



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

---

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ANESTESIOLOGÍA

*“CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON TRAMADOL VERSUS  
NALBUFINA ”*

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA  
DR. DAVID ANGELES BIZARRO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ANESTESIOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. ANTONIO FEDERICO CAMPOS VILLEGAS

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON TRAMADOL VERSUS NALBUFINA

DR. DAVID ANGELES BIZARRO

Vo. Bo.  
Dr. Antonio Federico Campos Villegas

---

Titular del Curso de Especialización  
en Anestesiología

Vo. Bo.  
Dr. Antonio Fraga Mouret

---

Director de Educación e Investigación.

CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON TRAMADOL VERSUS NALBUFINA

DR. DAVID ANGELES BIZARRO

Vo. Bo.  
Dr. Antonio Federico Campos Villegas

---

Director de tesis  
Titular del Curso de Especialización  
En Anestesiología

## AGRADECIMIENTOS

QUIERO AGRADECR A DIOS POR AVERME PUESTO EN ESTE CAMINO DE MUCHOS SACRIFICIOS PERO AL FINAL RECOMPENSADOS

AMI ESPOSA YADIRA POR ESTAR CONMIGO SIEMPRE EN TODOS LOS MOMENTOS DIFICILES DE MI CARRERA

A MIS MAESTROS DE ANESTESIOLOGIA POR SUS CONSEJOS Y APOYO BRINDADO

AL DR. ANTONIO FEDERICO CAMPOS VILLEGAS POR SU APOYO Y ASESORIA BRINDADA EN LA REALIAZACION DE ESTE PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

# INDICE

RESUMEN	
INTRODUCCION	1
MATERIAL Y METODOS	14
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	18
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	19
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	20
ANEXOS	21

## RESUMEN

La anestesiología constituye hoy en día una realidad plenamente ratificada en mejorar las técnicas para controlar el dolor. Un manejo incorrecto de este, tiene implicaciones significativas para el bienestar de los pacientes y las complicaciones que conducen a estancias prolongadas en el hospital. El tratamiento del dolor es múltiple y a diferentes niveles, es difícil que un solo analgésico (AINE) elimine completamente el dolor posoperatorio, la combinación de analgésicos opioides puede abolir el estímulo nociceptivo.

El tramadol opioide sintético de con dos mecanismos sinérgicos, agonista  $\mu$  débil e inhibidor de la recaptura de norepinefrina y serotonina. y nalbufina opioide agonista-antagonista.

**El objetivo:** Comparar el efecto analgésico de tramadol y nalbufina para control del dolor

**Métodos:** Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo, tramadol y nalbufina. En 30 pacientes entre 18 y 65 años en colecistectomía abierta con anestesia general.

**Resultados:** Tramadol mostró mayor control del dolor posoperatorio a las 3 hs.  $p=0.007150$

## INTRODUCCION

¿Tramadol es más eficaz que Nalbufina para el control del dolor en pacientes posoperados de colecistectomía abierta? Fue la pregunta de investigación que surge ante la inquietud de saber que fármacos pueden ser eficaces en el control del dolor posoperatorio

El dolor desde el punto de vista de la medicina, acompaña a los seres vivos desde el principio de los tiempos. En los hombres de las cavernas se ha encontrado evidencia de patologías dolorosas como callos óseos, secuelas de fracturas, procesos inflamatorios crónicos como osteomielitis, osteítis y periostitis al igual que tuberculosis ósea. También aparecen señales de dolor dental, así como mandíbulas de hombres presentan rasgos de erosión, abscesos, el dolor obstétrico se hace patente con el parto y el hombre lo representa con una figura femenina descubierta en Catal Huyuk en Turquía central, que probablemente pertenezca al periodo 6500-5700 a.c, así mismo en España quedo plasmada en una cueva la imagen de una mujer en pleno proceso de parto. (1)

Se sabe del opio desde hace unos 500 años, habiéndose utilizado sus propiedades analgésicas, antidiarreicos y su acción antitusígenas. El opio se obtiene de la planta solanácea *Papaver Somniferum*; sumerios, egipcios, y griegos la usaron dándole diferentes nombres: Opio, laudano, elixir paregórico, mandrágora etc. Aunque es posible que los antiguos sumerios hayan conocido los efectos psicológicos del opio, la primera referencia indiscutible al jugo de la amapola o adormidera se encuentra en los escritos de Teofrasto de Eresos del siglo III a.C. La palabra "opio", por si misma deriva del nombre griego que significa "jugo" y el fármaco se obtiene del jugo lechoso que se extrae mediante el corte hecho al tallo de la amapola. Los médicos árabes eran personas versadas en la aplicación del opio; los comerciantes árabes introdujeron el opio al medio oriente, en donde se

empleaba principalmente para el control de las disenterías. Posteriormente se fueron describiendo otros opioides tales como la codeína descrita por Robiquet en 1832, la papaverina por Merck en 1848.

Los *opiáceos* en sentido farmacológico estricto, es un término que se aplica a las sustancias que se derivan del opio entre ellos se encuentran la morfina, la codeína, la tebaina y una gran variedad de congéneres semisintéticos y sintéticos derivados de ellas. El término *opioides* es más amplio pues se aplica a todos agonistas y antagonistas con actividad del tipo de la morfina, lo mismo que a los péptidos Opioides naturales y sintéticos. El término *narcótico* deriva de la palabra griega que significa "estupor". En una época se aplicó a cualquier fármaco que indujera sueño, pero más tarde se le relacionó con los Opioides analgésicos potentes. Hoy se utiliza para referirse a una gran variedad de sustancias de las que se abusa y que generan farmacodependencia.

Clasificación. (Ver anexos) los Opioides, su actividad como agonista, agonistas parciales, agonistas-antagonistas o antagonistas, Los agonistas Opioides actúan sobre receptores de manera estereoespecífica situados en SNC y médula espinal, así se han detectado su acción y posible función en las siguientes estructuras: *médula espinal*, localizados en las láminas I y II, en donde participan en la percepción del dolor; en Tallo cerebral se localizan en la sustancia gelatinosa del tracto espinal y núcleo del trigémino en donde intervienen con la percepción del dolor en la cabeza, cara y cuello; en el núcleo del haz solitario, núcleo comisural y núcleo ambiguo intervienen con los reflejos vágales, depresión respiratoria, supresión de la tos, hipotensión ortostática e inhibición de la secreción gástrica. En el área postrema, en el piso del IV ventrículo tiene que ver con la generación de náuseas y vómito (zona gatillo del vómito). En el locus coeruleus interviene en el desarrollo de euforia y sensación de bienestar que causan la mayoría de los analgésicos opiáceos agonistas

