

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL REGIONAL "GRAL. IGNACIO ZARAGOZA"

I.S.S.S.T.E.

"TRAMADOL Y NALBUFINA PARA ANALGESIA POST-  
OPERATORIA INTRAVENOSA: ESTUDIO COMPARA -  
TIVO"

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
MEDICO ANESTESIOLOGO  
PRESENTA:  
DRA: SILVIA CRUZ LOPEZ

ASESORES:

DR. CIPRIANO ALAMILLA RAMIREZ

DR. JOSE LUIS UGALDE NAVARRO

TESIS CON  
FALLA EN LA CALIFICACION

11202  
16  
20j.  
1172



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 está 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.

## I N D I C E

Introducción . . . . .	1
Justificación . . . . .	4
Objetivos . . . . .	7
Marco Histórico . . . . .	8
Marco Teórico . . . . .	10
Generalidades	
Morfínicos . . . . .	18
Nalbufina . . . . .	23
Tramadol . . . . .	26
Diseño experimental	
Material y métodos . . . . .	34
Resultados . . . . .	38
Gráficas . . . . .	42
Conclusiones . . . . .	56
Bibliografía . . . . .	58

## I N T R O D U C C I O N

El enigma que rodea al dolor se remonta a los tiempos de la antigüedad, cuando el hombre apareció en la -- Tierra, desde la concepción, nacimiento, desarrollo, madurez, vejez y muerte tiene presente este síntoma, que -- ha sido un enemigo a vencer con pocimas mágicas, conjuros, hechizos y hierbas, que en el pasado eran las únicas armas disponibles.

Referirse al dolor cuando no se tiene un trato constante o diario en este campo resulta difícil, pero lo es más cuando todos los días se enfrenta uno a pacientes -- que cursan con enfermedades acompañadas de diferentes -- síntomas y, además, con dolor.

En el tratamiento de éste se requiere precisión para buscar la causa que produce o desencadena el dolor. Lo principal es hacer un diagnóstico oportuno y no combatirlo en forma empírica. (1).

Dependiendo de la sensación dolorosa inicial, del -- estado psicológico actual del paciente y de su experiencia pasada, el dolor es percibido tanto como un evento --

neurofisiológico como psicológico.

Debido al número de factores que pueden influir en la experiencia dolorosa específica, el dolor siempre es un fenómeno altamente subjetivo. Los impulsos del dolor no son procesados en un centro que pueda ser localizado con precisión, sino más bien a diferentes niveles del sistema nervioso central (2).

Está reconocido que el dolor agudo y el crónico -- suelen ser producidos por mecanismos distintos. Se acepta que el dolor agudo es consecuencia del fenómeno de la nocicepción, y que el dolor crónico, aún siendo la nocicepción el elemento iniciador más frecuente, los factores psicológicos se hacen progresivamente más importantes conforme el dolor se hace crónico; así, el dolor, que comienza solo como elemento nociceptivo, se hace persistente como resultado de la intervención de factores psicológicos y del comportamiento (3).

El dolor postoperatorio forma parte del llamado dolor agudo, éste va a estar constituido por una serie de -- experiencias emocionales y perceptuales displacenteras -- asociadas a respuestas reflejas autónomas y psicológicas, así como a reacciones que involucran a la conducta; el do

lor y las respuestas asociadas están provocadas por un estímulo que daña a los tejidos. Con lo dicho anteriormente se deduce que el dolor postoperatorio puede ser deletéreo para el organismo si no se ejerce un control adecuado, ya que no sólo es una sensación desagradable para el paciente, sino que puede despertar respuestas reflejas autónomas y psicológicas, aumentando la morbilidad postoperatoria (4).

## J U S T I F I C A C I O N

En la actualidad el manejo del dolor postoperatorio es un asunto que no se ha resuelto del todo.

Dado los avances en las investigaciones para el control del dolor postoperatorio, en algunos centros quirúrgicos, se han creado servicios específicos para la atención de éste. (5)

Teniendo como objetivos:

- Prevenir complicaciones debidas al dolor.
- Mejorar la analgesia en el postoperatorio.
- Aplicar métodos analgésicos de acuerdo al paciente y al tipo de intervención quirúrgica que se realizó.

Este servicio se apoya en el anestesiólogo, ya que conoce la farmacología de diversos analgésicos, los efectos mediatos e inmediatos de drogas administradas en el transo peratbrrio, las vías del dolor, la forma de interrumpirlas y las diversas técnicas para la aplicación de analgésicos, por otro lado, el anestesiólogo es el médico que más tiempo pasa en el quirófano y en el área de recuperación (6, - 7).

Existen una gran variedad de métodos y técnicas para disminuir y suprimir el dolor postoperatorio encaminados a la modificación de los mecanismos fisiológicos y psicológicos que se encargan de la percepción del dolor.

Las técnicas que existen para controlar el dolor postoperatorio se pueden dividir en dos grandes grupos: no farmacológicos y farmacológicos.

El objetivo común de todas ellas es bloquear la percepción de los estímulos nociceptivos, lo cual se puede hacer a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico (6).

Obviamente, si los fármacos parenterales se usan para obtener sus efectos analgésicos, se debe obtener una concentración plasmática adecuada de la droga para equilibrarse con los receptores y producir analgesia. Los estudios demuestran que la concentración sanguínea de los medicamentos después de su administración intramuscular es totalmente impredecible, lo cual produce una calidad de analgesia muy variable. Con la técnica intravenosa se evitan algunas de las barreras responsables de una absorción irregular, es más fácil calcular las dosis y el efecto analgésico se obtendrá más fácilmente.



Una extensión de esta idea, es la infusión intravenosa predeterminada o continua de narcóticos basados en un esquema de dosis que puede calcularse de acuerdo a principios farmacocinéticos.

Una reciente innovación y extensión de los mismos principios que gobiernan la administración intravenosa de narcóticos para analgesia, es el uso de dispositivos mecánicos que permiten al paciente autoadministrarse una dosis predeterminada.

Las técnicas alternativas para la administración de analgésicos son:

1. Procedimientos de anestesia regional (infiltración, bloqueo de nervios intercostales, administración peridural e intratecal de anestésicos y analgésicos narcóticos).
2. Estimulación eléctrica transcutánea y crioanalgesia.

La idea es que se haga un análisis integral del paciente en base al tipo de intervención que se va a realizar, de esta manera se escogerá el mejor método analgésico para controlar el dolor postoperatorio en ese paciente específico (7).

## O B J E T I V O S

1. Determinar el tiempo de inicio de acción (latencia) desde el momento de la administración parenteral de clorhidrato de tramadol o de clorhidrato de nalbufina hasta el momento de aparición de analgesia.
2. Evaluar efectos significativos sobre los parámetros cardiovasculares o respiratorios después de la administración parenteral del clorhidrato de tramadol o clorhidrato de nalbufina.
3. Evaluar la duración de la analgesia del clorhidrato de tramadol en el alivio del dolor postoperatorio en comparación con el clorhidrato de nalbufina.
4. Obtener experiencia clínica para el control del dolor postoperatorio con la administración parenteral del clorhidrato de tramadol.
5. Determinar en ambos grupos opioides cual presenta menor incidencia de efectos colaterales.

