



HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ

Eficacia analgésica postoperatoria de tramadol-ondansetron vs tramadol-dexametasona en pacientes sometidos a resección transuretral de próstata

“QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA”

PRESENTA

María Lilibana Manzano Acevedo

Director de Tesis Dr. Hilario Gutiérrez Acar

Agosto 2010



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.

INDICE

Glosario	I
Relación de figuras y tablas	II
Resumen	III
Abstract	III
1. Introducción	1
2. Antecedentes.....	2
2.1. Generalidades del dolor	2
2.2. Consideraciones psicológicas.....	7
2.3. Progresión del dolor agudo a crónico.....	7
2.4. Efectos adversos del dolor agudo.....	8
2.5. Medición del dolor.....	10
2.6. Modalidades terapéuticas.....	11
3. Justificación.....	14
4. Hipótesis.....	15
5. Objetivos.....	16
5.1. Objetivo General.....	16
5.2. Objetivos Particulares	16
6. Material y Métodos.....	16
6.1. Tipo de estudio.....	16
6.2. Ubicación temporal y espacial.....	16
6.3. Criterios de selección de la muestra.....	16
6.4. Variables.....	17
6.4.1 Variables independientes.....	17
6.4.2 Variables dependientes.....	17
6.5. Tamaño de la muestra.....	18
6.6. Análisis estadístico.....	18
6.7. Descripción operativa del estudio.....	18
7. Resultados.....	21
8. Discusión	23
9. Conclusiones	26
10. Perspectivas	26
11. Bibliografía.....	27
12. Anexos.....	29
12.1. Anexo No. 1	29
12.2. Anexo No. 2.....	30

GLOSARIO

AINE: analgésico anti-inflamatorio no esteroideo

AMPc: adenosin monofosfato cíclico

Atelectasia: disminución del volumen pulmonar

Glicina: aminoácido no esencial que actúa como inhibidor en el sistema nervioso central

Glutamato: aminoácido no esencial que actúa como excitador en el sistema nervioso central

Hipoxemia: disminución anormal de la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial

Íleo: cualquier situación que produzca una detención del tránsito intestinal

Inotropismo: propiedad mediante la cual la fibra miocárdica desarrolla fuerza o tensión permitiendo su acortamiento además es una propiedad básica que posibilita la función de la bomba y uno de los determinantes de gasto cardíaco.

Mielina: lipoproteína que constituye un sistema de bicapas fosfolipídicas formadas por esfingolípido. Se encuentra en el sistema nervioso, en concreto formando una capa gruesa alrededor de los axones de las neuronas en seres vertebrados y permite la transmisión de los impulsos nerviosos entre distintas partes del cuerpo gracias a su efecto aislante. Producida por las células de Schwann.

Nociceptor: neuronas especializadas en la recepción del dolor.

Opioides: sustancias endógenas con capacidad de unirse a receptores opioides.

RTUP: resección transuretral de próstata.

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Respuesta a la lesión

Figura 2. Escala Verbal Numérica

Tabla 1. Respuesta metabólica y endocrina a la cirugía

Tabla 2. Clasificación de Riesgo Anestésico-Quirúrgico de ASA

Tabla 3. Escala de Sedación de Ramsay

Tabla 4. Resultados de EVN y rescates

RESUMEN

Mucho se ha descrito en la literatura acerca del manejo del dolor agudo postoperatorio y del manejo de náusea y vómito asociado al mismo, existe evidencia de muchas de estas combinaciones entre lo más actual tenemos al ondansetron potente y selectivo antagonista competitivo de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina 5HT) subtipo 3 y frecuentemente usado en combinación con tramadol al que se le han atribuido acciones centrales como la inhibición de la recaptura de norepinefrina y serotonina. Se ha publicado que por el mecanismo de acción que comparten estos medicamentos puede disminuir la eficacia analgésica del tramadol, es por esto que el objetivo de este estudio es determinar la eficacia analgésica del tramadol-ondansetron vs tramadol-dexametasona en los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata mediante la escala verbal numérica y al número de rescates analgésicos administrados mediante bomba PCA en los siguientes tiempos a las 4,8,12 y 24 hrs del postoperatorio. Se estudiaron a 44 pacientes divididos en 2 grupos (tramadol-ondansetron y tramadol-dexametasona) y los resultados que se obtuvieron no demuestran diferencias significativas en la eficacia analgésica del tramadol en combinación con ondansetron o con dexametasona continua siendo adecuado para el control de dolor agudo postoperatorio de pacientes sometidos a resección transuretral de próstata.

ABSTRACT

A lot of in the literature about the treatment of acute postoperative pain and the management of the nausea and vomiting associate the use of opioids, actually we have with ondansetron this is a powerful and selective antagonist of the 5HT₃ (5 hidroxitriptamina) receptors and is frequent to combine with tramadol a opioid with action in the central ways like a inhibition of the recapture of serotonin and norepinephrina. The literature shows that the use of this combination can decrease the analgesic efficacy of tramadol. The objective of this study is determinate the analgesic efficacy of tramadol-ondansetron vs. tramadol-dexametasona in patients for transurethral resection of prostate using the verbal numeric scale and the number of rescues of analgesic using a PCA pump evaluate at 0, 4,8,12 and 24 hrs after surgery. We have 44 patients divided in 2 groups (tramadol-ondansetron, tramadol-dexametasona) and the results show that tramadol is an adequate medication for management of postoperative acute pain in patients for transurethral resection of prostate in combination with ondansetron or dexametasona.

1. INTRODUCCION

EL dolor agudo postoperatorio es un síntoma de una señal real o potencial de daño tisular. El manejo efectivo del mismo es requerido no solamente por razones éticas sino también para modificar la respuesta al daño. Dentro de los esquemas normalmente usados para el manejo del dolor agudo postoperatorio encontramos diferentes combinaciones de medicamentos como son analgésicos no esteroideos y opioides leves. En nuestra práctica rutinaria hacemos uso de opioides leves especialmente del tramadol debido a que este es una opción ideal para tratar el dolor de leve a moderado como el que se presenta en pacientes postoperados de resección transuretral de próstata, dentro de sus efectos adversos más comúnmente encontrados tenemos a las náuseas y vómito es por esto que si vamos a usar tramadol no podemos dejar de administrar al paciente un antiemético, actualmente contamos con una amplia variedad de esta clase de medicamentos entre los que se encuentran el ondansetron derivado del carbazol que actúa como inhibidor selectivo y competitivo de los receptores 5HT3 de serotonina y que ha tomado gran auge debido a los excelentes resultados que proporciona en el control de náuseas y vómito postoperatorio. La dexametasona también ha demostrado buenos resultados en el control de náusea y vómito no se conoce exactamente su mecanismo de acción pero se cree que actúa a nivel de la vía de las prostaglandinas. Sin embargo publicaciones recientes han demostrado que el tramadol y el ondansetron como ya sabemos ejercen sus efectos a nivel de los mismos receptores de serotonina específicamente del tipo 5HT3 y puede existir una disminución del efecto analgésico del tramadol al usarse en combinación con el ondansetron. Nosotros consideramos que si la eficacia analgésica del tramadol está dada por vías periféricas y centrales como son inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina así como por la unión a receptores de opioides entonces la analgesia del tramadol por tener otras vías de acción continua siendo un analgésico eficaz para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio.

Estudiamos a todos los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática obstructiva sometidos a resección transuretral de próstata durante el periodo de enero a julio 2010 y los dividimos en 2 grupos al grupo 1 se le administro la combinación de tramadol-ondansetron y al grupo 2 tramadol-dexametasona para el manejo de dolor agudo postoperatorio y se valoro la eficacia analgésica basándonos en la escala verbal numérica y la cantidad de rescates administrados mediante una bomba de infusión continua de tramadol durante las primeras 24 hrs del postoperatorio.

2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades del dolor

El dolor, ya bien sea considerado como un síntoma o enfermedad, es eterno: existe desde siempre; es inevitable, no podemos predecir ni luchar contra su aparición y tampoco podemos definirlo con precisión, a pesar de lo mucho que se ha dicho y escrito sobre él. Lógico es pensar, por tanto que el dolor existió desde el comienzo de la vida o desde la aparición del hombre sobre la tierra. Según las doctrinas cristianas después de la creación de Eva, que tuvo lugar a través de un acto necesariamente doloroso para el cual Adán fue sometido a un plácido sueño ella misma y toda su descendencia fueron castigados con el dolor del parto.

La concepción actual del dolor y su manejo han sufrido grandes transformaciones desde lo místico y sobrenatural de la antigüedad hasta el conocimiento de sus vías anatómicas, neurotransmisores y mecanismos centrales y periféricos para su control.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) lo define como una experiencia emocional y sensorial desagradable asociada a un daño tisular actual o potencial o descrito en términos de dicho daño. Una definición muy concreta y clara que inmediatamente trae a la mente el recuerdo de aquellos momentos vividos en su indeseable compañía.