(génesis de la fármaco dependencia). En estructuras como la habencula, núcleo interpeduncular y fascículo y fascículo retroflexus que pertenecen al sistema limbico, intervienen en el sistema afectivo, emocional y desarrollo de euforia. En el área pretectal (núcleo óptico, medio y lateral) conicula superior, núcleo ventral y núcleo geniculado lateral, participan en la producción de miosis. En el núcleo dorsal lateral y medial intervienen con los efectos endocrinos. Los receptores del núcleo accesorio de la vía óptica interviene en la modulación de la luz. En el *diencéfalo* se encuentran receptores opioides en las siguientes estructuras: infundíbulo de la hipófisis en donde intervienen con las funciones endocrinas. La parte lateral medial del núcleo talámico, la lamina talamo interna y externa, núcleo intralaminar y núcleo paraventricular del tálamo funcionan como sitios de relevo de la transmisión el dolor y estímulos nociceptivos. En el *telencéfalo* se encuentran densamente distribuidos en las siguientes estructuras: amígdala que forma parte del sistema limbico y que es un sitio muy importante ante la experiencia afectiva que se produce durante la sensación de dolor. El núcleo caudado, putamen, globos palidus y núcleo acumbens participan en la producción de rigidez motora (tórax leñoso). (2)

La cirugía y la anestesiología han experimentado a lo largo de los años , avances y desarrollos importantes. La anestesiología, por su parte, ha prosperado, de tal manera que como especialidad relevante dentro del campo medico, constituye hoy en día una realidad plenamente ratificada y su campo de acción se ha amplificado y ha pasado a englobar los periodos intra y postoperatorio. Además ha extendido su competencia al tratamiento del dolor creando para tal efecto unidades especializadas, en donde poder llevar a cabo toda clase de terapéuticas encaminadas al alivio del dolor.

A pesar de los muchos progresos en nuestro conocimiento en fisiopatología del dolor, del desarrollo de nuevos fármacos y de sistemas sofisticados para su administración, una gran parte de los pacientes quirúrgicos continua recibiendo un tratamiento inadecuado para el dolor posoperatorio. Un manejo incorrecto de este, tiene implicaciones significativas para el bienestar de los pacientes y pueden sufrir diversas complicaciones que los conducen a estancias prolongadas en el hospital.

*Neurofisiología del dolor.* los mecanismos básicos del dolor los podemos resumir en Transducción y transmisión del estímulo doloroso, modulación y percepción de la respuesta dolorosa.

Transducción: este concepto se refiere al proceso por el cual un estímulo doloroso se transforma en señal eléctrica y es transmitido desde las terminaciones nerviosas hasta la medula espinal. El cuerpo de las neuronas esta situado en los ganglios dorsales de las raíces nerviosas, y la sinapsis se establece en el asta posterior de la medula espinal, a nivel de las láminas de Rexed situadas en la sustancia gris medular. Las fibras implicadas son de dos tipos: A delta y fibras C.

A delta: que están mielinizadas, son gruesas y conducen de forma rápida los estímulos (10 a 40 m/s); son responsables del dolor punzante, bien localizado y terminan en las láminas I y V principalmente.

Fibras C: no mielinizadas, delgadas, y conducen de manera mas lenta los estímulos (2 m/s) son responsables del dolor mas sordo y mal localizado. Realiza la sinapsis en la lamina II de Rexed.

La señal del estímulo doloroso se amplia ó atenúa mediante la liberación de mediadores inflamatorios locales y a nivel de la medula espinal. El propio tejido dañado produce sustancias como bradicininas, prostaglandinas, citocinas, catecolaminas, sustancia P, leucotrienos, acetilcolina, histamina, potasio e hidrogeno que sensibilizan las fibras A delta y C (disminuyen el umbral del estímulo doloroso) provocando un estado de hiperalgesia.

Transmisión: se refiere a la propagación del impulso doloroso desde la porción posterior de la medula espinal hasta el cerebro. Ello se realiza a través de las neuronas de las neuronas de segundo orden integradas en el tracto espinotalámico, espinoreticular y espinomesencefálico. Estas neuronas cruzan la medula espinal y ascienden principalmente hasta el tálamo por la porción anterolateral de la medula espinal, allí las neuronas de tercer orden envían los axones a un amplio abanico de zonas cerebrales, no existe un único centro del dolor, la información llega desde el la porción lateral y medial del tálamo a la zona somatosensorial y límbico, etc.

Modulación: en el asta posterior de la medula espinal existen sustancias que pueden atenuar ó amplificar la respuesta al estímulo doloroso, las neuronas liberan sustancias excitadoras que acentúan el dolor (sustancia P, glutamato, calcitonina, neurocinina A) ó sustancias que lo disminuyen al bloquear la liberación de los antedichos neurotransmisores (opioides endógenos, norepinefrina, serotonina, ácido gamma aminobutírico, glicina). Estas sustancias inhibitoras son liberadas desde las terminaciones nerviosas provenientes de áreas supraespinales (tálamo, hipotálamo, sustancia gris periacueductal, locus coeruleus).

Percepción: la percepción es el efecto que produce el dolor a nivel psicológico, la percepción e integración del dolor depende de factores personales, esta experiencia es única para cada individuo.

Sensibilización central: el fenómeno de hiperexcitabilidad a nivel central se conoce con el nombre de sensibilización central. Por medio de ella la percepción dolorosa provoca una disminución del umbral del dolor y una hiperalgesia en el futuro.

Dolor posoperatorio: durante la cirugía, incluso bajo los efectos de la anestesia general, el sistema nervioso central continua recibiendo impulsos nociceptivos. Los estudios, tanto básicos como clínicos, han demostrado el aumento de descargas eléctricas aferentes a la medula espinal y la

sensibilización de los nociceptores periféricos y centrales luego de un trauma. Esto puede originar una serie de cambios plásticos en el sistema nervioso.

Siendo el dolor un fenómeno tan complejo es difícil imaginar que un solo analgésico pueda eliminar completamente el dolor posoperatorio, incluso en la analgesia peridural con anestésicos locales pueden aparecer fenómenos de taquifilaxia, lo que puede minimizarse agregando al manejo fármacos del tipo de los opioides.

Manejo del dolor agudo: en esta condición la aproximación al tratamiento del dolor debe de ser múltiple, de acuerdo con los conceptos neurofisiológicos expuestos anteriormente, evitando ó disminuyendo todos los factores que influyen en el mecanismo de l dolor. Esto incluye la inhibición de la respuesta inflamatoria tisular periférica (AINES), el bloqueo de la transmisión de impulsos dolorosos (anestesia regional), prevención de la sensibilización central (antagonistas de los receptores NMDA como Ketamina, antes del daño tisular), mejoría de los impulsos inhibitorios descendentes (opiáceos, agonistas alfa- adrenérgicos) y prevención de la ansiedad pre y posoperatoria (benzodiacepinas). (3)

El dolor humano es una sensación que todo humano quiere evitar, ya que a menudo, cuando ocurre, esta asociado a una lesión de los tejidos. Si bien el dolor tiene una acción benéfica de protección, ya que es indispensable para la existencia y la supervivencia, resulta poco deseable padecerlo. Debido a su importancia, desde siempre el hombre a invertido una considerable cantidad de su tiempo a investigar y tratar de entender esa desagradable sensación, sin lograrlo totalmente, dada la complejidad del fenómeno. La activación de Nociceptores, ocurrirá si el estímulo es suficiente para dañar el tejido: liberando sustancias endógenas productoras de dolor

