ESTUDIO.

La participación en este estudio es completamente voluntario; su hijo (a), no esta obligado (a) tomar parte en el mismo. Su tratamiento o la actitud del médico del estudio no se verán afectados en caso de que no decida participar. Este documento es el consentimiento informado que autoriza la participación de su hijo (a) y que en caso de estar de acuerdo, usted deberá firmar antes de

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRAMADOL VS NALBUFINA EN INFUSIÓN CONTINUA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS.

comenzar el estudio. Sin embargo aún que usted acceda a la participación de su hijo (a) podrá retirarse del estudio en cualquier momento.

El médico "investigador" puede dar por terminada su participación en cualquier momento; esto puede suceder si el procedimiento presenta efectos colaterales imprevistos serios o si hubiera un cambio en su condición médica.

Al firmar este documento autoriza la revisión de su registro. Al registrar los resultados del estudio a su hijo (a) se le reconocerá con solo con un número e iniciales. La información personal y los registros médicos que se obtengan durante el estudio serán confidenciales, hasta dónde lo permitan las leyes aplicables.

En el caso que presente una reacción adversa después del estudio deberá contactar de inmediato al médico que efectúa el estudio:

NOMBRE: Dra. Diana Moyao García.
TELEFONO: 56714985, CEL 0445519510963 Radio: 56299800 PIN 11084.

NOMBRE: Dr. Juan Carlos Ramírez Mora.
TELEFONO: 57454957 CEL 0445585600472 Radio: 52277979 PIN 56819800.

Por medio de la presente manifiesto que:

1.- He leído el Consentimiento Informado para este estudio. Se me ha explicado la naturaleza, el objetivo, la duración, los efectos y riesgos predecibles del estudio. Se han contestado todas mis dudas a mí entera satisfacción.

2.-Estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en este estudio. Estoy de acuerdo en cooperar totalmente con el médico/investigador del estudio y me pondré en contacto de inmediato con este en el caso de que mi hijo (a) presente algún síntoma inusual o inesperado después del estudio.

3.-Estoy de acuerdo en los resultados del estudio pueden darse a conocer a las autoridades pertinentes y al patrocinador del estudio. Mi nombre o el de mi hijo (a) y dirección se mantendrán confidenciales.

4.-Es probable que representantes del patrocinador, Comité de Ética independiente/Comité de Ética Institucional o autoridades regulatorias locales o extranjeras deseen los registros médicos de mi hijo (a) para verificar la información recopilada. Al firmar este documento autorizo que se revisen dichos registros.

Parentesco: _____
Nombre: _____
Firma o Huella Digital: _____ **Fecha:** _____

Confirmando que personalmente le he explicado a la (s) persona (s) cuyo (s) nombre (s) aparecen arriba la naturaleza, objetivo, duración, efectos y riesgos predecibles del estudio.

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRAMADOL VS NALBUFINA EN INFUSIÓN CONTINUA PARA EL CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO EN NIÑOS.

Nombre del Médico: _____
(CON MAYÚSCULAS)

Nombre y apellido del paciente: _____

FIRMA O HUELLA DIGITAL

FECHA

TESTIGO _____

Dirección: _____

FIRMA O HUELLA

FECHA

TESTIGO _____

Dirección: _____

FIRMA O HUELLA

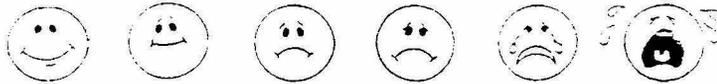
FECHA

FIRMA O HUELLA DE HABER RECIBIDO COPIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Debe ser llenado por el paciente, padre, madre, tutor, representante legal o testigo, a mano y con letra legible, al momento de firmar el consentimiento.

ANEXO 2
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
TRAMADOL VS NALBUFINA EN ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PEDIATRIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

TIPO DE CIRUGIA _____ EXPEDIENTE _____
 CAMA _____ SERVICIO _____ EDAD _____
 TALLA _____ PESO _____ GÉNERO _____
 NO. CONSECUTIVO: _____
 ESCALA FACIAL DEL DOLOR:



Cara 0 = No dolor.

Cara 1 = Dolor leve.

Cara 2 = Dolor moderado.

Cara 3 = Dolor constante.

Cara 4 = Dolor total constante.

Cara 5 = Dolor máximo o insoponible.

EVALUACIÓN DE ESCALA FACIAL DE NAUSEA :



VOMITO EVALUACIÓN: PRESENTE O AUSENTE:

NO LEVE MODERADO A SEVERO

PARAMETROS	BASAL PREQX	BASAL POSTQX
FC		
FR		
TA		
SaO2		
TEMPERATURA		

Apartado	Comportamiento	Puntos	Definición
Llanto	Sin llanto	1	El niño no llora.
	Gemidos	2	El niño gime o vocaliza suavemente; llanto silencioso. El niño llora, pero el llanto es suave o un lloriqueo.
	Llanto	2	El niño llora a pleno pulmón, son sollozos; puede puntuarse con quejas o sin quejas.
	Gritos	3	
Facial	Sonrisa	0	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva. Expresión facial neutra.
	Compuesta Muecas	1 2	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva.
Niño (verbal)	Ninguna	1	Expresión facial.
	Otras quejas	1	El niño se queja, pero no sobre el dolor p. ej. "Quiero que venga mamá". El niño se queja de dolor.
	Quejas dolorosas Ambos tipos de quejas	2 2	El niño se queja del dolor; p. Ej. "Me duele; quiero que venga mamá"
	Positivo	0	El niño hace afirmaciones positivas o habla de otras cosas sin quejarse.
Torso	Neutral	1	Cuerpo en reposo, torso inactivo.
	Desviado	2	Cuerpo con movimientos de desviación o serpenteantes. Cuerpo arqueado o rígido.
	Tensión	2	El cuerpo se estremece o se agita involuntariamente.
	Temblores	2	El niño en posición erecta.
	Rigidez Sujeción	2 2	El cuerpo está sujeto.
Tacto	Sin tocar	1	El niño no se toca.
	Alcance	2	El niño llega pero no toca la herida. El niño toca suavemente la herida o el área próxima.
	Tacto	2	El niño agarra vigorosamente la herida.
	Agarre Sujeción	2 2	Los brazos del niño están sujetos.
Piernas	Neutral	1	Las piernas pueden estar en cualquier posición pero relajadas; puede haber movimientos de serpenteo. Movimientos claramente violentos o inquietos en las piernas.
	Retorcimiento	2	Piernas tensas o apretadas al cuerpo, sin moverlas.
	Levantadas/tensas	2	De pie, agachado o de rodillas. Las piernas del niño están sujetas.
	De pie Sujeción	2 2	

CHEOPS: A behavioural scale for rating postoperative pain in children. Adv. Pain Res. Ther. 1985; 9:395-402.

ANEXO 3
TABLA DE ALEATORIZACION

NUMERO CONSECUTIVO	GRUPO I	GRUPO II
01	07	03
02	11	10
03	13	21
04	14	22
05	15	23
06	16	24
07	04	01
08	05	02
09	12	06
10	17	08
11	18	09
12	19	20