Una de las máximas fundamentales en salud señala que la misión básica de quienes estamos involucrados de cualquier forma en la atención médica, es en el amplio sentido de la palabra aliviar, pero sobre todo aliviar el dolor.

El término analgesia viene del griego *an* que significa privación y *algos* que traduce dolor. La analgesia es tan antigua como el dolor mismo, puesto que el hombre posee un deseo innato de felicidad y el dolor es percibido como una sensación desagradable de frustración y pena que causa incapacidad física y mental (1).

El dolor puede clasificarse como AGUDO o CRONICO. La diferencia entre ambos no es únicamente una cuestión de temporalidad:

- El dolor AGUDO es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa. Tiene función de protección biológica (alarma a nivel del tejido lesionado). Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad leve. Es un dolor de naturaleza nociceptiva y aparece por la estimulación química, mecánica o térmica de nociceptores específicos.

- El dolor CRONICO, no posee una función protectora, y más que un síntoma se considera como una enfermedad. Es un dolor persistente que puede auto perpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos (2).

En función de los mecanismos fisiopatológicos el dolor puede diferenciarse en NOCICEPTIVO o NEUROPATICO:

-El dolor NOCICEPTIVO es la consecuencia de una lesión somática o visceral.

-El dolor NEUROPATICO es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la presencia de alodinia, que es la aparición del dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos.

El dolor nociceptivo y el dolor neuropático representan los dos extremos de una sucesión de eventos que se integran a nivel del sistema nervioso. En condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre dolor y lesión. Ante estímulos dolorosos muy intensos, prolongados o repetitivos puede perderse este equilibrio, dando variaciones en la intensidad y duración de las respuestas nociceptivas. Estos cambios suelen ser temporales; pero si en algunos casos se hacen persistentes alteran la integración de la información dolorosa, perdiéndose toda relación equilibrada entre lesión y dolor.

Los estímulos dolorosos se llaman noxas y son detectados por receptores sensoriales específicos llamados nociceptores. Los nociceptores son identificados como fibras C y fibras A δ , estas responden selectivamente a diferentes estímulos.

Dichos nociceptores son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en el asta dorsal de la médula espinal. Los nociceptores se encuentran en todo el cuerpo, pero están más extensamente localizados en: periostio, pared arterial, dientes, superficie articular y bóveda craneana.

Se distinguen 3 tipos de nociceptores:

Nociceptores cutáneos: presentan un alto umbral de estimulación y sólo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulo nocivo. Existen de 2 tipos:

- Nociceptores A- δ situados en la dermis y epidermis. Son fibras mielínicas con velocidades de conducción alta y sólo responden a estímulos mecánicos.
- Nociceptores C amielínicos, con velocidades de conducción lenta. Se sitúan en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas por daño tisular.

Nociceptores músculo-articulares: en el músculo, los nociceptores A- δ responden a contracciones mantenidas del músculo y los de tipo C responden a la presión, calor e isquemia muscular.

Nociceptores viscerales: la mayor parte son fibras amielínicas.

Existen de dos tipos: los de alto umbral que sólo responden a estímulos nocivos intensos y los inespecíficos que pueden responder a estímulos inocuos o nocivos (3).

El daño tisular causa la liberación de numerosos agentes químicos: leucotrienos, bradicininas, serotonina, histamina, iones de potasio, ácidos, acetilcolina, tromboxanos y factor activante de plaquetas. Estos agentes son importantes en el desarrollo del dolor continuo después de una injuria aguda. Las prostaglandinas son mediadores locales o cofactores que aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres.

La sustancia gris está diferenciada en diez láminas o capas (capas de Rexed).

Las fibras A- δ cutáneas terminan fundamentalmente en las láminas I y V y las fibras tipo C terminan en la lámina II (sustancia gelatinosa) y en menor proporción en la lámina I y III. Las fibras procedentes de los nociceptores musculares articulares hacen sinapsis en las láminas I, V y VI y los nociceptores viscerales de tipo C en las láminas I, V y X.

En la médula espinal los nociceptores mandan mensajes gracias a la liberación de neurotransmisores del dolor: glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC).

Los neurotransmisores del dolor activan la neurona de segundo orden.

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la médula espinal envía sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos como son el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal, y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas ascendentes situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque también existen fibras que ascienden homolateralmente.

Los fascículos ascendentes mejor definidos anatómicamente son:

- espinotalámico
- espinoreticular
- espinomesencefálico

En el tálamo se activa la neurona de tercer orden y viaja a la corteza somatosensorial la cual percibe el dolor (2).

El proceso neuronal de la señal del dolor se da por diferentes mecanismos como son la transducción proceso por el cual el estímulo nociceptivo es convertido en señal eléctrica en los nociceptores.

Los principales mediadores periféricos de esta transducción son:

- *Hidrogeniones* y *Potasio*: inducen una despolarización rápida y mantenida de la fibra algica.
- *Serotonina*: interviene en la transmisión a distintos niveles y por mecanismos diferentes. A nivel periférico la serotonina activa las fibras nociceptivas y a nivel central participa más en la modulación inhibitoria del dolor.

- *Noradrenalina*: en presencia de inflamación periférica, las terminaciones sensoriales expresan receptores α - adrenérgicos que induce una excitación y sensibilización de la fibra periférica. Sobre la médula y otros centros superiores la noradrenalina participa en la modulación inhibitoria del dolor.
- *Histamina*: interviene en los procesos inflamatorios originando vasodilatación y edema.
- *Oxido Nítrico*: es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de los sistemas biológicos. Parece estar implicado en la nocicepción tanto a nivel periférico como central. A este último nivel modula la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato) y podría participar en procesos de plasticidad y sensibilización central. Además, parece que el sistema oxido nítrico/GMPc parece estar implicado en la analgesia inducida por AINEs, opioides y anestésicos locales.
- *Bradicinina*: estimula los nociceptores por un mecanismo calcio dependiente, en el que se activa la fosfolipasa A2 y se sintetizan prostaglandinas.
- *Prostaglandinas y Eicosanoides*: no activan directamente los receptores, sino que intervienen en la sensibilización de los mismos u otros mediadores.
- *Citocinas*: las interleucinas, el factor de necrosis tumoral y los interferones, son citocinas que estimulan los nociceptores de forma indirecta al activar la síntesis y liberación de prostaglandinas.
- *Factor de Crecimiento Nervioso*: actúa uniéndose a los receptores tipo III de la membrana y una vez interiorizado regula la expresión de ciertos genes y estimula la síntesis de sustancia P.
- *Sustancia P*: una vez liberada en las terminaciones periféricas de los nociceptores produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios.

El dolor resulta de la activación de los nociceptores periféricos por la liberación de neurotransmisores y por la disminución del umbral de respuesta de las fibras nociceptivas (3).

El segundo mecanismo es el de la transmisión en el que la información de la periferia es transmitida a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral, a través de dos neuronas nociceptivas aferentes primarias:

- Fibras C o nociceptores polimodales: son amielínicas de menos de 1,5 micras de diámetro, conducen a 0.5 – 2 m/seg y representan el 80% de todos los nociceptores periféricos. Transmiten información mecánica, térmica y química.
- Fibras A δ : mielinizadas, conducen a 2-20 m/seg, responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, por lo cual son llamadas mecanorreceptores de umbral alto.

Las neuronas sensoriales primarias transfieren la información dolorosa mediante la liberación de neurotransmisores excitatorios que fundamentalmente son el glutamato, la sustancia P y el PRGC que se comportan como neurotransmisores postsinápticos, así como el óxido nítrico y las prostaglandinas, que son neurotransmisores presinápticos o retrógrados.

Las fibras nerviosas aferentes primarias en el asta dorsal de la médula espinal hacen sinapsis con la neurona de segundo orden. Dichas fibras viajan en el tracto de Lissauer el cual se localiza en la sustancia gris del asta dorsal de la médula espinal. El haz espinotalámico es la vía más importante para el ascenso de las señales aferentes del dolor y se subdivide en neoespinotalámico y paleoespinotalámico.

El haz neoespinotalámico es la vía primaria de la señal del dolor rápido, discrimina los diferentes aspectos del dolor: localización, intensidad y duración. El haz paleoespinotalámico transmite el dolor lento y crónico, la percepción emocional no placentera viaja a través de esta vía; la sustancia P es el neurotransmisor más importante de la misma.

Ya que la señal eléctrica ha alcanzado la corteza cerebral viene el tercer proceso que es la interpretación cerebral. El tálamo inicia la interpretación de la mayoría de los estímulos dolorosos, los cuales siguen a la corteza cerebral.