(algorégicas). Tales como: Sustancia P, Bradicinina, Serotonina, Histamina, Iones H<sup>+</sup> o K<sup>+</sup>, Prostaglandinas, Leucotrienos, y Radicales libres de Oxígeno. *substancias moduladoras del dolor*. Glicina, Acetilcolina, GABA, Dinorfinas, Angiotensina, Somatostatina, Colecistokinina, Oxido nítrico, Péptido aviaria pancreático, Aspartato, Glutamato, Norepinefrina, Dopamina, Encefalinas, Vasopresina, Epinefrina, Neurotensina, Péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, vasopresina. (4)

Existen formas de atenuar el dolor de tal forma que numerosos estudios han demostrado la interacción entre la ansiedad y dolor. El hecho de aliviar la ansiedad por medios no farmacológicos como tranquilizar al paciente, darle explicaciones adecuadas y otros apoyos, se relacionan con una menor necesidad de medicamentos preoperatorios y analgésicos posoperatorios. Por el contrario, en presencia de ansiedad aumenta la posibilidad la posibilidad de interpretar los estímulos no nocivos como dolor, experimentando este con mucha mayor intensidad. Esta ansiedad puede ser: a) situacional, b) secundaria a tratamientos, c) exacerbada por un trastorno de ansiedad preexistente. en los pacientes con alguna dependencia farmacológica se ha observado un grado mayor de ansiedad y probablemente una disminución al umbral del dolor (6) Experimentos realizados con animales demuestran que, como reacción a la activación y estimulación intensa o repetida, las vías nociceptivas en el asta dorsal desarrollan una hiperexcitabilidad refleja que representa una sensibilización a nivel central, la cual se manifiesta a través de la liberación medular de intermediarios como prostaglandinas y oxido nítrico. Sin embargo, si se bloquean farmacológicamente estas vías nociceptivas antes de que ocurra una estimulación intensa, se disminuye o evitan la liberación de sustancias que desencadenan la respuesta al dolor. La aplicación clínica de esta técnica en la cual se realizan intervenciones anestésicas antes de la incisión quirúrgica se llama analgesia preventiva. (7)

La Nalbufina es un agonista-antagonista opioide estructuralmente similar al agonista narcótico oximorfona y al antagonista naloxona.

La Nalbufina es efectivamente usada para tratar a paciente con dolor moderado a severo. Un estudio comparativo en pacientes con dolor postoperatorio la Nalbufina y morfina mostraron efectos similares, pero la Nalbufina mostró una más larga duración del efecto analgésico. La Nalbufina produce cualitativamente diferentes tipos y grados de dependencia física que se han visto con agentes agonistas puros como la morfina.

Los síntomas del síndrome de abstinencia son menores y la supresión ocurre menos frecuente, de hecho los síntomas de retirada han sido precipitados por Nalbufina en pacientes con larga historia de uso de narcóticos potentes. A diferencia de los agonistas-antagonistas mixtos como el butorfanol y pentazocina.

Las concentraciones plasmáticas medias de Nalbufina 5 minutos tras la administración intravenosa de 10 a 20mg fueron de 39 y 73ng/ml respectivamente. Las concentraciones plasmáticas medias máximas después de la administración I.M. o S.C. de 10mg de Nalbufina fueron de 29 y 31ng/ml respectivamente; los valores de la concentración plasmática media máxima después de dosis de 20mg fueron 60 y 56ng/ml. La concentración plasmática media máxima ocurrió 30 a 40 minutos tras la administración de Nalbufina.

La vida media de eliminación tras la administración parenteral de Nalbufina está entre 2.2 y 2.6hr a pesar de la dosis dada o vía de administración. La biodisponibilidad media absoluta fue de 81 y 83% para las dosis I.M. de 10 y 20 mg respectivamente, y 79% y 765 para 10 y 20mg de Nalbufina subcutánea. Los volúmenes medios de distribución de la administración I.V. fueron de 290 y 274L, y

las eliminaciones sistémicas medias fueron 1.6 y 1.5 L /min con la administración de 10 y 20mg respectivamente. (8)

Un efecto analgésico duradero puede ser particularmente deseable en pacientes con dolor intenso, sin embargo, los analgésicos disponibles, no tienen un efecto duradero. La Nalbufina como analgésico es casi tan potente como la morfina y es ampliamente usada en el tratamiento de la clínica del dolor; tiene actividad agonista a los receptores Kappa-opioides y actividad antagonistas a los Mu-opioides, como resultado de esta característica farmacológica, la incidencia de adicción y depresión respiratoria asociada a su uso es menor que con los agonistas opioides puros. Estas ventajas se dan con la administración I.M. e I.V. a dosis de 10 y 20mg (25-50 mol) sin embargo, la Nalbufina es una droga de corta actividad, con una duración de acción de 3 a 5hr. tras la administración I.V. o I.M (9)

Los cambios hemodinámicos incluso en pacientes con enfermedades cardiovasculares son reportados como menores. Los fabricantes de Nalbufina recomiendan un régimen de dosificación de 10- 20 mg para un paciente de 70kg con infarto agudo del miocardio, ellos sugieren que una dosis de 30 mg puede ser requerida y que una dosis repetida de 20mg puede ser dada dentro de 30 minutos en caso de no mejorar el dolor. Una investigación examinó dosis altas en IAM y no reportó efectos analgésicos adicionales.

Una nueva prueba comparó un régimen de dosificación cada 2 y 4 horas postoperatorias de 10 y 20 mg de Nalbufina respectivamente, mostró que la dosis baja de Nalbufina fue tan efectiva como la alta, pero sin menores efectos indeseables, también se reportó que la eliminación sistémica de Nalbufina disminuye con la edad por lo que el régimen de dosificación debe ser adaptado en los

pacientes ancianos. (10) El corto efecto de duración antinociceptiva de la Nalbufina base (HCL) es la preparación farmacológica que es una preparación en solución acuosa que la hace mas hidrosoluble por lo que alcanza concentraciones plasmáticas mas rápidamente y la eliminación es mas rápida por lo que le da una duración en plasma de 2.6 - 4 horas de duración. (11)

Probablemente la mejor clase de medicación conocida para tratar el dolor crónico son los opiáceos y los opioides, cuando ambos son utilizados para el manejo del dolor crónico causan dependencia química y psicológica.

El receptor ( $\mu 2$ ) a sido asociado con efectos de gastrointestinales de la motilidad, euforia, depresión respiratoria, bradicardia y aspectos psicológicos de dependencia física. La Nalbufina y pentazozina deben ser usados con precaución en pacientes que reciben opioides, evitar la retirada precipitada y el incremento del dolor. La Nalbufina su mas común efecto adverso es la sedacion

Se han reportado en estudios utilizando Nalbufina vía peridural para manejo del dolor postoperatorio en forma satisfactoria sin cambios hemodinámicas significativos en la presión arterial en la frecuencia cardiaca y sin reporte de efectos adversos como lo son la nausea, vomito y retención urinaria con un buen control del dolor sin dosis de rescate de analgésicos, las dosis fueron bien toleradas de 10mg sin depresión respiratoria y sin cambios significativos en la pulsioximetria tras la administración cada 8 hrs. de Nalbufina. (12)