## M A R C O    H I S T O R I C O

Las primeras referencias del opio se encontraron en los escritos de Teofrasto, en el siglo III antes de Cristo, pero es verosímil que los Sumerios conocieran ya sus propiedades. (9)

Introducido en el Oriente por mercaderes árabes, se utilizó principalmente en el tratamiento de la disentería.

A mediados del siglo XVI, su uso se expandió en Europa y Sydenham escribió en 1680:

"Entre los remedios que Dios ha dado al hombre para aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universalmente eficaz como el opio".

En efecto, el opio contiene más de veinte alcaloides distintos y tuvo que esperar hasta 1806 para que Serturmer realizara la extracción de una sustancia pura llamada morfina, del nombre de morfeo, el dios de los sueños. (28,29)

Este descubrimiento fue rápidamente seguido de otros (codeína en 1832), papaverina en 1848), y la utilización de productos puros se expandió en el mundo médico.

A principios del siglo XX, los Estados Unidos se con

frontaron con el problema de la toxicomanía debido a - la invención de la jeringa hipodérmica, de la introducción del opio por los inmigrantes chinos y del uso terapéutico de la morfina en las heridas de la guerra civil.

Es así que la investigación estuvo estimulada por la necesidad de conocer analgésicos privados de fenómenos de acostumbamiento. (9)

Un primer paso fue superado por el descubrimiento de la nalorfina.

Utilizada en 1951 por Eckenhoff como antídoto de la morfina, su acción analgésica fue puesta en evidencia en 1954 por Lasagna y Beecher.

Entretanto, la nalorfina reveló una utilización difícil debido a sus efectos secundarios y la investigación se orientó hacia el desarrollo de sustancias puramente antagonistas o de acción mixta.

Enlazado al descubrimiento de los receptores, estos productos han revolucionado nuestra manera de concebir la acción de los opiáceos. (29)

## M A R C O    T E O R I C O

El dolor se ha definido como una experiencia subjetiva, desagradable que se asocia en forma primaria al daño físico.

El dolor puede clasificarse de acuerdo a su etiología o por su tiempo de evolución. (5)

### Clasificación etiológica.

- Dolor periférico.
  - a) Dolor superficial.
    - 1. Dolor cutáneo.
  - b) Dolor profundo.
    - 1. Somático.
    - 2. Visceral.
  - c) Dolor referido.
- Dolor central.
- Dolor psicógeno.

### Clasificación por su tiempo de evolución.

- Dolor agudo.
- Dolor crónico.

El dolor en el período postoperatorio no tiene nin !

guna función útil y si no es aliviado, produce reacciones fisiológicas y psicológicas anormales que frecuentemente causan complicaciones. Estas respuestas autónomas pueden clasificarse en segmentarias, suprasegmentarias y corticales. (5, 6 )

Respuestas segmentarias. Son respuestas reflejas que generalmente provocan los estímulos nociceptivos y son . aumento de la tensión del músculo esquelético, aumento del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca y del trabajo - cardíaco, por lo tanto aumenta el consumo de  $O_2$  miocárdico, se presenta una vasoconstricción segmentaria que puede disminuir la función urinaria y el tono gastrointestinal.

Respuestas suprasegmentarias. Estas respuestas resultan de la estimulación de centros medulares respiratorios y cardiovasculares mediados por estímulos nociceptivos - también involucrándose centros autónomos del hipotálamo - estructuras límbicas y funciones neuroendócrinas, estando caracterizadas por: hiperventilación, aumento del tono simpático, de la secreción de catecolaminas, de cortisol, ACTH, glucagón y otras hormonas catabólicas. (23 , 29 )

Las respuestas metabólicas incluyen aumentos en el ni-

vel de glucosa plasmática, AMP cíclico, ácidos grasos libres, lactatos y cetonas, así como un incremento generalizado del metabolismo basal.

Respuestas corticales. Estas respuestas no solo incluyen la percepción del dolor como una sensación desagradable, sino también incluyen la iniciación de mecanismos dinámicos como ansiedad, aprensión y miedo. Si no hay un buen control del dolor postoperatorio, los pacientes pueden presentar lo siguiente.

a) Aumento del tono muscular esquelético que ocasiona disminución de la distensibilidad torácica, de la capacidad inspiratoria, de la capacidad vital y de la capacidad residual funcional, favoreciendo de esta manera la aparición de hipoxemia, atelectasias y retención de  $CO_2$ .

b) Disminución de la actividad gastrointestinal pudiendo aparecer íleo y por lo tanto la distensión abdominal que disminuye los movimientos diafragmáticos, favoreciendo la aparición de atelectasias.

c) Disminución de la función urinaria que puede promover la retención de líquidos.

d) Alteraciones endócrino metabólicas que llevan a un aumento del metabolismo basal, del consumo generalizado de

O<sub>2</sub> y un balance nitrogenado negativo.

e) Por último, el dolor agudo no tratado puede favorecer la aparición de algunos trastornos de la coagulación.

Dentro de la fisiología del dolor postoperatorio los cambios bioquímicos locales producen liberación de sustancias químicas y de esta manera se induce al dolor. estas sustancias incluyen iones potasio, hidrogeniones, ácido láctico, acetilcolina, histamina, 5 -hidroxitriptamina, prostaglandinas, bradiquininas, sustancia P. y otro tipo de proteínas, de tal manera que provocan una respuesta nociceptiva y consecuentemente contribuyen a las respuestas segmentarias, suprasedimentarias y corticales. (3 , 5)

Otras sustancias químicas que juegan un papel importante dentro de la percepción del dolor son los neuropéptidos y las monoaminas, otros péptidos importantes son la colecistoquinina, la angiotensina II y los péptidos vasoactivos intestinales. Péptidos con actividad analgésica incluyen a la somatostatina, la calcitonina y algunas endorfinas en estas últimas hay varias familias de péptidos opioides - que en algunas partes del organismo tienen acciones diferentes a las de los narcóticos. Las endorfinas y sus receptores



se encuentran en varias partes del SNC (cuernos dorsales, sustancia gris periacueductal, rafe y estructuras límbicas). (16 , 17)

Las monoaminas incluyen aminoácidos como la glicina o sus derivados producidos por reacciones enzimáticas (catecolaminas de la tirosina o serotonina del triptófano).

El dolor es captado por terminaciones nerviosas que tienen el nombre de nociceptores, a los nociceptores se les puede dividir en dos tipos: los mecanoreceptores y los nociceptores polimodales. (13)

La unión de varios axones de los nociceptivos forman las vías aferentes del dolor, estas vías aferentes pueden ser somáticas o viscerales según su origen. las vías aferentes somáticas conducen el dolor a través de dos tipos de fibras. las A delta que son mielinizadas, de rápida conducción y que transmiten el dolor de tipo primario, dolor agudo, punzante, localizado y de rápida instalación, las fibras C que no estan mielinizadas o poco mielinizadas, son de lenta conducción y transmiten el dolor de tipo secundario, dolor "pesado", "sordo" y poco localizado. Las fibras aferentes viscerales son también fibras A delta o C, llegan a la médula espinal a través de nervios simpáticos, parasimpáticos y espláncnicos.