Por último pero de los mecanismos más importantes en el proceso del dolor tenemos a la modulación que representa los cambios que ocurren en el sistema nervioso en respuesta a un estímulo nociceptivo, el mismo permite que la señal recibida en el asta dorsal de la médula espinal sea selectivamente inhibida, de manera que la señal a los centros superiores es modificada.

El sistema de modulación endógena del dolor se conforma por neuronas intermedias dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neuronales descendentes, los cuales pueden inhibir la señal del dolor.

Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son:

- los opioides
- el α adrenérgico
- el colinérgico
- el gabérgico

Estos sistemas se activan a la vez por el estímulo doloroso y parecen actuar sinérgicamente con el sistema excitatorio.

Los transmisores de la regulación inhibitoria se pueden dividir en función de la intensidad del estímulo:

Inhibición de Estímulos de Alta Intensidad:

-SEROTONINA: las vías descendentes inhibitorias más importantes en el control de la nocicepción son serotoninérgicas. La serotonina induce una antinocicepción difusa y poco localizada, aunque dependiendo del tipo de estímulo y del área estimulada, pueden observarse respuestas excitatorias. Así pues, los intentos analgésicos con agonistas serotoninérgicos suelen tener escasa eficacia. (3)

-NORADRENALINA: sus acciones antinociceptivas en el ámbito espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2 y a nivel supraespinal participan tanto receptores α -2 como α -1.

-PEPTIDOS OPIOIDES: la liberación de opioides endógenos activa las vías descendentes inhibitorias y produce antinocicepción espinal y supraespinal.

-ACETILCOLINA: la acetilcolina aumenta la latencia de los estímulos dolorosos, acción que realiza a través de la activación de los receptores muscarínicos.

Inhibición de Estímulos de Baja Intensidad:

- ACIDO γ AMINOBUTIRICO (GABA): actúa sobre receptores postsinápticos GABA_A y GABA_B, y produce una hiperpolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente el glutamato (4).

2.2. Consideraciones Psicológicas

El dolor es una experiencia individual, multifactorial que está influenciada por la cultura, el dolor previo, humor y la habilidad para cooperar. Es usualmente un indicador de daño, pero puede presentarse incluso en ausencia de una causa identificable. Conocer acerca de la nocicepción y las contribuciones somáticas es importante para entender el dolor, sin embargo no es suficiente para explicar adecuadamente la experiencia del dolor.

El dolor no es directamente un fenómeno medible ya que se compone de una experiencia subjetiva con elementos sensitivos y afectivos que tiene una relación variable con el daño a los tejidos, en este sentido el dolor es un fenómeno psicológico.

La contribución de los factores psicológicos en la experiencia del dolor es importante en la transformación del dolor agudo en crónico.

La ansiedad preoperatoria ha demostrado estar asociada al dolor de alta intensidad en la primera hora del postquirúrgico. De la misma manera la depresión pre-quirúrgica fue un predictor de dolor postoperatorio inmediato a la cirugía, la depresión se ha asociado a dolor hasta un año después en cirugías de rodilla.

2.3. Progresión del dolor agudo a crónico

El dolor crónico es común después de las cirugías y representa una frecuente causa de incapacidad con consecuencias económicas importantes. Este tipo de dolor comúnmente tiene un componente neuropático y aparece en el postoperatorio inmediato. Existe evidencia de que las intervenciones analgésicas tempranas pueden reducir la incidencia de dolor crónico después de la cirugía.

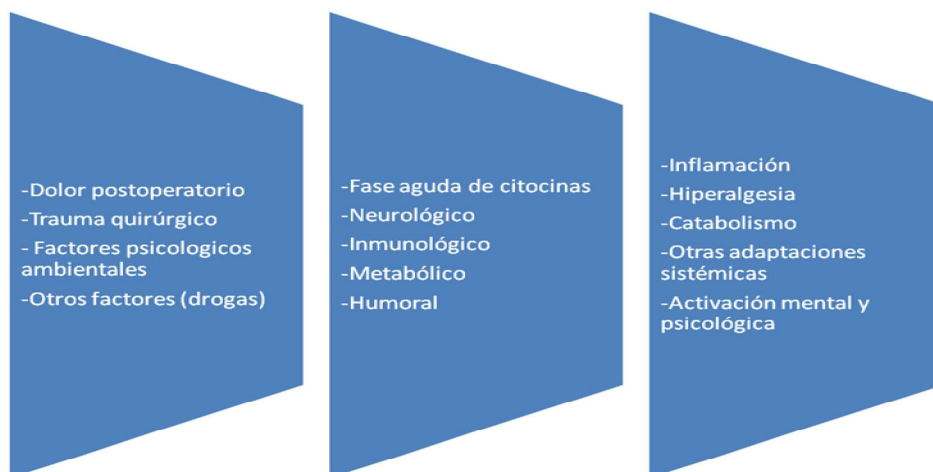
El proceso fisiopatológico que ocurre después de un daño tisular o un daño directo a un nervio causa dolor agudo que puede volverse persistente. Este proceso incluye la inflamación en el sitio de la lesión creando una barrera a la actividad nociceptora aferente, estos procesos producen cambios en los nervios periféricos, cordón espinal, vías centrales del dolor y cambios en el sistema nervioso simpático.

Los factores de riesgo asociados a desarrollar dolor crónico postquirúrgico los dividimos por el tiempo de presentación dentro de los preoperatorios tenemos a el dolor moderado a severo por lo menos de un mes de evolución, cirugías repetitivas y vulnerabilidad psicológica. Dentro de los intraoperatorios tenemos a los procedimientos quirúrgicos con riesgo de daño a los nervios. Y en los postoperatorios están el dolor agudo, radioterapia, quimioterapia neurotóxica, depresión, vulnerabilidad psicológica y ansiedad.

2.4. Efectos adversos del dolor agudo

El dolor agudo es un síntoma de una señal real o potencial de daño tisular. El manejo efectivo del mismo es requerido no solamente por razones éticas sino también para modificar la respuesta al daño. La magnitud de la respuesta a la lesión está influenciada por una variedad de factores y es proporcional al grado de daño. Esta respuesta se da en torno al número de cambios fisiológicos que promueve el catabolismo, el incremento de la actividad simpática, la inmunosupresión y otros efectos adversos como se muestra en la figura 1.

Figura 1 Respuesta a la lesión



Cambios fisiológicos

Los cambios resultantes del dolor y la lesión son el resultado de la activación del sistema nervioso central y periférico. La respuesta al estrés despertada por un daño incluye una respuesta sistémica metabólica que relaciona hormonas neuroendocrinas y respuesta local de citocinas en el sitio de la lesión (ver tabla 1).

Tabla 1 Respuesta metabólica y endocrina a la cirugía

Endocrinológico	Metabólico	Líquidos y Electrolitos
↑ Catabolismo hormonal ↑ ACTH, cortisol, ADH, H. del crecimiento, catecolaminas, angiotensina II, aldosterona, glucagon, TNF, IL-6 ↓ Hormonas anabólicas, insulina, testosterona	Hiperglicemia, resistencia a la insulina ↑ Glucogenolisis, gluconeogénesis ↑ Síntesis de proteínas de fase aguda ↑ Lipólisis y oxidación	Retención de Na y agua ↑ Excreción de K ↑ Catecolaminas, aldosterona, ADH

El dolor derivado de estímulos quirúrgicos activa la vía simpática de los nervios eferentes e incrementa la frecuencia cardíaca, el inotropismo y la tensión arterial, todo esto lleva al incremento en el consumo miocárdico de oxígeno conllevando al riesgo de isquemia miocárdica particularmente en pacientes con una cardiopatía previa. El incremento de la actividad simpática puede disminuir la motilidad intestinal y contribuir al desarrollo de íleo.

El dolor severo después de una cirugía abdominal y torácica contribuye a la incapacidad para toser y disminuye la capacidad residual funcional, resultando en atelectasias y alteraciones de la relación ventilación/perfusión, hipoxemia e incremento de las complicaciones pulmonares.

La respuesta al estrés puede contribuir a la supresión de la función inmunológica y al estado hipercoagulable, todo esto aumenta el índice de complicaciones postoperatorias.

Pacientes con mayor riesgo de efectos adversos del dolor agudo no tratado incluye al grupo de niños o pacientes de edad avanzada con patologías concomitantes sometidos a cirugías mayores. Una analgesia eficaz es capaz de modificar muchas de las respuestas fisiopatológicas a la lesión.

Cambios psicológicos

Los cambios psicológicos asociados al dolor agudo han recibido menor atención que los asociados a dolor crónico, pero no por eso son menos importantes. El estímulo nociceptivo repetido que se presenta posterior a una cirugía tiene mayor influencia en la función psicológica que puede alterar la percepción del dolor.

La falla en controlar el dolor agudo resulta en aumento de la ansiedad, problemas del sueño, sentimiento de la necesidad de ayuda, pérdida de control, incapacidad para pensar y comunicarse con otras personas, en un caso extremo los pacientes no logran comunicarse adecuadamente y pierden su autonomía.