El Tramadol es un analgésico opioide sintético de la codeína es un agonista  $\mu$  selectivo e inhibe la recaptura de norepinefrina y serotonina, es rápidamente y extensamente absorbido después de una dosis oral y es metabolizado en el hígado, el Tramadol se absorbe rápidamente sin embargo una dosis de 100mg la biodisponibilidad es del 70 a 90% la concentración promedio de esta dosis

por vía oral es 280 a 308 *ng/ml* , la biodisponibilidad del Tramadol administrado en gotas es semejante a la que se obtiene después de su administración en capsulas por vía oral. Con 100mg por vía intravenosa se han observado concentraciones máximas de 613 *ng/ml* que se alcanzan 15 minutos después de inyectarse el Tramadol y esas concentraciones disminuyen a 409 *ng/ml* dos horas después de su administración (13)

Se ha demostrado en estudios comparativos la eficacia y seguridad del Tramadol así como la disminución del dolor en pacientes con dolor moderado así como la disminución del porcentaje de pacientes que requirieron suplementos analgésicos, también disminuyeron los efectos adversos (14)

El Tramadol es una droga de acción central es efectiva en tratamiento del dolor moderado a severo y se agrega a esta acción sistémica el efecto de analgésico local , en nervios periféricos se ha encontrado que el Tramadol pose efectos analgésicos similares a la prilocaina y lidocaina, se cree que el mecanismo por el cual produce efecto analgésico es por que disminuye las concentraciones de sodio extracelular actuando sobre los canales de sodio dependientes de voltaje produciendo bloqueo axonal en la conducción nerviosa (15)

Por otra parte se el Tramadol a mostrado tener efectos analgésicos semejantes a morfina en estudio comparativo con morfina este mostró tener efectos analgésico en el control del dolor postoperatorio semejantes a morfina y con menor depresión del sistema inmunológico incluso tiene un efecto linfoproliferativo estimulando a la fitohemoaglutinina, teniendo actividad también sobre las células naturales asesinas (16)

El objetivo general de este protocolo de investigación clínica fue el de comparar el efecto analgésico de Tramadol versus Nalbufina para el control del dolor en pacientes posoperados de colecistectomía abierta.

Los objetivos específicos fueron:

1. Evaluar la respuesta analgésica de Tramadol por medio de la escala visual análoga a los 5, 15, 45 minutos, 3, 6 y 12 horas
2. Evaluar la respuesta analgésica de Nalbufina por medio de la escala visual análoga a los 5, 15, 45 minutos, 3, 6 y 12 horas
3. Identificar los principales efectos adversos como son: Nausea, vomito, retención urinaria y depresión respiratoria a los 5, 15, 45 minutos, 3, 6, 12 hrs. Tras la administración de ambos fármacos.
4. Aplicación de dosis de rescate con ketorolaco 30 mg IV en caso de dolor después de aplicación de Tramadol y Nalbufina

La hipótesis de nuestro estudio fue Tramadol es más eficaz que Nalbufina para el control del dolor en pacientes posoperados de colecistectomía abierta.

La justificación del estudio fue que en los pacientes que son intervenidos quirúrgicamente el 75% de estos pacientes presenta dolor en el postoperatorio, esto nos habla de la poca importancia que le damos a la vigilancia del dolor en la unidad de cuidados postanestésicos y de las pocas herramientas con las que contamos. Es de esta forma que surge la necesidad de buscar métodos eficaces, baratos y seguros para controlar el dolor postoperatorio.

La necesidad de atenuar el dolor y de buscar alternativas con las que cuente la institución hospitalaria y que resulten de un coste económico puede ser benéfico para la institución y para el paciente, puede ser trascendente encontrar un fármaco útil e ideal para control del dolor en el postoperatorio, que resulte en una corta estancia y una pronta recuperación, Además de disminuir las dosis de analgésicos no opioides y como principal objetivo disminuir el dolor postoperatorio

Es factible realizar este protocolo ya que son fármacos con los que cuenta la institución hospitalaria y que no resultan de un coste elevado lo que puede resultar benéfico para la institución hospitalaria y para el paciente aun más.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizo un estudio de investigación farmacológica, prospectivo, longitudinal, comparativo, después de ser aprobado por el comité de ética del Hospital General Balbuena. El consentimiento informado fue obtenido de cada paciente, fueron incluidos 30 pacientes ASA I – II, de ambos sexos, entre 18 y 65 años de edad a quienes se les realizo cirugía de colecistectomía abierta de forma electiva entre el periodo comprendido del 20 de mayo al 31 de julio del 2007, bajo anestesia general, los cuales aceptaron participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes; Pacientes ASA III o mas, contraindicación para anestesia general, pacientes con algún tipo de alergia conocida a la Nalbufina o al Tramadol, paciente que no deseen incluirse en el estudio, pacientes opioide dependiente, pacientes toxicómanos de cualquier tipo de droga. Dentro de los criterios de eliminación consideramos: la deserción voluntaria del estudio, expediente incompleto, alguna complicación durante el transanestesico.

Se eligieron dos grupos de pacientes a uno se le administro Tramadol 100mg IV y al otro Nalbufina 10 mg IV, la elección del analgésico a cada paciente se determino al azar (se lanzo una moneda al aire, águila correspondió a Tramadol y sol a Nalbufina), el primer paciente, en los siguientes pacientes el analgésico se determino 1:1. El grupo A se nombro al grupo de Tramadol al cual se administro Tramadol 100 mg vía IV dosis única en el posoperatorio con un EVA de 3 ó mas, y al grupo B se designo a Nalbufina al cual se administro 10 mg IV dosis única en el posoperatorio con un EVA de 3 ó mas. La intensidad del dolor fue medido mediante la Escala Visual Análoga (EVA), en ambos grupos a los 5, 15, 45 minutos, 3, 6, y 12 horas, posterior a la cirugía y que manifestaran dolor (EVA mayor de 3).

Se administro Ketorolaco 30 mg IV como analgésico de rescate en los pacientes que refirieron dolor con un EVA mayor de 6.

Se determino la presencia de efectos adversos como son nausea, vomito, retención urinaria y depresión respiratoria en ambos grupos. Todos estos datos fueron tomados en hoja de recolección de datos que fue diseñada específicamente para este estudio, recavadas por el anestesiólogo y residentes de anestesiología encargados del procedimiento quienes fueron instruidos sobre la investigación.

Las funciones estadísticas se midieron en media, desviación estándar, t-student.

## RESULTADOS

Un total de 30 pacientes se integraron en el estudio, 15 pacientes para el grupo de Tramadol y 15 pacientes para el grupo de Nalbufina.

No hubo diferencia significativa en cuanto al grupo de edad en ambos grupos de pacientes con una edad media de 41.067 años Nalbufina y 37.3 años para Tramadol. ( grafico 1)

En cuanto al sexo ambos grupos son similares por lo que no hubo diferencia significativa con un test exacto de Fisher, P una cola= 0.5000, valor de p dos colas= 1.000. ( grafico 2)

En la escala Visual Análoga a los 5 minutos no existe diferencia significativa en el grupo de Tramadol y Nalbufina con un valor de  $p= 0.160709$  y un valor de  $f= 2.043$ , con una  $X= 5.93$  de EVA  $\pm 2.017$  para Nalbufina y una  $X= 7.00$  de EVA  $\pm 2.070$  para Tramadol.