Las aferentes entran a la médula espinal por los cuernos dorsales en donde hacen sinápsis con diversos núcleos medulares que están localizados en algunas de las láminas de Rexed. En las láminas I, II y III se encuentran neuronas que responden solo al dolor fino, en la lámina V se encuentran núcleos neurales que responden a estímulos mecánicos, químicos, térmicos, etc. (16)

Las neuronas de los centros medulares pueden ser inhibidas por pequeñas interneuronas que modulan su transmisión futura, por lo que no todos los estímulos pasan a niveles superiores. Si los estímulos nociceptivos llegan al tallo cerebral, provocan respuestas reflejas suprasegmentarias, pero también pueden activar sistemas moduladores descendentes supraespinales, si los estímulos llegan al cerebro, despiertan mecanismos dinámicos que tienen que ver con la percepción del dolor, provocando ansiedad, aprensión, sufrimiento y cierto tipo de conducta. (3, 9)

Si los estímulos pasan a través de estos sistemas moduladores segmentarios, van a las vías ascendentes medulares, estas vías pueden clasificarse en dos tipos. las oligosinápticas y las polisinápticas.

El tracto oligonináptico se conecta con el núcleo - postero ventral del tálamo y posteriormente pasa a la corteza postcentral, ramas de este tracto se conectan con núcleos reticulares en el tallo cerebral. El tracto polisináptico continúa rostralmente hasta conectarse con el núcleo medial e intralaminar del tálamo en donde presenta una radiación difusa hacia la corteza, el sistema límbico y ganglios basales. ( 9 )

Por lo tanto, se puede decir que si un paciente no tiene un buen control del dolor postoperatorio, puede perpetuar un estado de tensión que estimula la producción de las llamadas hormonas del "stress", estas hormonas inducen un estado endócrino metabólico caracterizado por un aumento de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina, hiperglicemia, lipólisis y aumento del catabolismo protéico, así mismo, aparece una elevación de la hormona del crecimiento, la vasopresina y de las betaendorfinas. por otro lado se presenta una alteración de la respuesta inmune con una reducción en el número y la función de los linfocitos y de los granulocitos. ( 9 , 10 )

Métodos para la evaluación clínica del dolor. Para tener una idea aproximada de la cantidad de dolor que tiene un paciente, se han descrito diversos métodos clínicos en los que se necesita la colaboración tanto del paciente como - la del médico. (5, 12)

- Métodos subjetivos.

- a. Escala visual análoga.
- b. Escala descriptiva simple.
- c. Medidor luminoso del dolor.
- d. Regla para medir el dolor.
- e. Cuestionario de Mc Gill para dolor.

- Métodos objetivos.

- a. Métodos electrofisiológicos.
- b. Métodos bioquímicos.
- c. Métodos respiratorios.

Existen una gran variedad de métodos y técnicas para disminuir el dolor postoperatorio, estas técnicas deben ser conocidas por todo el personal médico y paramédico que está en contacto con pacientes que sufren dolor postoperatorio.

Tratamiento no farmacológico. Estimulación Eléctrica Transcutánea, crioanalgesia, acupuntura, técnicas psicológicas, métodos cognitivos, modelos sociales, hipnosis, re-

troalimentación etc.

Tratamiento farmacológico. Narcóticos por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, transdérmica, oral, -- sublingual, nasal, rectal, epidural e intratecal. No narcóticos como la analgesia inhalada, analgesia intravenosa no narcótica, alcohol etílico, anestésicos locales, ketamina, inhibidores de la prostaglandinas. agentes ácidos, bloqueos neurales de la extremidad superior e inferior, - bloqueo intercostal, paravertebral, de la región inguinal, bloqueo del pene. analgesia interpleural continua, analgesia por bloqueo cervical etc. ( 5 , 12)

Haciendo notar que en la actualidad dada la gran diversidad de métodos analgésicos, debe de dejar de manejarse el dolor postoperatorio en forma empírica.

### M O R F I N I C O S

A este tipo de fármacos se les conoce también como - narcóticos u opiáceos. Son derivados del opio, las propiedades analgésicas y euforizantes del opio se conocen desde hace más de 5 000 años. Los narcóticos se pueden utilizar como agentes anestésicos o analgésicos para muchos tipos - de dolor, en el dolor postoperatorio ocupan un papel importante. Actúan principalmente a nivel del SNC.

Sus efectos son muy diversos e incluyen analgesia, somnolencia, alteración del estado de ánimo y depresión ventilatoria. Su mecanismo de acción es de actuar como agonistas, interactuando con los sitios específicos localizados en encéfalo, médula espinal y otros tejidos, teniendo una distribución amplia en todo el sistema nervioso central.

La analgesia que se produce es muy selectiva y se debe a su acción en el sistema nervioso central, involucra varios sistemas de neurotransmisores, la presencia de receptores en la sustancia gelatinosa de la médula espinal y el núcleo del nervio trigémino en el tallo encefálico. Los morfínicos alteran la liberación central de neurotransmisores de los sistemas aferentes sensibles a estímulos nociceptivos. (6, 28, 29)

Sus acciones sobre la reacción subjetiva al dolor - son principalmente:

- a) Elevación del umbral del dolor espontáneo o provocado.
- b) Disminución del dolor en razón directa de la intensidad de dicho dolor.
- c) Acción directa en episodios continuos que en episodios intermitentes.
- d) Escaso poder analgésico en dolores laminares o subliminales.

- e) Resultado muy variable con el dolor de orígenes diferentes; profundo, superficial y visceral.

En la práctica clínica se observa que la acción de estos analgésicos es potente, constante, interactivo, sobre prácticamente todo tipo de dolor. (6)

### C L A S I F I C A C I O N

1. NATURALES. Se obtienen de la planta de la amopla conocida como papaver somniferum.

- a) Fenantrenos.  
- morfina  
- codeína  
- pantopon
- b) Derivados de las bencilisoquinoleínas.  
- papaverina  
- tebaína

2. SEMISINTETICOS. Derivados de la morfina.

- a) Heroína.
- b) Dehidromorfina.
- c) Derivados de la tebaína  
- Etorfina  
- Oximorfona  
- Oxycodona

3. SINTETICOS.

a) Serie de morfínanos.

- Levorfanol
- Dextrometorfán.

b) Serie de la fenilpiperidina.

- Meperidina.
- Alfaprodina
- Anileridina.
- Iminodina.
- Fenoperidina
- fentanil
- sufentanil
- alfentanil
- lofentanil
- TRAMADOL

c) Serie del difenilheptano

- metadona
- isometadona
- dextromorsida
- dipipanona
- fenadoxona

d) Serie del benzomorfanó.

- fenazocina
- pentazocina
- ciclazocina



RECEPTORES OPIACEOS \*

RECEPTOR	EFEECTO	AGONISTA ENDOGENO	AGONISTA EXOGENO
Mu 1 Mu 2	Analgesia Euforia Dep. Resp. Miosis Bradycardia Dependencia fisiologica	Met-enkefalina.	Morfina Denzoina Fenilpiperidina.
Delta	Analgesia	Leu-enkefalina.	D-ala-2-Dl leu-5-enkefalina.
Kappa	Analgesia Sedación Dep. Resp. Miosis	Diworfiha	Etilketociclasocina. Nalbufina Butorfanol Pentazocina.
Sigma 1 y 2	Alucinaciones Disforia Taquicardia Taquipnea Hipertonía Excitación	No identificados	Fenilciclidina. Ketamina
Epsilón	Analgesia	B-endorfina	No identificados.

## N A L B U F I N A

Este analgésico es un derivado N- sustituido del agonista oximorfona y del antagonista naloxona.