2.5. Medición del dolor

La cuantificación y medición del dolor son fundamentales en el proceso de la asistencia y diagnóstico de la causa del dolor, selección del analgésico adecuado y evaluación para la modificación de la terapia de acuerdo a la respuesta del paciente. El dolor suele ser cuantificado con modelos biopsicosociales que reconocen que está influenciado tanto psicológicamente, fisiológicamente y por factores ambientales.

La cuantificación del dolor debe incluir una historia clínica completa y examen físico, una historia específica del dolor y la evaluación de las incapacidades asociadas.

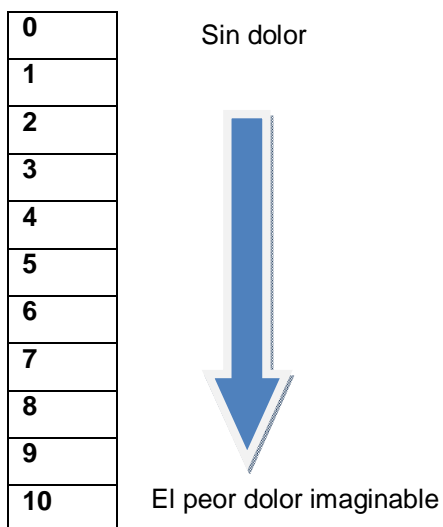
La definición de dolor es tan compleja como su medición. El dolor es una experiencia subjetiva e individual, es por esto que muchas de las mediciones del dolor están basadas en reportes personales los cuales están influenciados por cambios de humor, alteraciones del sueño y medicaciones. En muchos casos no es posible obtener reportes personalizados de dolor por las diferentes circunstancias de los pacientes. Una opción de registro de la intensidad del dolor es utilizar los 5 signos vitales, la frecuencia con la que se evalúa el dolor es importante para la dirección del tratamiento analgésico. Un dolor que no puede ser controlado nos debe hacer reconsiderar otras alternativas, posibles complicaciones o la presencia de un dolor neuropático.

Dentro de las medidas unidimensionales de dolor tenemos a:

-Escala categórica: usan palabras para describir la magnitud del dolor, la escala verbal descriptiva es el ejemplo más común que utiliza términos como nada, moderado o completo. Existe una relación adecuada entre las escalas descriptivas y las visuales análogas, pero la escala descriptiva es menos sensible a la respuesta al tratamiento. Estas escalas tienen la ventaja de ser rápidas y fáciles de usar así como útiles en ancianos, niños y pacientes con problemas de visión.

-Escala numérica: existen en la forma verbal y escrita, los pacientes describen la intensidad del dolor de acuerdo a una escala que va del 0 al 10 en donde 0 representa sin dolor y 10 el peor dolor que haya experimentado como se muestra en la figura 2.

Figura 2 Escala Verbal Numérica



La escala visual análoga consiste en una línea horizontal de 100mm con anclajes verbales en cada extremo, al paciente se le pide que marque una línea y la medición es la distancia que existe en mm del lado izquierdo de la escala a la marca, es una de las escalas comúnmente usadas con las palabras sin dolor en el lado izquierdo y el peor dolor en el lado derecho. Si la medida es mayor a 70mm es indicativo de dolor severo, de 0 a 5mm sin dolor, 5 a 44mm dolor leve y 45 a 70mm dolor moderado.

Estas escalas tienen la ventaja de ser simples y rápidas de usar pero tienen una amplia gama de posibilidades lo que las vuelve imprecisas.

La escala numérica verbal consiste en hacer que los pacientes imaginen que el 0 representa sin dolor y que el 10 representa el peor dolor imaginable, es simple de administrar y da resultados concisos que correlacionan adecuadamente con la escala visual análoga (5), (ver figura 2)

2.6. Modalidades terapéuticas

Dentro de los esquemas normalmente usados para el manejo del dolor agudo postoperatorio encontramos diferentes combinaciones de medicamentos como son analgésicos no esteroideos y opioides leves. En nuestra práctica rutinaria hacemos uso de opioides leves especialmente del tramadol debido a que este es una opción ideal para tratar el dolor de leve a moderado como el que se presenta en pacientes postoperados de resección transuretral de próstata.

Dentro del mecanismo intracelular de la analgesia opioide se han identificado genes que codifican los tres receptores opioides: mu, delta y kappa estos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G, la cual tiene tres subunidades alfa, beta y gamma.

La ocupación de los receptores opioides resulta en una activación de la subunidad G α i e inhibición de la enzima adenilato ciclasa con lo cual disminuye significativamente los niveles basales intracelulares de AMPc. Los receptores opioides localizados en las terminales presinápticas de las fibras C y A δ cuando son activadas por un agonista opioide indirectamente inhiben el voltaje de los canales de Ca a través de la disminución de los niveles de AMPc bloqueando así la liberación de neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P lo cual resulta en analgesia.

A través de los receptores opioides la subunidad B γ de la proteína G abre los canales de K lo cual resulta en una disminución de su gradiente de concentración con carga negativa intracelular. Este mecanismo da lugar a hiperpolarización la cual disminuye la excitabilidad celular dando lugar a atenuación de la transmisión neuronal.

Todos los agonistas opioides tienen equivalentes analgésicas para producir el mismo efecto, estas equivalencias son difíciles de determinar debido a las características farmacológicas de cada individuo.

El tramadol es comúnmente clasificado como un analgésico atípico de acción central ya que combina efectos de agonista opioide e inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina, y se encuentra entre la lista de opioides leves en la clasificación de la OMS (1996) (6).

Estructuralmente tiene dos enantiómeros que actúan por diferentes vías para producir analgesia. Tramadol (+) y el metabolito O-desmetiltramadol (m1) son agonistas del receptor opioide mu. El tramadol (+) inhibe la recaptura de serotonina y el tramadol (-) inhibe la recaptura de norepinefrina aumentando los efectos inhibitorios a la transmisión del dolor en la médula espinal (7).

El tramadol se distribuye rápidamente en el cuerpo, con una unión a proteínas del 20%. Es metabolizado por O y N- demetilación y conjugación para formar glucuronidos y sulfatos. Su vía de eliminación es renal con una vida media de eliminación de 6 horas.

La conversión del tramadol a su metabolito M1 el cual es el principal responsable del efecto analgésico es catalizada por el citocromo P450 (CYP) 2D6 (7).

Tiene una potencia analgésica equivalente al 10% de la de la morfina.

Su perfil de efectos adversos es diferente al de los demás opioides. El riesgo de depresión respiratoria es significativamente más bajo y no deprime la respuesta ventilatoria ante la hipoxia. La depresión respiratoria significativa solo se ha descrito en pacientes con insuficiencia renal severa debido a la acumulación de su metabolito M1 que tiene alta afinidad por los receptores opioides.

Además el tramadol tiene efectos limitados en el sistema gastrointestinal, causa menos constipación y tiene menos efectos sobre el vaciamiento gástrico y la recuperación de la motilidad intestinal es mejor que con morfina. Náuseas y vómito son los efectos adversos más comúnmente observados y ocurren en rangos similares a los de otros opioides.

Es por esto que si vamos a usar tramadol no podemos dejar de administrar al paciente un antiemético, actualmente contamos con una amplia variedad de esta clase de medicamentos cada uno con diferente mecanismo de acción y efectividad. En los últimos años el uso de ondansetron; derivado del carbazol que actúa como inhibidor selectivo y competitivo de los receptores 5HT3 de serotonina ha tomado gran auge debido a los excelentes resultados que proporciona en el control de náuseas y vómito postoperatorio. No se conoce el mecanismo de acción exacto de ondansetron en el control de las náuseas y vómitos. A nivel periférico se conoce su acción inhibitoria sobre los receptores 5HT3 de las vías aferentes vágales, neuronas mientéricas y aquellos que median respuestas nociceptivas (8,9).

A nivel central bloquea los receptores 5HT3 del área postrema, núcleo del tracto solitario, amígdala entre otros.

Dentro de otras opciones de manejo de náusea y vómito postoperatorios tenemos a la dexametasona la cual a dosis de 8mg se ha visto que da buenos resultados. No se conoce exactamente el mecanismo de acción pero se ha demostrado que ejerce sus efectos en la vía de las prostaglandinas.

Sin embargo publicaciones recientes han demostrado que el tramadol y el ondansetron como ya sabemos ejercen sus efectos a nivel de los mismos receptores de serotonina específicamente del tipo 5HT3 y puede existir una disminución del efecto analgésico del tramadol al usarse en combinación con el ondansetron (10). Nosotros consideramos que si la eficacia analgésica del tramadol está dada por vías periféricas y centrales como son inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina así como por la unión a receptores de opioides entonces la analgesia del tramadol por tener otras vías de acción continua siendo un analgésico eficaz para el tratamiento del dolor agudo posoperatorio.