EVA a los 15 minutos no hay diferencia significativa con una EVA  $X= 4.33$  de  $\pm 2.193$  para Nalbufina y una EVA  $X= 4.2 \pm 1.014$  para Tramadol con un valor de  $f= 0.0466$  y  $p= 0.82634$

EVA a los 45 minutos no hay diferencia significativa con una  $X= 2.933$  de EVA  $\pm 2.404$  para Nalbufina y una EVA  $X= 3.067 \pm 1.280$  para Tramadol. Con un valor de  $p= 0.845103$  y de  $f= 0.036$ .

EVA a las 3 horas hay una diferencia significativa en la disminución del EVA entre los grupos de Nalbufina y Tramadol, donde Tramadol disminuye el dolor mas que Nalbufina con una  $p= 0.007150$  y un valor de  $f= 8.411$ , y una EVA  $X= 3.933$  de  $\pm 2.314$  para Nalbufina y una EVA  $X= 1.933$  de  $\pm 1.335$  para Tramadol.

EVA a las 6 horas no hay una diferencia significativa con una EVA  $X = 4.26 \pm 1.280$  para Nalbufina y una EVA  $X = 3.533 \pm 2.875$  para Tramadol, con un valor de  $p= 0.622106$  y  $f= 0.814$ .

EVA a las 12 horas la diferencia es poco significativa con una EVA  $X = 4.600 \pm 1.920$  para Nalbufina y una EVA  $X = 3.267 \pm 2.187$  para Tramadol con un valor de  $p = 0.83392$  y de  $f = 3.150$ . (grafico 3)

En cuanto a Nausea no existe diferencia significativa en ambos grupos, aun que existe una OR (razón de probabilidad) de 1.75 mas de posibilidades de que los pacientes tengan nauseas con Tramadol con un valor de  $p = 0.705388$ , Chi- cuadrada = 0.14 (tabla y grafico 4)

En cuanto al Vomito existe una OR de 0.69 de que vomiten mas con Tramadol que con Nalbufina con un valor de  $p = 0.3256705$  (grafico 4)

En cuanto a la Retención urinaria existe una OR = 5.09 de retención urinaria mas con Tramadol que con Nalbufina con un valor de  $p = 0.1647510$  (grafico 5)

En cuanto a depresión respiratoria no diferencias en ambos grupos de fármacos, ninguno paciente mostró depresión respiratoria con valor de  $p = 1.0000$  (grafico 6)

Dosis de rescate no hay diferencia significativa con un valor de  $p = 0.2635524$ , Chi- cuadrada de yates = 1.25 (grafico 7)

## DISCUSIÓN

El tratamiento del dolor posoperatorio sigue teniendo una baja prioridad para el anestesiólogo y para el cirujano, y se considera como un aspecto esperado como resultado de la cirugía. La inquietud de tener un mejor control del dolor en el posoperatorio y dejar fuera la idea de que la cirugía debe de ser una intervención dolorosa.

El objetivo de este estudio fue comparar el efecto analgésico entre Tramadol y Nalbufina en el posoperatorio en pacientes de colecistectomía bajo anestesia general y cual de estos fármacos pose menos efectos adversos. En este estudio se observó que ambos grupos se comportaron de forma similar en cuanto a edad, Sexo, y efectos adversos (náusea, vómito, retención urinaria y depresión respiratoria), en cuanto al efecto analgésico se vio que Tramadol posee un efecto analgésico mayor que Nalbufina pero no significativo quedando establecido que no hay diferencia estadística significativa entre el grupo de Tramadol y Nalbufina

## CONCLUSIONES

El control del dolor posoperatorio fue mayor en el grupo de Tramadol a las 3 horas  $p= 0.007150$ , el resto de las mediciones no mostró diferencia estadística, el Tramadol presento efectos adversos como náusea, vómito y retención urinaria estadísticamente no significativos, quizás debido al tamaño de la muestra. En ambos grupos no hubo casos de depresión respiratoria, y en ambos grupos se requirió dosis de rescate a las 6 y 12 horas, se requirió dosis de rescate en ambos grupos. Se recomienda en estudios posteriores ampliar el tamaño de la muestra para ser más concluyente en los efectos adversos y la dosis de rescate.

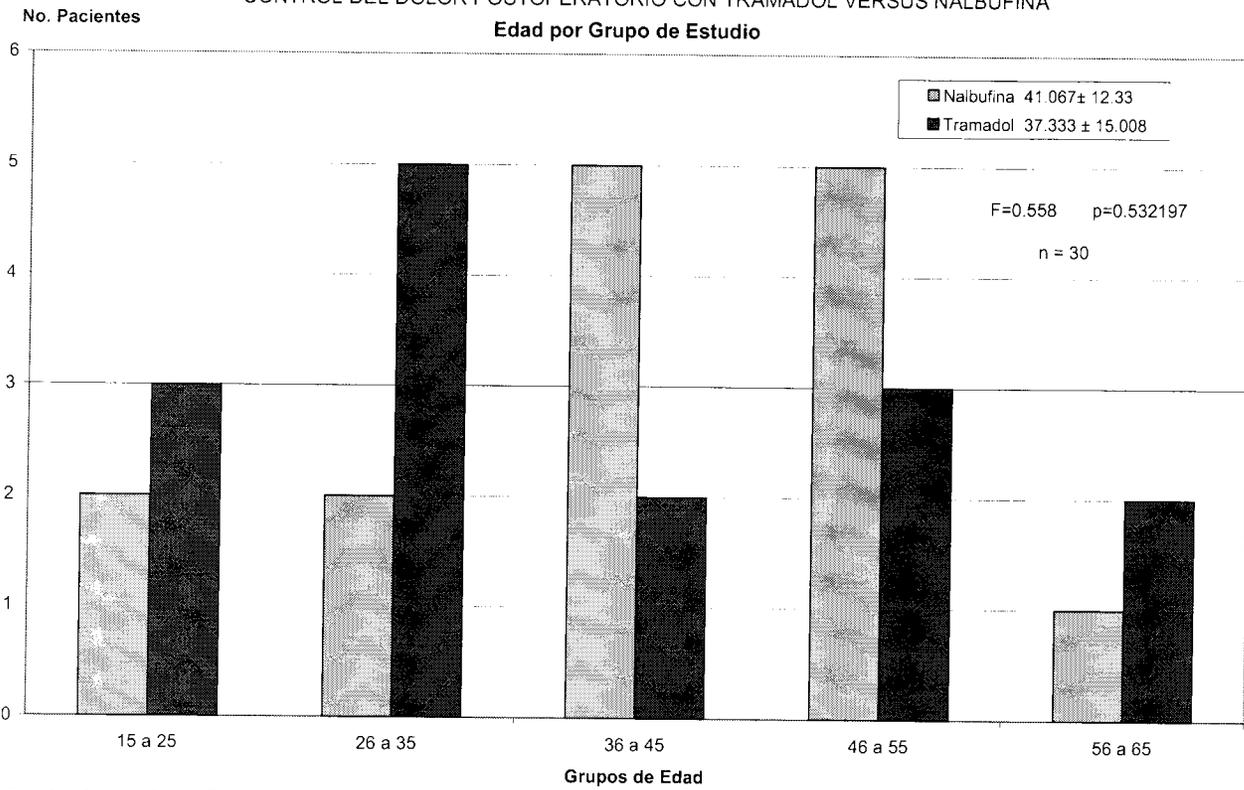
Tramadol mostró mayor control del dolor posoperatorio a las 3 horas por lo que se acepta la hipótesis de que Tramadol es más eficaz que Nalbufina para el control del dolor en pacientes posoperados de colecistectomía abierta