Es aparentemente un agonista kappa y epsilon. Es un antagonista mu de potencia moderada. Los efectos agonistas de la nalbufina son antagonizados por la naloxona, pero no por la nalorfina.

La nalbufina se absorbe bien después de su administración oral, intramuscular y subcutánea, la dosis oral es 4-5 veces superior a la intramuscular (posiblemente como consecuencia del metabolismo en el primer paso). Las concentraciones plasmáticas máximas después de la inyección intramuscular de 10 mg. se alcanzan a los 30 minutos; su vida media de eliminación es de 5.1 horas. El efecto analgésico máximo se presenta a los 45-60 minutos, y tiene una duración ligeramente superior a la de la morfina. Las vías metabólicas de la nalbufina no se han determinado con exactitud en el hombre, pero solo muy pequeñas cantidades del producto original son secretadas por la orina. El fármaco es conjugado y N-desalquilado habiéndose aislado en la orina humana un metabolito 6-ceto. (3)

Como analgésico y depresor respiratorio, la nalbufina

intramuscular ha demostrado ser casi equipotente a la morfina (entre 0.8 y 1.1 veces ésta en términos de analgesia total) en estudios sobre dolor postoperatorio. Las dosis para el dolor agudo en un individuo no tolerante podría situarse entre 10 y 20 mg. por vía intramuscular o subcutánea.

La analgesia y la depresión respiratorias parecen ser limitadas con este agente. La depresión respiratoria alcanza su máximo después de 30 mg./70 kg., y ya no aumenta. La nalbufina intravenosa tiene un efecto máximo en las respuestas al CO<sub>2</sub> y la reducción del dolor a la isquemia experimental después de 0.15 mg/kg del fármaco. La nalbufina tiene muy poca capacidad para reducir la concentración alveolar mínima de enflurano en perros. (3, 6)

El efecto colateral fundamental es la sedación, puede aparecer euforia y reacciones psicotomiméticas en dosis -- muy altas (hasta 72 mg) los individuos se sienten embriagados más que eufóricos y algunos presentan reacciones psicotomiméticas, esto en pacientes voluntarios postadictos.

No parece que la nalbufina aumente la presión arterial pulmonar ni produzca cambios que incrementen la demanda de oxígeno del miocardio. Tampoco las grandes dosis administradas a pacientes con patología coronaria ocasionan cambios -

apreciables en la frecuencia cardíaca, el índice cardíaco, las presiones arteriales sistólica y de la arteria pulmonar o cualquiera de las variables que se derivan. (22)

Algunos pacientes experimentan sudoración, vértigo, cefaleas y sequedad de boca. La incidencia de náuseas y vómitos es del orden del 5%. Los efectos sobre el músculo liso del intestino, árbol biliar y vejiga urinaria no han sido descritos, pero, probablemente, son menos marcados que los de los agonistas puros. (6, 21)

La nalbufina no sólo no mantiene la adicción a la morfina o heroína, sino que precipita el síndrome de abstinencia, por lo tanto debe ser empleada con cautela en pacientes que han estado tratados con agonistas puros. La administración continuada puede provocar tolerancia y dependencia física. (9, 12)

## C L O R H I D R A T O   D E   T R A M A D O L

- El clorhidrato de tramadol es un agonista opiáceo.
- Su principio activo es: Clorhidrato de Tramadol.
- Fórmula desarrollada: Clorhidrato de (+) - trans-2-(dimetilaminoetilo) -1- (metoxifenilo) - ciclohexanol.
- Fórmula molecular:  $C_{15} H_{25} O_2 N.HCl$ .
- Descripción: Es un polvo blanco, amargo, cristalino e inodoro, fácilmente soluble en agua, lo que significa que es susceptible de aplicarse por cualquier vía, compatible con los elementos orgánicos, no requiere de aditivos o de componentes adicionales para su aplicación.
- Absorción: Después de la administración oral, el tramadol es absorbido rápido y casi por completo (por lo menos 90%). Las concentraciones séricas máximas se alcanzan unas dos horas después de la administración - por vía oral.
- Biodisponibilidad: La biodisponibilidad absoluta del tramadol oral es cerca del 65% y se compara favorablemente con la de otros analgésicos. Es probable que la diferencia entre el tramadol absorbido y el disponible no metabolizado se deba al efecto ligero de primer paso. (9, 10)

- Biodisponibilidad: Lo que significa que tiene altas - probabilidades de localizarse en el sitio donde se re quiere su acción para bloquear el estímulo doloroso.
- Metabolismo: El fármaco se metaboliza en su totalidad a nivel hepático. En los humanos y animales, el trama dol es metabolizado principalmente por desmetilación O- y N- y conjugación subsiguiente. En contraste con los animales, en los humanos se elimina mucho más trama dol en la orina. Aparte del metabolito o-desmetil-trama dol (M1), todos los demás metabolitos son farma cológicamente inactivos. (10,11)
- Vida media biológica: Su vida media es de seis horas. En pacientes con dolor de mod rade a intenso se obtie ne efecto analgésico que puede variar desde cuatro has ta: ocho horas. El efecto analgésico promedio, por tan to está en un límite de seis horas. Si se administra - por vía intravenosa o parenteral, la tasa media de dis tribución del fármaco es de  $.73\% \pm .63$  horas. La tasa media biológica es de  $6 \pm 0.3$  horas. La unión a proteí nas plasmáticas es muy baja (4%), esto hace que el -- fármaco esté disponible en mayor cantidad que otros com puestos que tienen una afinidad mucho mayor a proteínas.
- Eliminación: El 80% d l trama dol se elimina por vía re nal. Se han encontrado cantidades en la leche materna. Se excretó  $35 \pm 67$  ug en la leche durante un período -

- de 16 horas después de la administración IV de tramadol. La cantidad de MI fue solo un 25% de la cantidad de tramadol ( $21 \pm 13$  ug). La excreción en la leche fue dependiente de la concentración sérica y la cantidad de leche. Significatividad clínica: un lactente puede captar con la leche cerca de 0.01% de la dosis de tramadol administrada a la madre. Las dosis de 33 a 20 ug (peso de 3-5 Kg) que resultan en el niño son 33 a 50 veces por debajo de la dosis terapéutica para adultos (1mg/Kg). Bajo estas circunstancias es improbable que hayan efectos farmacológicos o un daño al organismo del niño. (20,27)
- Efectos sobre el sistema cardiorrespiratorio. El tramadol no afecta la fisiología respiratoria en individuos concientes. Varios estudios han demostrado que no tiene un efecto significativo sobre la frecuencia respiratoria, el volumen de ventilación pulmonar, el volumen minuto, el  $CO_2$  ventilatorio o la presión de la oclusión bucal. Con dosis terapéuticas hay un ligero aumento de la tensión arterial y frecuencia cardíaca. Varios estudios han demostrado que los efectos sobre la circulación mayor y menor y el corazón son leves y de significado poco considerable, a tal punto que no hay contraindicación respecto a su uso en enfermedades coronarias dolorosas, padecimientos respiratorios que cursan con dolor y durante el manejo anestésico en pacientes en cirugía. (15, 23, 25)

- El tramadol tiene un efecto antitusivo dosis dependiente que es aproximadamente comparable a la codeína en la administración parenteral. En aplicación oral el efecto es casi cinco veces mayor que el de la codeína.
- Para inhibir la secreción (efecto antidiarreico) hacen falta dosis mucho más elevadas que las necesarias para inhibir la motilidad intestinal. Esto explica la ausencia de estreñimiento en humanos. (23)
- No tiene propiedades antipiréticas ni antiinflamatorias.
- No activa enzimas hepáticas. (14, 23)
- La administración oral, rectal, y parenteral durante semanas y meses en dosis aproximadas o superiores a la posología terapéutica diaria no dió ninguna indicación de efectos tóxicos. (24)
- Sobredosis e intoxicación: Los síntomas de intoxicación son en su mayor parte independientes de la especie y forma de administración, e incluyen:
  - inquietud
  - ataxia
  - actividad espontánea reducida en una etapa más avanzada.