Después de haber hecho un breve repaso de todos los procesos fisiopatológicos que se encuentran implicados en la percepción y modulación del dolor y de las diferentes opciones para su manejo podemos ahora enfocarnos en el manejo del dolor agudo postoperatorio específicamente de pacientes a los que se les realiza resección transuretral de próstata (RTUP), para esto recordemos que la RTUP es una de las técnicas quirúrgicas más frecuentes en los varones mayores de 60 años. La cirugía, realizada a través de un cistoscopio modificado consiste en extirpar los lóbulos laterales y medio hipertrofiados de la próstata mediante un asa metálica eléctrica. La hemorragia se controla por electrocoagulación.

Se utiliza una irrigación continua para mantener la vejiga urinaria distendida y facilitar la expulsión de la sangre y del tejido prostático resecaado.

Debido a la presencia de senos venosos bastante grandes en la próstata, es inevitable la absorción de la solución de irrigación (11).

La presencia o ausencia de complicaciones en el paciente debido a la absorción de la solución irrigadora dependerá de la cantidad y del tipo de líquido absorbida.

3. JUSTIFICACION

Mucho se ha descrito en la literatura acerca del manejo del dolor agudo postoperatorio y del manejo de náusea y vómito asociado al mismo lo que nos obliga a usar una combinación de analgésicos y antieméticos para todos los pacientes postquirúrgicos, existe evidencia de muchas de estas combinaciones entre lo más actual tenemos al ondansetron antiemético altamente eficaz que es un potente y selectivo antagonista competitivo de los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina 5HT) subtipo 3 y frecuentemente usado en combinación con tramadol debido a que entre los efectos adversos del tramadol más frecuentemente observados son la náusea. El tramadol ya no es considerado un opioide puro se le han atribuido acciones centrales como lo es la inhibición de la recaptura de norepinefrina y serotonina. Como sabemos pertenece a la clasificación de opioides de potencia leve es por esto que consideramos como la opción más adecuada para el manejo de pacientes sometidos a resección transuretral de próstata ya que el dolor postoperatorio de la misma se considera como de intensidad leve a moderada, además de que el tramadol por ser un opioide atípico causa menos depresión respiratoria en comparación a los demás opioides que en la mayoría de los casos es el efecto adverso más temido ante el uso de analgésicos opioides y hablando específicamente de nuestros pacientes sometidos a resección transuretral de próstata que en su mayoría son mayores de 60 años todos los clínicos temen al manejo del dolor con opioides debido a este efecto adverso. Es por eso que como un objetivo secundario en este ensayo se valorara el grado de sedación de los pacientes mediante la escala de Ramsay, la cual consiste en dar al paciente una calificación que va del 1 al 6 en donde el 1 representa un paciente ansioso y/o agitado, 2 un paciente cooperador, orientado y tranquilo, 3 un paciente que responde al llamado, 4 un paciente dormido pero con rápida respuesta a la luz o el sonido, 5 un paciente con pobre respuesta a la luz y sonido, y por último 6 un paciente sin respuesta.

Así tenemos la combinación de tramadol-ondansetron como una de las más usadas en el control del dolor y de náusea y vómito no solamente por el servicio de anestesiología sino en diversas aéreas clínicas y ante esto es importante que recordemos que el ondansetron es un medicamento de costo elevado y recientemente se ha publicado que por el mecanismo de acción que comparte con el tramadol al actuar los dos sobre receptores de serotonina específicamente hablando sobre los del subtipo 3A puede disminuir la eficacia analgésica del mismo.

Es por esto el interés en el desarrollo de esta investigación clínica ya que si en los resultados de la misma se obtuviera que si causa una disminución de la eficacia analgésica del tramadol podríamos sustentar porque no debe usarse esta combinación y así disminuir los costos innecesarios al administrar simultáneamente estos medicamentos como es común en la práctica diaria de muchos clínicos.

4. HIPOTESIS GENERAL

Si el efecto analgésico del tramadol se da por diferentes vías la eficacia analgésica postoperatoria que se presente en los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata será igual en ambos grupos independientemente del antiemético.

Hipótesis de trabajo

Nula

La eficacia analgésica del tramadol-ondansetron es igual a la del tramadol-dexametasona en los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata.

Alterna

La eficacia analgésica de tramadol-ondansetron es diferente a la de tramadol-dexametasona en los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia analgésica del tramadol-ondansetron vs tramadol-dexametasona en los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata mediante la escala verbal numérica donde el 0 equivale a sin dolor y el 10 al peor dolor experimentado y al número de rescates analgésicos administrados mediante bomba PCA en los siguientes tiempos a las 4, 8,12 y 24 hrs del postoperatorio.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Evaluar el grado de sedación que presentan los pacientes postoperados de resección transuretral de próstata a quienes se les administra tramadol para manejo de dolor agudo postoperatorio utilizando la escala de Ramsay (tabla 2).

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Ensayo clínico experimental, aleatorio, doble ciego, prospectivo y longitudinal.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Todos los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata durante el periodo de enero 2010 a julio 2010 en el Hospital General Dr. Manuel Gea González.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de Hiperplasia Prostática Obstructiva sometidos a Resección transuretral de Próstata.

Que acepten y autoricen su participación en el estudio bajo consentimiento informado.

Clasificación de Riesgo Anestésico – Quirúrgico ASA I, II, III (ver tabla 2)

Criterios de Exclusión

Pacientes alérgicos al tramadol, dexametasona y/u ondansetron.

Incapacidad para entender el manejo de la bomba PCA.

Pacientes que se encuentran tomando antidepresivos.

Criterios de Eliminación

Pacientes a quienes se les realizó una punción advertida de la duramadre.

Pacientes a los que no se logro colocar el bloqueo subaracnoideo o este no proporciono la anestesia suficiente que requería el procedimiento quirúrgico.

Pacientes que requiera cambio de técnica quirúrgica.

Pacientes que desarrollan signos y síntomas de síndrome de absorción.

Falla de la bomba PCA.

Pacientes que en sala de recuperación requirieron de re intervención quirúrgica.

Pacientes que presenten reacciones alérgicas a la administración de tramadol, dexametasona y/u ondansetron.

Tabla 2 Clasificación del Riesgo Anestésico – Quirúrgico ASA

- ASA I: Paciente completamente sano, sin otra patología que aquella que lo lleva al procedimiento quirúrgico actual.
- ASA II: Paciente con patología sistémica compensada; tal es el caso del paciente hipertenso compensado, que toma apropiadamente su medicación antihipertensiva y sus cifras de tensión arterial se encuentran en valores aceptables.
- ASA III: Paciente con patología sistémica descompensada.
- ASA IV: Paciente con patología sistémica descompensada a tal punto que compromete seriamente su vida.
- ASA V: Paciente en muy malas condiciones generales.
- ASA VI: Paciente donador de órganos

6.4. Variables

6.4.1 Variables Independientes

-Edad: escala de intervalo (años).

-Grupo de estudio: se dividieron aleatoriamente a los pacientes en 2 grupos el grupo1 (tramadol-ondansetron) y grupo 2 (tramadol-dexametasona). La escala de medición es nominal (1 o 2).

-Riesgo Anestésico Quirúrgico según la clasificación de la ASA (ver tabla 2): escala ordinal (I-VI).

6.4.2 Variables Dependientes

-Escala verbal numérica: valoración de la intensidad del dolor en la cual el paciente le asigna a su una calificación que va del 0 como sin dolor hasta el 10 el peor dolor de su vida (ver figura 2) la escala es ordinal (0-10).

-Escala de Sedación de Ramsay: nos permite valorar el grado de sedación de los pacientes consta de 6 grados (ver tabla 3). Escala ordinal (1-6).

-Cantidad de rescates administrados: número de veces que el paciente oprimió el botón que administra una dosis adicional de tramadol en la infusión continua. Escala de intervalo (número).

-Tiempos de valoración: son los tiempos a los que se evaluaron todas las variables dependientes se dividieron en intervalos de 4 hrs desde el inicio de la infusión hasta completar 24 hrs. Escala ordinal (0, 4, 8, 12,24).

Tabla 3 Escala de sedación de Ramsay

NIVEL	DESCRIPCIÓN
1	Ansioso y/o agitado.
2	Cooperador, orientado y tranquilo.
3	Responde a la llamada.
4	Dormido, con rápida respuesta a la luz o al sonido.
5	Respuesta lenta a la luz o al sonido.
6	No hay respuesta.

6.5. Tamaño de la Muestra

Pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática obstructiva que se someterán a resección transuretral de próstata. Tomando en cuenta la cantidad de pacientes que se someten a resección transuretral de próstata anualmente en el Hospital General Dr. Manuel Gea González registrados en el departamento de bioestadística de la institución consideramos como significativo el 30% de todos los procedimientos lo cual equivale a 44 pacientes.