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ediciones Merck, edimplas S.A. de C.V. "Clínica del Dolor" 1era ed. 1999 pp 1- 17
2. Dr. Mario Villarejo-Díaz, Dr. José Ramón Murillo-Zaragoza, Dr. Hilario Alvarado-Hernández. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides Educación e investigación clínica 2000;1(2): 106-137
3. Dr. Ramon de Lille Fuentes, 15 años de Tramadol en Mexico 1era edicion 2001; p. 79
4. Uriah Guevara, Ramón De Lille ¿Es medible el dolor? Revista Anestesia en México 1995; 7(1)
5. Mtra. Ma. Eugenia Plata-Muñoz,\* Mtra. Ma. Elena Castillo-Olivares,\* Dr. Uriah M Guevara-López\* Evaluación de afrontamiento, depresión, ansiedad e incapacidad funcional en pacientes con dolor crónico Revista mexicana de Anestesiología 2004;27(1): 16-23
6. Pablo Luís Fernández daza,\* María Vanessa Rodríguez,\* Paulina Segui, Miguel Ángel González Velásquez, y Col. Eficacia de la analgesia preventiva asociada a la anestesia regional peridural. Anales Médicos Hospital ABC 2000; 45(2): 72-77
7. Lo, M.W; Lee , F.H.; Schary, W.L.; Whidney, C.C. The pharmacokinetics of intravenous, intramuscular, and subcutaneous nalbuphine in healthy subjects. Eur J Clin Pharmacol 1987;33: 297-301
8. K.S.Liu, O.Y.P.Hu, S.T.Ho, J.I.Tzeng, Y.W.Chen and J.J.Wang Antinociceptive effect of a novel long-acting nalbuphine preparation. British journal of anaesthesia.2004;92(5):712-15
9. M.Woollard, T.Jones, K. Pitt and N.Vetter. Hitting them where it hurts? Low dose nalbuphine therapy. Emergency Medicine Journal. 2002; 19(6): 565-6.
10. Kung-Shing Chu, Jhi-Joung Wang, Oliver Yoa- Pu Hu, Shung-Tai Ho and Yu-Wen Chen. The Antinociceptive effect of nalbuphine and its long-acting esters in rats. Anesthesia analgesia. 2003; 97:806-9
11. Robert I. Barkin, MBA, PharmD, and Diana Barkin. Pharmacologic Management of acute and chronic pain: Focus on drug interactions and patient specific pharmacotherapeutic selection Shouthern Medical Journal 2001;9(8):756-770

- 12 Dr. Mario A. Alfaro-Moncada, Dr. Juvenal Mendoza-Torres. Analgesia postoperatoria con Nalbufina sin parabenos en paciente sometidas a operación cesarea. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2006; 29(1): 26-30.
- 13 13. Lewis, Kelly S.;Han, Nina H. Tramadol: A new centrally acting analgesic. *American Journal of Health-System Pharmacy*1997; 54(6): 647-652
- 14 Narinder Rawal, MD, PhD, Renée Allvin, CRNA, BSc, Andres Amilon, MD, Torbjorn Ohlson, CRN, M soc Scit, and Jan Allen, MD. *Anesthesia Analgesia*. Potoperative Analgesia at Home After Ambulatory Hand Surgery: A controlled Comparision of Tramadol, Metamizol, and paracetamol. 2001;92: 347-351
- 15 Hanife Altunkaya, MB, Yetkin Ozer, MD, And Orhan Babucu, MD. *Anesthesia Analgesia* 2004;99:1461-4
- 16 Sacerdote, Paola PhD \*; Bianchi, Mauro MD \*; Gaspani, Leda PhD \*; Manfredi, Barbara PhD \*; Maucione, Antonio MD +; Terno, Giovanni MD +; Ammatuna, Mario MD +; Panerai, Alberto E. MD \* The Effects of Tramadol and Morphine on Immune Responses and Pain After Surgery in Cancer Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 90(6):1411-1414, June 2000.

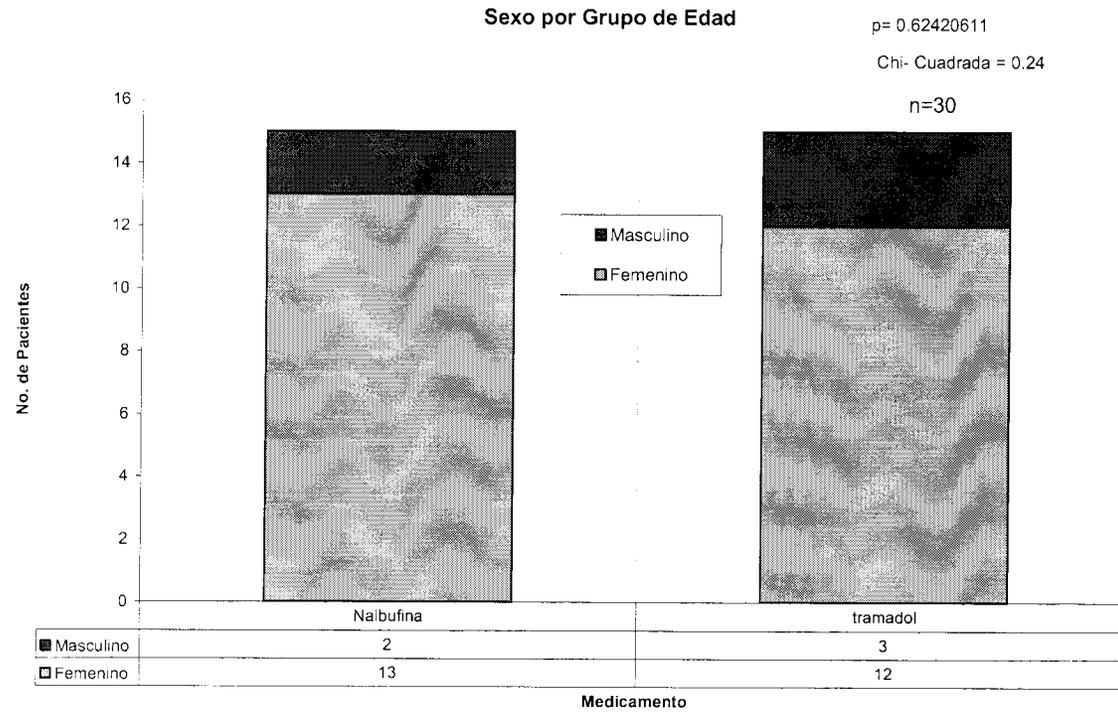
CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON TRAMADOL VERSUS NALBUFINA