- salivación.
- vómito (perro).
- midriasis.
- exoftalmía.
- temblor.
- calambres.
- postración.
- cianosis leve.
- disnea.

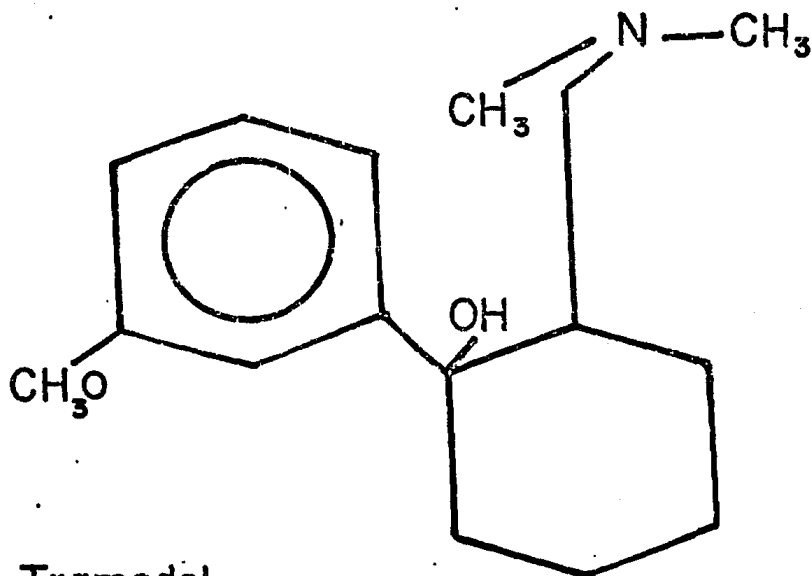
- Potencial de dependencia y desarrollo de tolerancia:  
Los experimentos con animales han mostrado que el desarrollo de tolerancia y dependencia es bajo. Los estudios clínicos han demostrado que es posible segregarse el efecto analgésico de la dependencia. Así, en contraste con la pentazocina, el tramadol no tiene una clara influencia positiva dosis dependiente sobre el talante. Tampoco tiene un efecto euforigeno agudo. No se observó el desarrollo de tolerancia durante un estudio de tres semanas que se realizó en pacientes con cáncer terminal. Las puntuaciones netas de retiro determinadas por precipitación de naloxona subsiguiente no dieron indicación de dependencia. (14,24)

- El tramadol no indujo ninguna mutación en los sistemas de prueba de mutagenicidad que se usaron (prueba Ames

- prueba del micronúcleo, prueba letal dominante). En base a estos resultados y a la ausencia de ninguna señal en las pruebas de toxicidad crónica, es muy probable que se pueda descartar la posibilidad de un efecto carcinogénico. En los estudios de reproducción no se dió ninguna indicación de efectos teratogénicos o embriotóxicos. No se afectó la fertilidad, ni masculina ni femenina.
- Contraindicaciones: Esta contraindicado en quienes tienen hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y en la intoxicación por alcohol, somníferos, analgésicos y psicofármacos. (21)
- Efectos secundarios: Tras la administración pueden aparecer: sudoración, mareo, náusea, vómitos, sequedad bucal, cansancio y obnubilación. Rara vez se han observado alteraciones de la regulación cardiovascular. Los efectos secundarios aparecen especialmente si el paciente realiza esfuerzos desmedidos. (1)
- Interacción con otros fármacos: Al usarse simultáneamente con otros medicamentos de acción central, es posible que aumente el efecto depresor. No debe darse a pacientes tratados con inhibidores de la MAO.

- Incompatibilidad con otros fármacos: Tramadol inyectable es incompatible en solución con diclofenac, indometacina, fenilbutazona, diazepam, flunitrazepam, midazolam etc.
- Desde febrero de 1991 la comunidad médica mexicana cuenta con un nuevo analgésico opioide: el clorhidrato de Tramadol. (1, 9, 13)

Formula estructural del tramadol.



Tramadol

Fórmula molecular:  $C_{16}H_{25}O_2N \cdot HCl$ .

## DISEÑO EXPERIMENTAL

El presente estudio se realizó en el área de recuperación de quirófanos del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, en el período comprendido de marzo de 1991 a noviembre de 1991.

El estudio fué comparativo, clínico, longitudinal - abierto y prospectivo en 60 pacientes de ambos sexos, entre la edad de 18 a 60 años, postoperados y con ASA de E-1-11-B.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Pacientes que presentaron dolor postoperatorio.
- Pacientes de ambos sexos.
- Con edad comprendida entre 18 y 60 años.
- A quienes se les realizó cirugía electiva.
- Con ASA 1 ó 11 B.
- Con un peso corporal de 50 a 100 Kg.
- La técnica anestésica: General o Regional.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Presencia de complicaciones anestésico-quirúrgicas.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a los componentes de la fórmula.

- Pacientes con toxicomanías.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica e insuficiencia respiratoria.
- Pacientes con alteraciones psiquiátricas.

Los criterios de eliminación fueron los siguientes:

- Presentar hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
- Utilización de otro analgésico diferente a los del presente estudio.
- Complicaciones postanestésico-quirúrgicas.

Al total de pacientes se les dividió en 2 grupos en forma aleatoria:

Al grupo 1 se le administró previa valoración del dolor postoperatorio, y registro de signos vitales basales, (frecuencia cardíaca con estetoscopio auricular o mediante la toma de pulso en forma palpatoria, así como la toma de presión arterial con un manómetro de columna de mercurio y la frecuencia respiratoria basal) clorhidrato de tramadol a dosis de 1 mg/Kg de peso corporal intravenosamente previa dilución con 10 cc de agua bidestilada y aplicado a una velocidad de 1 cc cada 3 segundos.

Al grupo 2 se le administró clorhidrato de nelbufina 10 mg intravenosamente, lenta y diluida.

Posteriormente se procedió a tomar signos vitales a ambos grupos: frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria que se registraron a los 10, 30, 60, 90, 120, 180 y 240 minutos.

La analgesia postoperatoria se valoró con una escala subjetiva; la escala análoga visual (EVA), que consiste en dibujar en una hoja blanca una línea de 10 cm en la cual los pacientes anotarón una marca, tomando como referencia que en el extremo proximal significaba "nada de dolor" y el extremo distal "dolor extremo", posteriormente se midió con una regla numérica por el evaluador - desde el extremo proximal hasta donde se encontró la marca realizada por el paciente, convirtiendo esta cifra a porcentaje, a los siguientes minutos: 10', 30', 60', 90', 120', 180', 240'.