Formula: $146 \text{ ----- } 100\%$

$X \text{ ----- } 30\%$

X=44 pacientes

6.6. Análisis Estadístico

Se utilizó el programa Primer para realizar el análisis estadístico del estudio, los datos obtenidos se registraron en una base de datos en Excel y se les aplicó a las variables dependientes el rango, la media y desviación estándar. Para las variables nominales la prueba de Chi cuadrada y a las ordinales la prueba de Mann-Whitney.

6.7. Descripción Operativa del Estudio

De todos los pacientes con diagnóstico de hiperplasia prostática obstructiva programados para resección transuretral de próstata con valoración pre anestésica y que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados, el investigador principal le explicará la metodología del estudio y dará a firmar el consentimiento informado, así mismo explicará el funcionamiento de la bomba PCA. Si el paciente acepta participar en el estudio se le asignará de manera aleatoria un grupo dándole a cada grupo un número (1 o 2) ya que el estudio es doble ciego.

La Dra. Roxana Pérez y el Dr. Francisco Tapia colaboradores del estudio serán quienes conozcan el grupo al que pertenece cada paciente, así mismo se encargaran de premedicar a los pacientes dependiendo del grupo ya sea con ondansetron 4mg iv o con dexametasona 4mg iv 10 minutos previos al inicio de la cirugía.

Preparación de la infusión

La preparación de la infusión se realizara en una bomba PCA con 200mg de tramadol para 24 hrs + la dosis de los rescates que es un máximo de 5 de 20mg, por lo que en total se usara 300 mg de tramadol aforados en 100ml de sol. NaCl 0.9%.

Cuando el paciente llegue a la sala de quirófano se precargara con 500 ml de Sol. Hartmann antes del bloqueo.

La monitorización durante el procedimiento anestésico se mantendrá con:

- Toma de tensión arterial cada 5min
- Oximetría de pulso
- Trazo electrocardiográfico de 3 derivaciones

La premedicación consistirá en administrar:

- 1.- Midazolam a dosis de 30mcg/Kg de peso iv.
- 2.-Ranitidina 50mg iv.

La técnica anestésica utilizada será anestesia regional con un bloqueo combinado se usara un equipo de anestesia para bloqueo epidural y espinal y se administrara solamente la dosis subaracnoidea de bupivacaina 8mg y se dejara catéter peridural estéril en caso de que la cirugía se prolongue y sea necesario el uso del espacio peridural.

A los 30 minutos después de haberse administrado la dosis subaracnoidea de bupivacaina se administrara a todos los pacientes un bolo de tramadol a dosis de 1mg/Kg de peso dosis única.

Si durante la colocación del bloqueo el paciente tuviera punción advertida de la duramadre se eliminara del estudio, lo mismo que si no fuera posible la realización correcta de la técnica anestésica. Así mismo si el paciente presentase datos clínicos de síndrome de absorción será eliminado del estudio, lo mismo que si la técnica quirúrgica tuviera que cambiarse a cirugía abierta.

Al término de la cirugía cuando el cirujano coloque la sonda Foley se le administrara al paciente una segunda dosis de ondansetron de 4mg iv en caso de pertenecer al grupo experimental o dexametasona 4mg iv. Si pertenece al grupo control.

En la sala de recuperación se iniciara infusión de tramadol preparada como ya se menciono anteriormente.

Si durante la estancia del paciente en la sala de recuperación presentase complicaciones quirúrgicas que requiera de re intervención quirúrgica se eliminara del estudio.

En el momento de que el paciente se de de alta de la sala de recuperación se le retirara el catéter peridural.

El seguimiento que se dará a los pacientes se realizara mediante la evaluación de los siguientes parámetros:

- Evaluación del dolor utilizando la escala análoga numérica (tabla 2)
- Evaluación del estado de sedación del paciente utilizando la escala de Ramsay (tabla 3)
- Numero de rescates administrados

Los intervalos de tiempo en los que se valorara a los pacientes son:

- Al inicio de la infusión
- A las 4hrs de iniciada la infusión
- A las 8hrs.
- A las 12 hrs.
- A las 24 hrs.

La infusión se retirara al término de la misma.

Características de los grupos de estudio

- Grupo 1 (Tramadol–Ondansetron): los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata se premedicaran con ondansetron 4mg iv, 10 minutos antes del inicio de la cirugía. La técnica anestésica será regional con bloqueo subaracnoideo con bupivacaina pesada a dosis de 8mg. Se administrará tramadol a los 30 minutos de haber colocado el bloqueo a dosis de 1mg/Kg de peso. A todos los pacientes se les administrara midazolam a dosis de 30mcg/kg de peso y ranitidina 50mg iv. Al término de la cirugía cuando se coloque la sonda Foley se administrara una segunda dosis de ondansetron 4mg iv. En la sala de recuperación se iniciara una infusión en bomba PCA de tramadol 200mg para 24 hrs con rescates programados de de 20mg, máximo 5. Se valorara a los pacientes al inicio de la infusión, a las 4hr, 8hr, 12hr y 24hr la eficacia analgésica con la escala verbal numérica, el grado de sedación con la escala de Ramsay y al momento de retirar la infusión se cuantificara el número de rescates administrados.
- Grupo 2 (Tramadol-Dexametasona): los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata se premedicaran con dexametasona 4mg iv, 10 minutos antes del inicio de la cirugía. La técnica anestésica será regional con bloqueo subaracnoideo con bupivacaina pesada a dosis de 8mg. Se administrará tramadol a los 30 minutos de haber colocado el bloqueo a dosis de 1mg/Kg de peso.

A todos los pacientes se les administrara midazolam a dosis de 30mcg/kg de peso y ranitidina 50mg iv.

Al término de la cirugía cuando se coloque la sonda Foley se administrara una segunda dosis de dexametasona 4mg iv. En la sala de recuperación se iniciara una infusión en bomba PCA de tramadol 200mg para 24 hrs con rescates programados de de 20mg, máximo 5. Se valorara a los pacientes al inicio de la infusión, a las 4hr, 8hr, 12hr y 24hr la eficacia analgésica con la escala verbal numérica, el grado de sedación con la escala de Ramsay y al momento de retirar la infusión se cuantificara el número de rescates administrados.

De acuerdo a la escala verbal numérica la cual consiste en que los pacientes asignen una calificación al dolor que presentan la cual se da en números que van del 0 que representa sin dolor hasta el 10 que es equivalente al peor dolor que han experimentado en su vida. Se dividió a los pacientes en 3 grupos, en el grupo 1 estaban los pacientes con escalas de EVN de 0 a 3 puntos y se considero dolor leve, el grupo 2 de 4 a 7 puntos representando dolor moderado y el grupo 3 de 8 a 10 puntos como dolor severo. Los pacientes con dolor leve y moderado se consideran con un manejo analgésico eficaz y los pacientes con dolor severo la analgesia se considera ineficaz.

Así mismo cuantificamos la cantidad de rescates administrados mediante la bomba PCA de tramadol la cual infunde 200mg de tramadol para 24 hrs y un máximo de 5 rescates de 20mg del mismo cada uno. Consideramos que la infusión de base de 200mg es eficaz para el control de la analgesia postoperatoria de los pacientes sometidos a resección transuretral de próstata por lo cual si se requirieran de la utilización de rescates lo tomamos como una analgesia ineficaz.

7. RESULTADOS

Se incluyeron a 51 pacientes que fueron sometidos a resección transuretral de próstata durante el periodo de enero 2010 a julio 2010 en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de los cuales 5 fueron excluidos ya que durante el procedimiento quirúrgico fue necesario convertir a cirugía abierta y en 2 pacientes hubo disfunción de la bomba PCA por lo que se retiro. Quedando 44 pacientes los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos (grupo 1 tramadol-ondansetron y grupo 2 tramadol-dexametasona) la persona que realizo las valoraciones necesarias en el posoperatorio desconocía el grupo al que pertenencia cada paciente.

El grupo 1 tuvo un total de 22 pacientes del sexo masculino con un rango de edad de 53 a 84 años, con una media de 68.72 años y desviación estándar de 9.3, el grupo 2 tuvo un total de 22 pacientes con un rango de edad de 55 a 82 años de edad, con una media de 70.09 y desviación estándar de 8.43.

Dentro de las variables dependientes consideramos la clasificación de ASA de los pacientes solamente se incluyeron pacientes ASA I, II y III no se encontró diferencia estadística significativa entre los dos grupos con una P de 0.077 con la prueba de Mann-Whitney.