Fuente: Hospital Genral Balbuena de 20 de Mayo a 30 de Julio 2007

Gráfico: 1

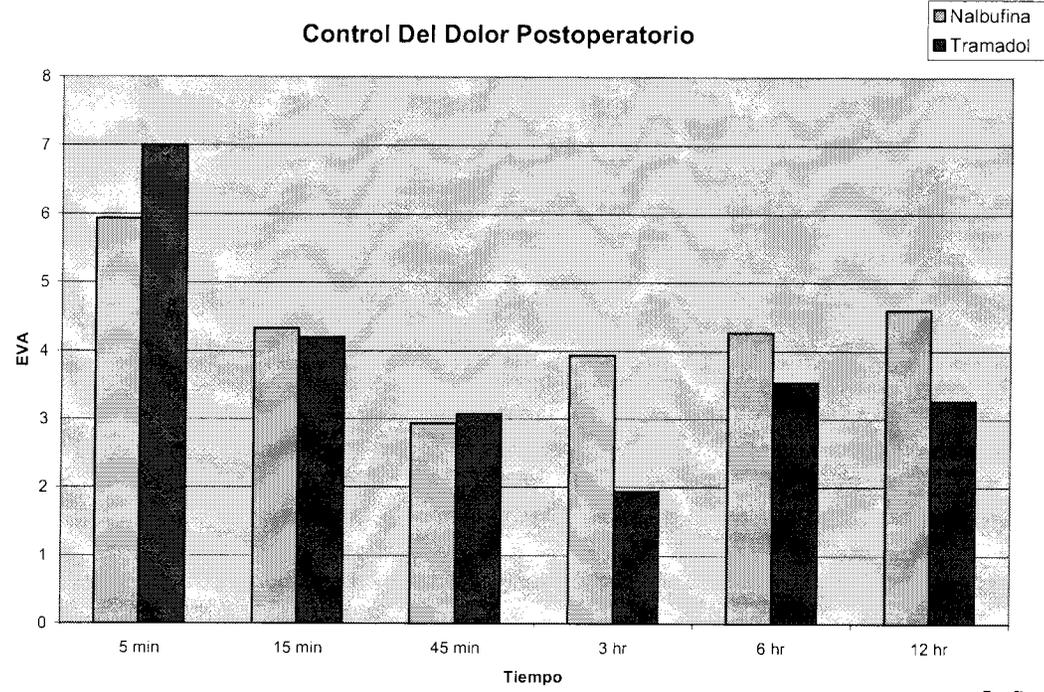
CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO CON TRAMADOL VERSUS NALBUFINA