De igual manera se valoró el grado de sedación, mediante la siguiente escala:

0=Despierto.

1=Somnoliento.

2=Sueño ligero.

3=Sueño profundo.

Valorandose a los 10', 30', 60', 90', 120', 180' y a los 240'.

La depresión respiratoria se valoró mediante la siguiente escala:

a)Significativa: 3-10 respiraciones por minuto, no

- responde a estímulo verbal y hay necesidad de reversión
- b) No significativa: 8-10 respiraciones por minuto, no -  
necesita reversión farmacológica.
  - c) Sin depresión respiratoria.

Valorandose en el siguiente tiempo: 10', 30', 60',  
90', 120', 130', 240'.

Por otra parte los efectos secundarios como náusea,  
vómito o prurito se registraron en el momento en que se  
presentaron y si hubo la necesidad de la utilización de  
otros medicamentos o la presencia de algún otro efecto -  
colateral.

Todos estos datos se registraron en la hoja de reco-  
lección de datos para su posterior análisis e interpreta-  
ción estadística.



R E S U L T A D O S

De los 60 pacientes estudiados, se encontró que la distribución promedio fue la siguiente:

	GRUPO I	GRUPO II
	TRAMADOL	NALBUFINA
Edad (años)	42 (18-60)	38 (19-60)
Sexo:		
Masculino (%)	40 (12)	53 (16)
Femenino (%)	60 (18)	47 (14)
Peso (Kg)	64 (40-100)	66 (52-73)
ASA:		
I (%)	23.3 (7)	20 (6)
II (%)	76.6 (23)	80 (24)

El procedimiento anestésico realizado fué:

	GRUPO I	GRUPO II
	TRAMADOL	NALBUFINA
A. regional (%)	40 (12)	46 (14)
A. general (%)	60 (18)	54 (16)
Dosis (mg)	1mg/Kg	10
Latencia (min.)	22	8
Duración de anal- gesia. (hrs.)	4.6	2.5

La frecuencia cardiaca no mostro grandes cambios en los dos grupos, en el grupo I se observa un leve descenso no significativo que posteriormente se estabiliza en relación a la frecuencia cardiaca basal. En el grupo II, se presentaron cambios más importantes observándose descensos de un 9% entre los 90 y 120 min en relación a la basal regresando posteriormente a valores iniciales, no teniendo repercusión clínica.

La frecuencia respiratoria se mantiene sin cambios bruscos o muy significativos en ambos grupos. En el grupo I se observa un ligero descenso de la frecuencia respiratoria a los 90 min. y en el grupo II este descenso ocurre entre los 60 y 90 min después de la administración intravenosa de cada medicamento.

En la presión arterial, en general, no se observaron cambios importantes. En el grupo I la tensión arterial media (TAM), se mantuvo entre 96 y 87 mm Hg a lo largo de los 240 min en que se registro la información. De los 30 pacientes incluidos en este grupo 2 de ellos (6.6%), presentan un período de hipotensión (TAM 70) leve y de corta duración que no requiere de tratamiento farmacológico y no presenta significancia clínica posterior. En el grupo II la TAM se mantiene entre 93 y 85 mm Hg en durante 240 min en que se registro la información, obser

vániose que en 2 pacientes (6.0%) se presenta hipotensión de 100/50 y 90/40 mm Hg (TAM 66 y 56 respectivamente), - ambos se trataron con infusión de cristaloides, requiriendo uno de ellos de la administración de un vasopresor (10 mg de efedrina), regresando ambos a límites normales y sin volverse a presentar.

Valorando el grado de sedación, en el grupo 1 se observó que a lo largo de los 240 min. los pacientes se encontraron tranquilos, con ligera somnolencia, que según la escala de sedación utilizada en este estudio el valor mayor fue de 0.93 a los 60 min. Escala de sedación utilizada 0=despierto, 1=somnoliento, 2=sueño ligero, 3=sueño profundo.

El grupo 11 presenta a los 60 y 90 min. valores de sedación de 1.3 y 1.1 respectivamente, que corresponde - al rango de somnoliento, este valor va disminuyendo progresivamente.

Al valorar la analgesia, se observa que el grupo 1 obtiene los valores más altos de analgesia a los 60 y - 180 min (70 y 76%), considerando que tienen una analgesia satisfactoria durante este lapso de tiempo.

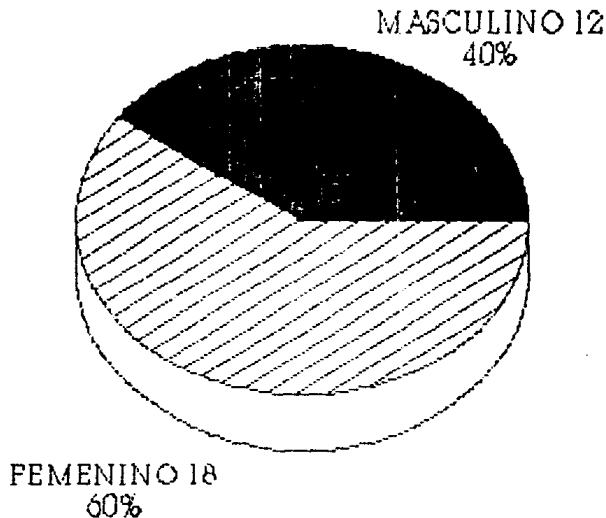
El grupo 11 obtiene valores satisfactorios de analgesia durante la primera hora posterior a la aplicación del fármaco en estudio (73.3%), que desaparece en forma progresiva de una manera rápida, acortando el tiempo de analgesia adecuada en los pac. con dolor postoperatorio.

La incidencia de efectos secundarios fue:

	GRUPO I	GRUPO II
	TRAMADOL	NALBUFINA
Náusea (%)	13.3 (4)	10 (3)
Vómito (%)	-	-
Prurito (%)	-	-
OTROS (%)		
Hipotensión.	6.6 (2)	6.6 (2)
Tratamiento (%)	-	3.3 (1) +
farmacológico		

+ Se dió tratamiento farmacológico a un paciente del grupo II que presentó hipotensión, con 10 mg de efedrina (5 mg en cada dosis).