Para determinar la eficacia analgésica del tramadol durante el postoperatorio utilizamos la escala verbal numérica la cual consiste el que el paciente clasifique el grado de dolor que presenta dándole una puntuación de 0 a no tener dolor y de 10 al peor dolor experimentado en su vida. La evaluación se realizo al inicio de la infusión de tramadol y a las 4, 8, 12 y 24 hrs de postoperatorio. Los resultados obtenidos de esta valoración se clasificaron en dos grupos si el puntaje era de 0 a 7 la analgesia se considero eficaz, si la puntuación obtenida era de 8 y mas la analgesia se considero ineficaz. Así los resultados obtenidos al momento de iniciar la infusión de tramadol en la sala de recuperación después de una dosis de bolo de tramadol calculada a 1mg/kg una P de 0.494, a las 4 hrs la P de 0.068, a las 8 hrs P=0.237, a las 12 hrs P=0.643 y a las 24 hrs P=0.062. (Ver tabla 4).

Tabla 4 Resultados de EVN y rescates

	Inicio	4 hrs	8hrs	12 hrs	24 hrs
EVN	P=0.494	P=0.068	P=0.237	P=0.643	P=0.062
Cantidad de rescates	P=0.488	P=0.342	P=0.509	P=0.759	P=0.342

La segunda variable utilizada para la medición de la eficacia analgésica del tramadol en combinación con ondansetron o dexametasona fue la cantidad de rescates que cada paciente se administro mediante la utilización de una bomba de infusión controlada por el mismo considerándose como analgesia eficaz cuando el paciente no requirió de rescates durante las 24 hrs que duro el estudio y como analgesia ineficaz cuando requirió de por lo menos la administración de un rescate o más. Los tiempos de medición empleados fueron los mismos al momento de iniciar la infusión a las 4,8,12 y 24 hrs obteniéndose los siguientes resultados al inicio de la infusión P=0.488, a las 4 hrs P=0.342, a las 8hrs P=0.509, a las 12 hrs P=0.759, a las 24 hrs P=0.342 (ver tabla 4).

Como objetivo secundario valoramos el grado de sedación de los pacientes durante la administración de la infusión de 200mg de tramadol para 24 hrs mediante la escala de Ramsay que va de 1 a 6, las mediciones se llevaron a cabo al inicio de la infusión, al 4,8,12 y 24 hrs. Los resultados obtenidos fueron de al inicio P=0.566, a las 4 hrs P=0.0, a las 8 hrs P=1.0, a las 12 hrs P=0.172, y a las 24 hrs P=0.296.

8. DISCUSION

En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad de los pacientes, como sabemos la mayoría de los pacientes a quienes se les realiza resección transuretral de próstata son hombres mayores de 50 años en nuestra muestra que incluyo a 44 pacientes el rango de edad fue de 53 a 84 años con un promedio de 69.4 años y no se encontró que la edad influyera en la eficacia analgésica del tramadol en combinación con ondansetron o dexametasona. Tenemos que otro de los criterios de inclusión fue la clasificación de riesgo anestésico-quirúrgico (ASA) para lo cual se incluyeron solo los pacientes con ASA de I,II y III, dentro de los resultados la P que se obtuvo entre los dos grupos fue de 0.077 lo cual no muestra una diferencia estadísticamente significativa.

La eficacia analgésica fue valorada con la escala verbal numérica en los intervalos de tiempo desde el momento de inicio de la infusión, a las 4 hrs, 8 hrs, 12 hrs y 24 hrs del postoperatorio no encontrándose diferencias significativas entre el grupo de tramadol-ondansetron vs tramadol-dexametasona a diferencia de la publicación de De Witte y cols del 2001 titulada la eficacia analgésica del tramadol es diferente ante la administración concomitante de ondansetron ensayo clínico experimental que estudio a 40 pacientes sometidos a laminectomia los cuales dividió en 2 grupos un grupo control que recibió solución salina y el grupo de ondansetron que recibió 4mg iv del mismo 10 minutos antes del inicio de la cirugía. Todos los pacientes recibieron un bolo de tramadol a 2mg/Kg de peso al término de la cirugía y después una bomba PCA con tramadol programada con bolos de 24mg con una dosis máxima de 384mg. Se les observo durante las primeras 24 horas del postquirúrgico, el dolor fue evaluado con la escala visual análoga, el consumo de tramadol fue mayor en las primeras 4 horas en el grupo de ondansetron comparado con el grupo control. Ellos concluyeron que el ondansetron decrece la eficacia analgésica del tramadol, sin embargo es importante considerar el tipo de cirugía que se estudio ya que el dolor que se presenta después de una laminectomía se considera como severo y el tramadol que es un opioide leve no está indicado para el manejo de dolor severo, consideramos que esto influyo en los requerimientos más altos de tramadol de los pacientes durante las primeras 4 hrs del postoperatorio, además de que los pacientes llegaron a consumir hasta 900mg de tramadol en 24 hrs tomando en cuenta los rescates administrados lo cual supera las dosis máximas del mismo en 24 hrs (12).

Respecto a la cantidad de rescates administrados mediante la bomba de perfusión continua con tramadol que fue otra manera de determinar la eficacia analgésica nosotros consideramos como eficaz si el paciente no requería de rescates e ineficaz si requería de rescates, nuestros resultados no demuestran diferencias significativas en la administración de rescates entre ambos grupos.

Comparando con la publicación de Arcioni y cols del 2002 titulada “El ondansetron inhibe los efectos analgésicos del tramadol” ensayo clínico experimental aleatorizado que estudio a dos grupos de pacientes sometidos a cirugía de cuello que en el primer grupo de 30 pacientes (grupo T) recibían una infusión de tramadol con solución salina en bomba PCA y en el segundo grupo de 29 pacientes (grupo O) recibían una infusión en bomba PCA de tramadol con ondansetron, ellos midieron la cantidad de disparos de la bomba PCA requeridos en las primeras 24 horas de la analgesia así como la satisfacción de la analgesia mediante la escala análoga numérica. El grupo O requirió mayores dosis de tramadol durante las primeras 12 horas del postquirúrgico, sin embargo las evaluaciones de la escala numérica no mostraron diferencias. Ellos concluyen que la serotonina juega un papel importante en el control del dolor a través de varios receptores específicos que incluyen 5HT1A-D, 5HT2A-C, 5HT3, 5HT4. Consideramos que las mediciones de la severidad de dolor son subjetivas ya que cada paciente presenta umbral diferente al mismo y también influye el componente psicológico en cuanto a la autoadministración de rescates analgésicos ya que se presentó la situación de que a pesar de que el paciente al momento de la valoración refería escalas verbales numéricas de 4 puntos o menores lo cual se considera como dolor leve se administró rescates por el miedo a presentar dolor posteriormente es por esto que es difícil concluir que el hecho de administrarse rescates representa que la analgesia sea ineficaz, en lo cual coincidimos con Arcioni y cols. (13).

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos de estudio (tramadol-ondansetron vs tramadol-dexametasona) en cuanto a la eficacia analgésica del tramadol basándonos en los resultados de la valoración con la escala verbal numérica y la cantidad de rescates administrados mediante bomba PCA consideramos que esto se debe a que el dolor que presentan los pacientes postoperados de resección transuretral de próstata que es considerado de intensidad leve a moderado es ideal para controlarse con opioides de acción leve como lo es el tramadol, es importante tomar en cuenta que nunca se sobrepasó de la dosis máxima que es de 400mg al día y que a los pacientes no se les administró ningún otro tipo de analgésico. Como se presenta en la hipótesis a pesar de que el tramadol y el ondansetron actúan sobre el mismo tipo de receptores de serotonina los 5HT3, para el tramadol se trata de solo uno de sus mecanismos de acción y continúa siendo eficaz actuando sobre otros receptores como son los específicos para opioides y en la vía de la inhibición de recaptura de norepinefrina, es por esto que podemos combinarlo con ondansetron teniendo la confianza de que proporcionamos a nuestros pacientes una analgesia y control de las náuseas y vómito postoperatorio eficaz. Sin embargo en la publicación de Hammonds en el 2003 Aspectos de las Interacciones del Tramadol y Ondansetron nos explica que se trata de una interacción farmacodinámica en la que el metabolismo del ondansetron que se lleva a cabo por el sistema de iso - enzimas CYP2D6 también es responsable del metabolismo del tramadol y la formación de un metabolito activo encargado de la unión a los receptores de opioides mu.

Es por esto que el uso concurrente de estas drogas resulta en una reducción mutua de sus efectos; el tramadol tiene menos potencia analgésica y el ondansetron es menos efectivo para el control de las nauseas (14). Nuestro estudio únicamente utiliza mediciones clínicas para determinar la eficacia analgésica de la combinación tramadol-ondansetron, sin ninguna prueba de las propiedades farmacológicas de los medicamentos por lo cual creemos que es necesario estudios para comparar la farmacocinética y farmacodinamia de los mismos y conocer a nivel molecular las interacciones que ocurren durante la administración conjunta de estos medicamentos.