Fuente: Hospital Genral Balbuena de 20 de Mayo a 30 de Julio 2007

Grafico: 2

control del Dolor Postoperatorio con Tramadol Versus Nalbufina

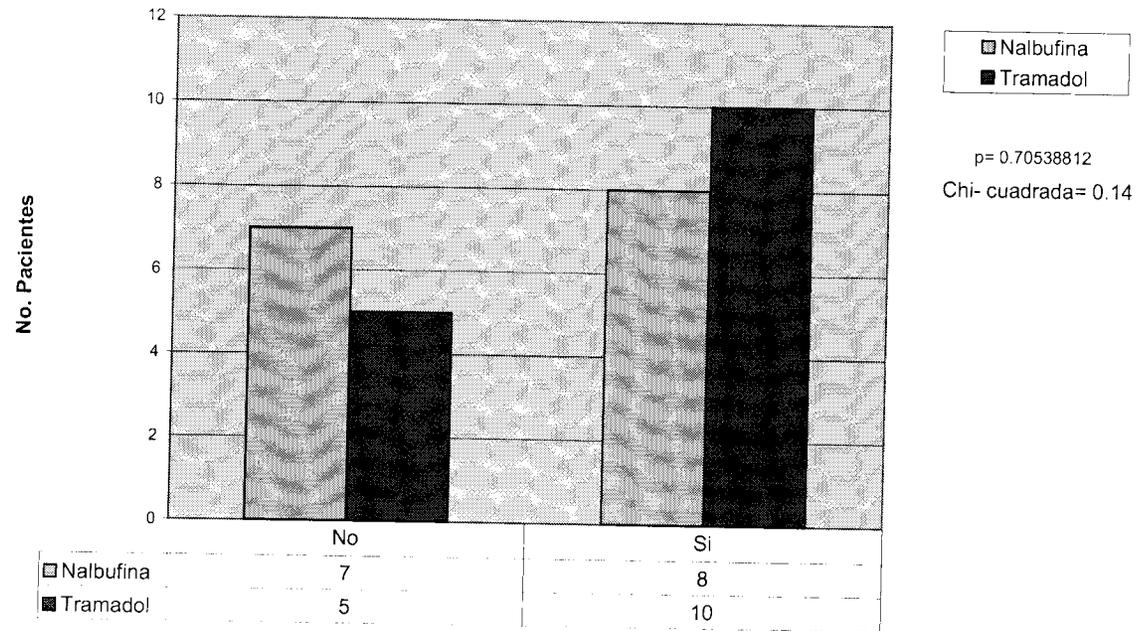


Fuente: Hospital general Balbuena del 20 de Mayo al 30 de Junio del 2007

Grafico 3

control del Dolor Postoperatorio con Tramadol Versus Nalbufina

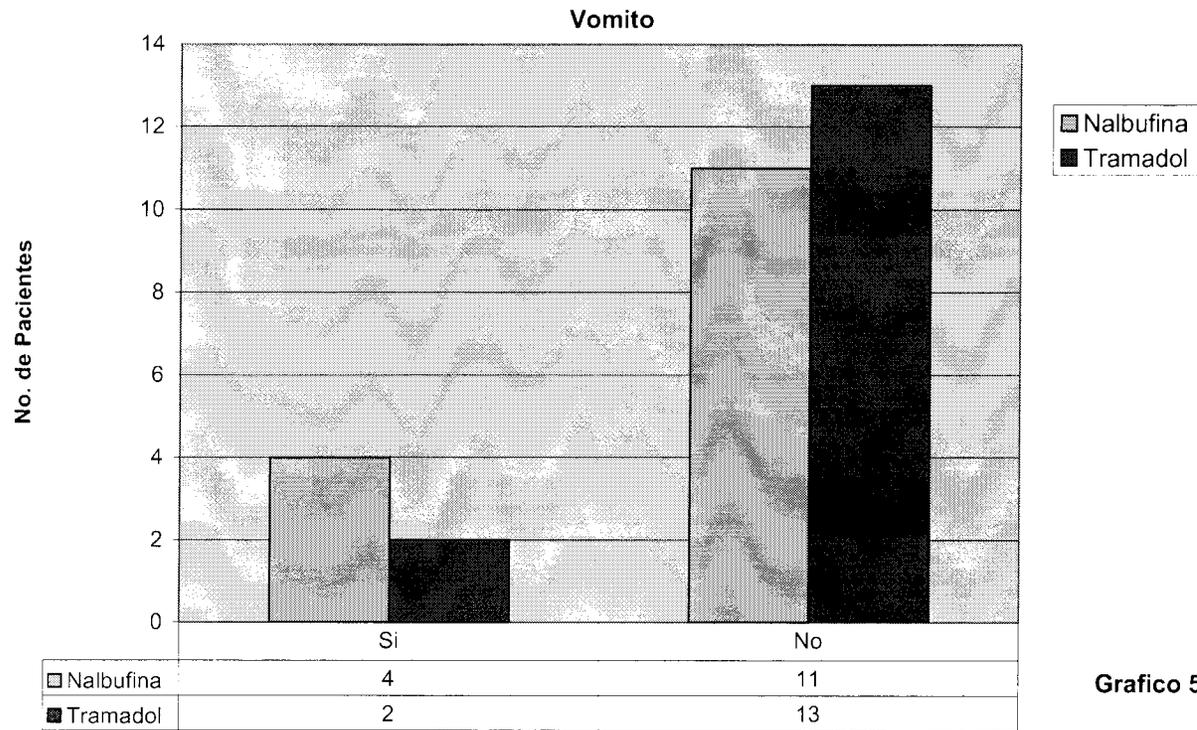
**Nausea**



Fuente: Hospital general Balbuena del 20 de Mayo al 30 de Junio del 2007

**Grafico 4**

control del Dolor Postoperatorio con Tramadol Versus Nalbufina



**Grafico 5**

Fuente: Hospital general Balbuena del 20 de Mayo al 30 de Junio del 2007

Control del Dolor Postoperatorio con Tramadol Versus Nalbufina

Retencion Urinaria

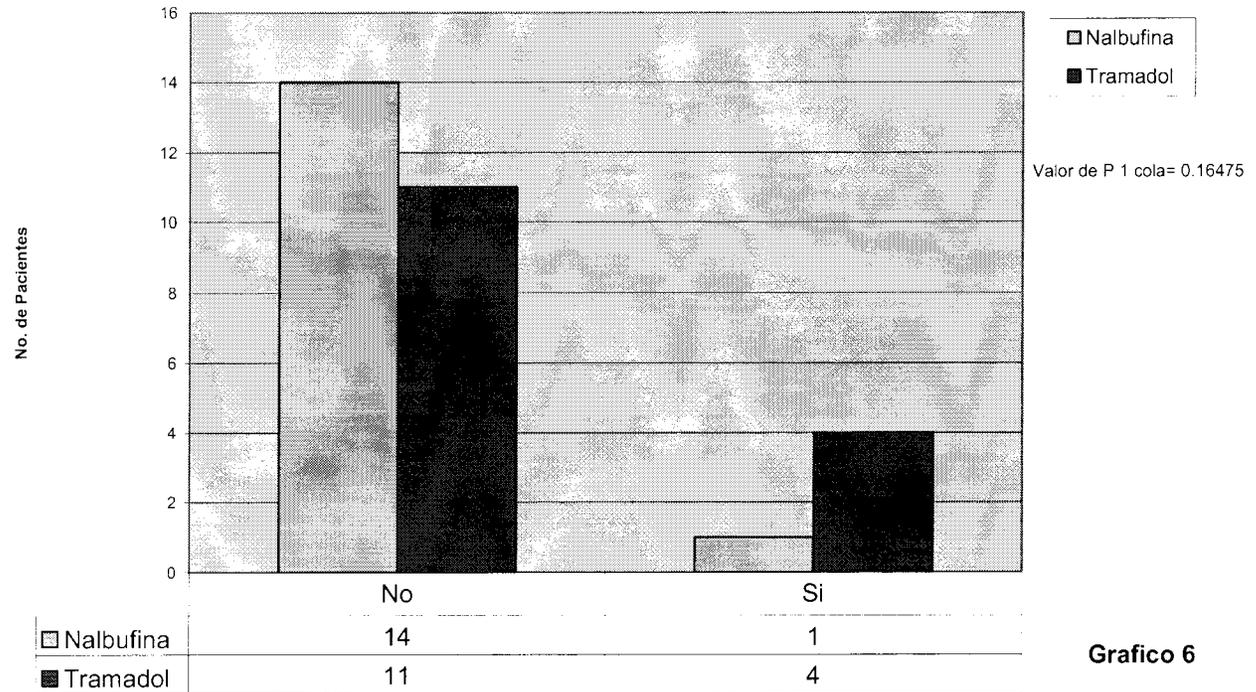


Grafico 6

Fuente: Hospital general Balbuena del 20 de Mayo al 30 de Junio del 2007

control del Dolor Postoperatorio con Tramadol Versus Nalbufina

Dosis de rescate

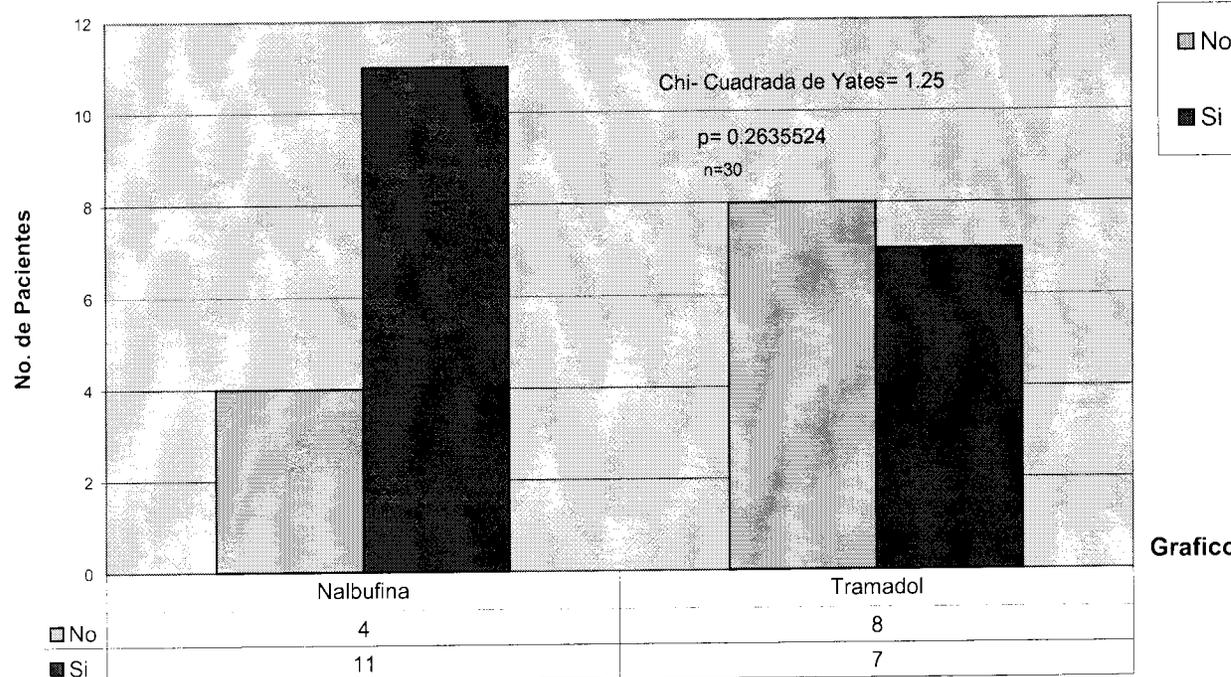


Grafico 7

Fuente: Hospital general Balbuena del 20 de Mayo al 30 de Junio del 2007