# ANALGESIA POSTOPERATORIA DISTRIBUCION POR SEXO CON TRAMADOL

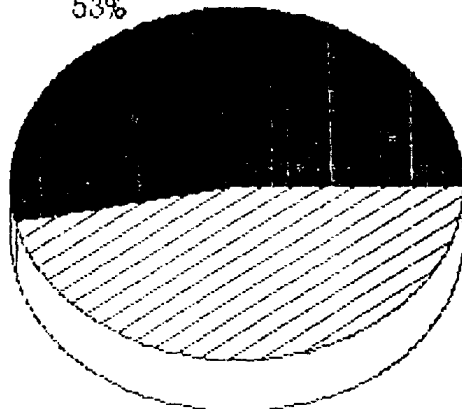


TOTAL = 30 PACIENTES

- 43 -

# ANALGESIA POSTOPERATORIA DISTRIBUCION POR SEXO CON NALBUFINA

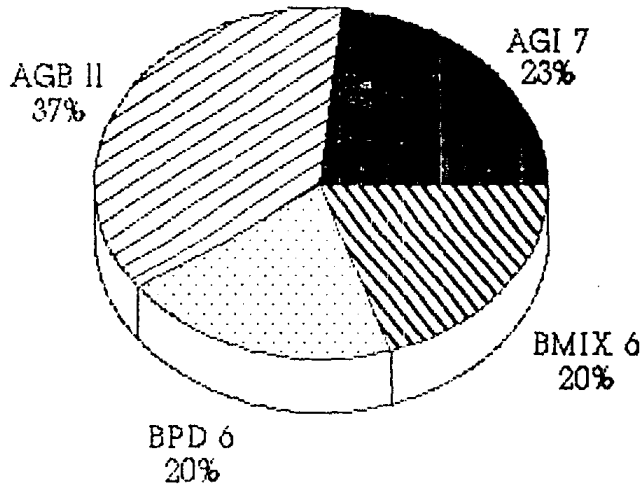
MASCULINO 16  
53%



FEMENINO 14  
47%

TOTAL - 30 PACIENTES

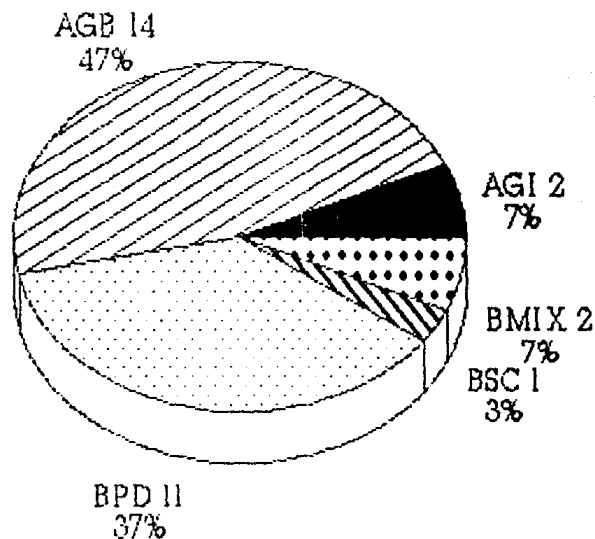
# ANALGESIA POSTOPERATORIA TECNICA ANESTESICA CON TRAMADOL