En lo referente a los efectos adversos del tramadol nuestro estudio tuvo como objetivo secundario la medición de la sedación utilizando la escala de Ramsay y los resultados obtenidos fueron no significativos para ambos grupos, coincidimos con las publicaciones de De Witte y la de Arcioni en las cuales tampoco se encontró diferencia significativa en el grado de sedación de los pacientes (12,13). Considerando que los pacientes que requirieron de rescates con tramadol la dosis total no sobrepaso los 300mg de tramadol lo que es menor a la dosis máxima recomendada en 24 hrs, y a que los pacientes estudiados tuvieron una edad promedio de 69.4 años que se consideran pacientes de la tercera edad y para los cuales a la mayoría de los médicos les preocupa manejar el dolor con opioides por el alto riesgo de sedación y depresión respiratoria, los resultados que nuestro estudio arrojó evidencia la seguridad del uso de tramadol en este tipo de pacientes.

9. CONCLUSIONES

1.- La combinación tramadol-ondasetron en el manejo del dolor agudo postoperatorio de pacientes sometidos a resección transuretral de próstata es eficaz.

2.- No se presenta sedación como efecto adverso en pacientes postoperados de resección transuretral de próstata manejados con 300mg de tramadol en 24 hrs de infusión continua.

10. PERSPECTIVAS

Consideramos que una de las limitantes de nuestro estudio fue no considerar el peso de los pacientes para la preparación de la infusión de tramadol, ya que el establecer como dosis máxima en 24 hrs 300mg de tramadol en algunos pacientes en los cuales el cálculo de su dosis para 24 hrs por kilo de peso sobrepasaba la dosis establecida y creemos que en los pacientes que presentaron dolor severo durante las valoraciones de la escala verbal numérica se pudo deber a que no estaba adecuadamente calculada la dosis de la infusión.

Como se comento en la discusión únicamente utilizamos pruebas clínicas para la valoración de la eficacia analgésica de la combinación de tramadol –ondansetron lo cual es bastante sensible, sin embargo seria de gran utilidad contar con ensayos en los que se estudien los parámetros farmacológicos de los diferentes medicamentos ya que podríamos encontrar datos significativos que nos orienten al uso confiable de dicha combinación en el manejo del dolor agudo postoperatorio.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.-A Franco. El Dolor en la Historia. Rev. Soc. Esp. Del Dolor, 1999; 6 (4) 32-45.
- 2.- Jaime Wilfredo Zerraga Piérola. Bases Fisiopatológicas del Dolor. Acta Med Per 2007; 24(2) 123-140.
- 3.- Martha Ferrandiz Mach. Fisiopatología del Dolor. Unidad de Dolor, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona 2002.
- 4.- Abdulqader A. Alhaider, Sizheng Z. Leib. Spinal 5HT₁ Receptor-mediated Antinociception: Possible Release of GABA. The Journal of Neuroscience 1991; 7 I(7): 1881-1888.
- 5.- Michael a. E. Ramsay, Md. Acute Postoperative Pain Management. BUMC Proceedings 2000;13: 244–247.
- 6.- Stefan Grond, Armin Sablotzki. Clinical Pharmacology of Tramadol. Clinical Pharmacokinetics, 2004; 43(13):879-923.
- 7.- Omer Yanarates, Ahmet Dogrul, Vedat Yildirim. Spinal 5 HT₁ Receptors Play an Important Role in the Antinociceptive and Antihyperalgesic Effects of Tramadol and Its Metabolite, O-Desmethyltramadol, via Activation of Descending Serotonergic Pathways. Anesthesiology 2010; (112):696–710.
- 8.- Tong J. Gan. Selective Serotonin 5-HT₃ Receptor Antagonists for Postoperative Nausea and Vomiting: Are They All the Same? CNS Drugs, 2005; 19 (3): 225-238.
- 9.- Susan Goodin, Regina Cunningham. 5-HT₃-Receptor Antagonists for the Treatment of Nausea and Vomiting: A Reappraisal of Their Side-Effect Profile. The Oncologist 2002;7:424-436.
- 10.- James Giordano, and Thomas Schulte. Serotonin 5-HT₃ Receptor Mediation of Pain and Antinociception: Implications for Clinical Therapeutics. Pain Physician. 2004; 7:141-147.
- 11.- Dr. A. Villalonga. Anestesia en la Cirugía del Aparato Urogenital. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta.

12. - Jan L. De Witte, Bart Schoenmaekers, Daniel and Thierry Deloof. The Analgesic Efficacy of Tramadol is Impaired by Concurrent Administration of Ondansetron. *Anesth Analg* 2001; 92:1319 – 1321.

13.- Roberto Arcioni, Marco della Rocca, Sarah Romano et al. Ondansetron Inhibits the Analgesic Effects of Tramadol: A Possible 5-HT₃ Spinal Receptor Involvement in Acute Pain in Humans. *Anesth Analg* 2002; 94:1553–1557.

14.- B. Hammonds et al. Aspects of tramadol and ondansetron interactions. *Acute Pain* 2003; 5(1): 1.

12. ANEXOS

Anexo 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha:

IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

Nombre del paciente: _____

Número de expediente: _____

Edad: _____

Diagnóstico pre- quirúrgico: _____

Riesgo Quirúrgico - Anestésico ASA: _____

Cirugía realizada: _____

TECNICA ANESTESICA

Anestesia regional: Bloqueo Combinado con dosis subaracnoidea

(Anote si lo uso y las dosis)

Bupivacaina pesada 8mg sa _____

Midazolam 30mcg/Kg iv _____

Ranitidina 50mg iv du _____

Complicaciones de la técnica anestésica: _____

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Marque el grupo al que pertenece el paciente Grupo 1 () Grupo 2 ()

Tramadol 1mg/Kg iv 30 minutos posterior a la colocación del bloqueo subaracnoideo

Infusión:

En bomba PCA 200mg de tramadol aforados en 100 ml de NaCl 0.9% para 24 hrs, con rescates programados de 20mg con un máximo de 5 disparos. Total 300mg de tramadol.

SEGUIMIENTO

Tiempo	Al inicio de la infusión	A las 4 hrs	A las 8 hrs	A las 12 hrs	A las 24 hrs
EVN					
RAMSAY					
Número de rescates					

Si el paciente fue eliminado del estudio anote la causa: _____

Anexo 2

Dirección de Investigación, Subdirección de Investigación Biomédica, División de Investigación Clínica.
Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Se me ha explicado que en este Hospital se está llevando a cabo un protocolo para valorar dos medicamentos que sirven para contrarlar las nauseas (Ondansetron y Dexametasona) y que son administrados con el mismo analgésico (Tramadol) estas combinaciones son de uso habitual para los pacientes que van a ser sometidos a cirugía y que el objetivo de este estudio es observar si son igual de eficaces. Por lo cual se me está invitando a participar dado que yo seré sometido a cirugía y esta valoración se realizara después de la operación por medio de preguntas acerca del dolor y mis síntomas durante las siguientes 24 hrs después de la operación.

Se me explico que la combinación de medicamentos que se me aplique será seleccionado por un sorteo, que el medicamento para las nauseas se me administrara 10 minutos antes de la cirugía y una segunda dosis al finalizar. El analgésico (tramadol) la primera dosis al finalizar la cirugía y después de la cirugía se me colocara un dispositivo que me estará administrando continuamente el analgésico durante 24 horas en las cuales se me estarán haciendo las preguntas.

Me ha quedado claro que si decido o no participar en este estudio, el manejo que se me dará después de la operación será el mismo con los mismos medicamentos, la única diferencia será que no se me realizarán las preguntas correspondientes a este proyecto. También me han explicado que el participar condonara o no incrementara ningún costo de mi cirugía ya que el uso de estos medicamentos está incluido en el costo de la misma.

El beneficio de realizar este proyecto será para futuros pacientes que sean sometidos a cirugía y se les aplique la combinación de los medicamentos más adecuados.

También se me aclaro que con cualquiera de los medicamentos que se me van a administrar para el control del dolor y las nauseas puede presentar reacción alérgica, de ser así el médico tratante resolverá aplicando lo necesario y esto queda dentro del tratamiento habitual que no forma parte del proyecto.

Se me aclaró que puedo decidir no participar en este estudio a pesar de haber dado mi consentimiento al momento de las preguntas sin que ello afecte la atención por parte del médico o del hospital.

Autorizó la publicación de los resultados del estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Eficacia analgésica postoperatoria de Tramadol-Ondansetron vs Tramadol-Dexametasona en pacientes sometidos a Resección Transuretral de Próstata.

Nombre y firma del paciente o responsable legal _____

Nombre, y firma del testigo 1 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre, y firma del testigo 2 _____

Dirección _____

Relación que guarda con el paciente _____

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Dra. María Liliانا Manzano Acevedo

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Octavio Sierra Martínez, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000-3050.