TOTAL - 30 PACIENTES

- 45 -

# ANALGESIA POSTOPERATORIA TECNICA ANESTESICA CON NALBUFINA

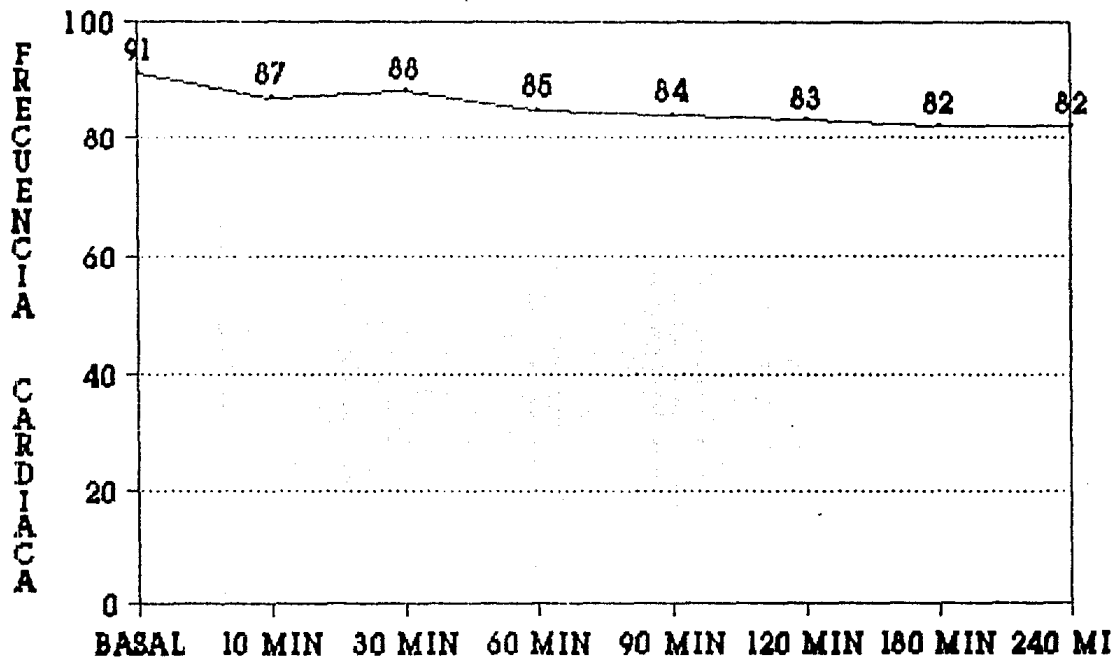


TOTAL - 30 PACIENTES



# ANALGESIA POSTOPERATORIA

## FRECUENCIA CARDIACA CON TRAMADOL

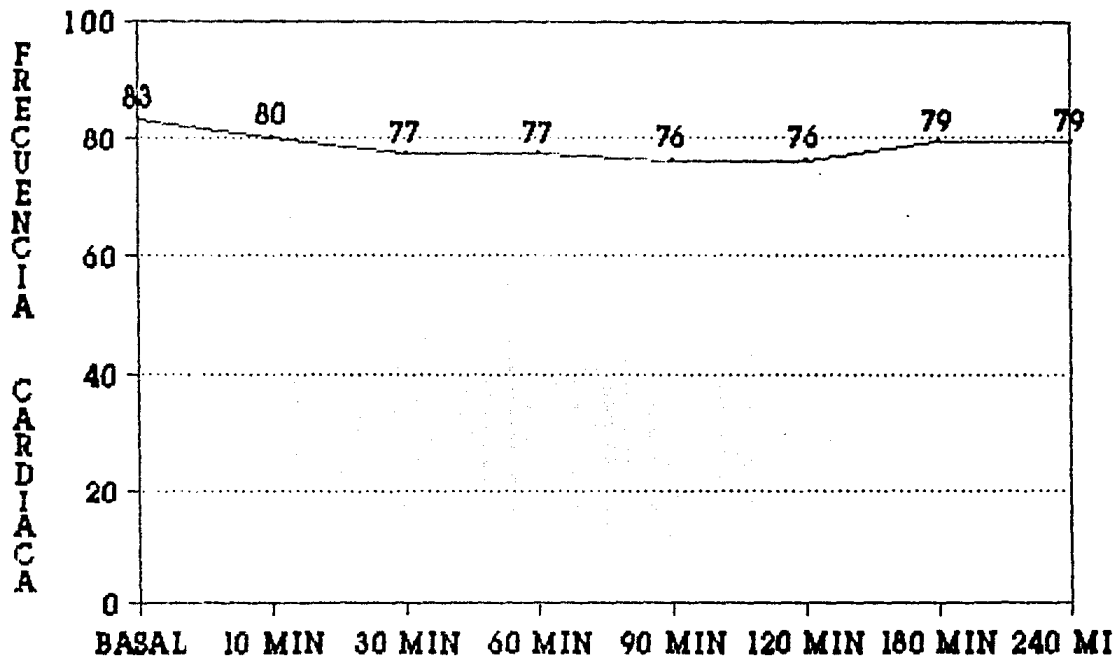


TOTAL - 30 PACIENTES

- 47 -

# ANALGESIA POSTOPERATORIA

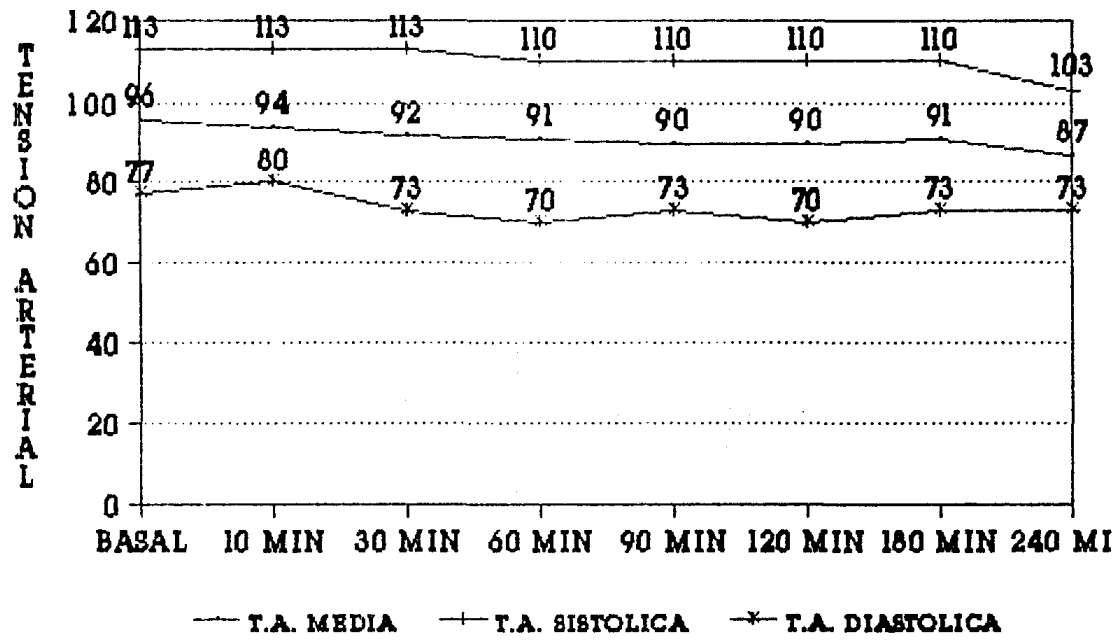
## FRECUENCIA CARDIACA CON NALBUFINA



TOTAL = 30 PACIENTES

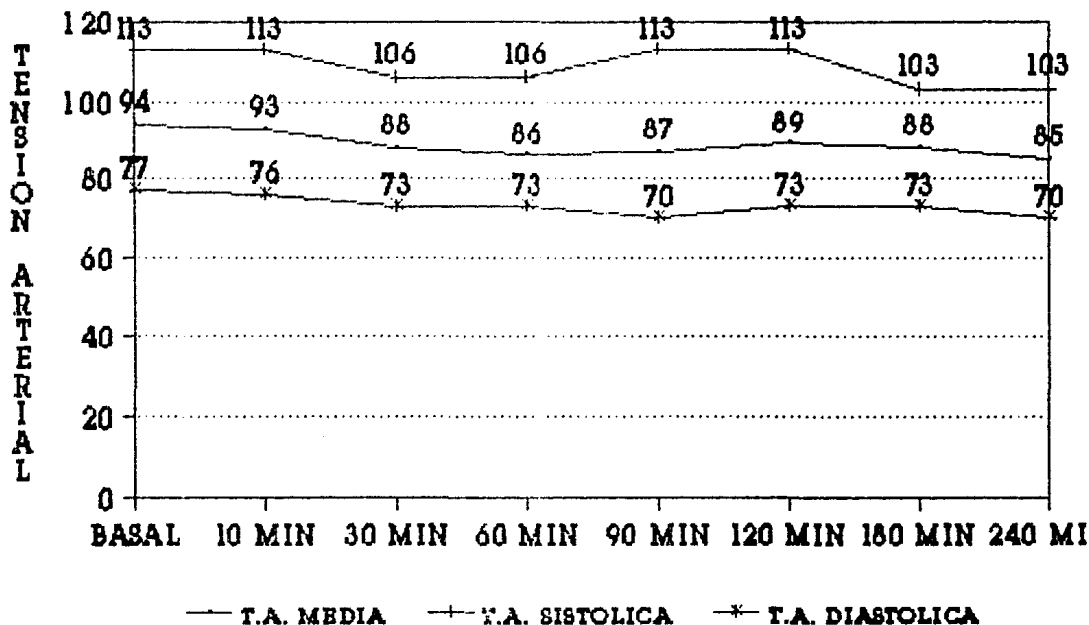
# ANALGESIA POSTOPERATORIA

## TENSION ARTERIAL MEDIA CON TRAMADOL



TOTAL = 30 PACIENTES

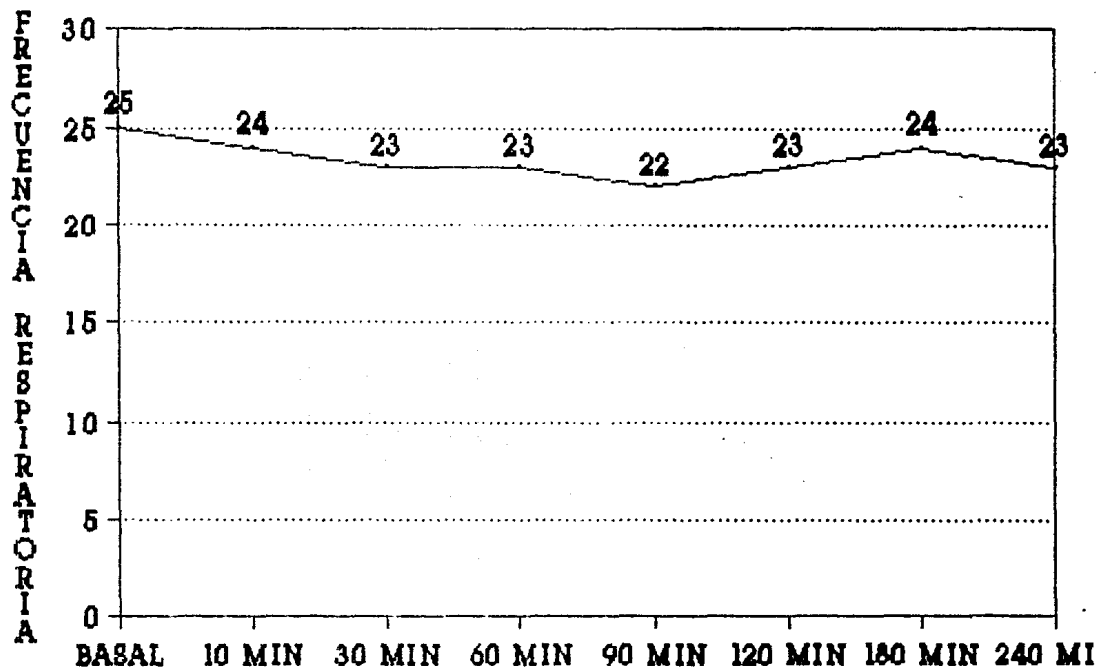
# ANALGESIA POSTOPERATORIA TENSION ARTERIAL MEDIA CON NALBUFINA



TOTAL = 30 PACIENTES

# ANALGESIA POSTOPERATORIA

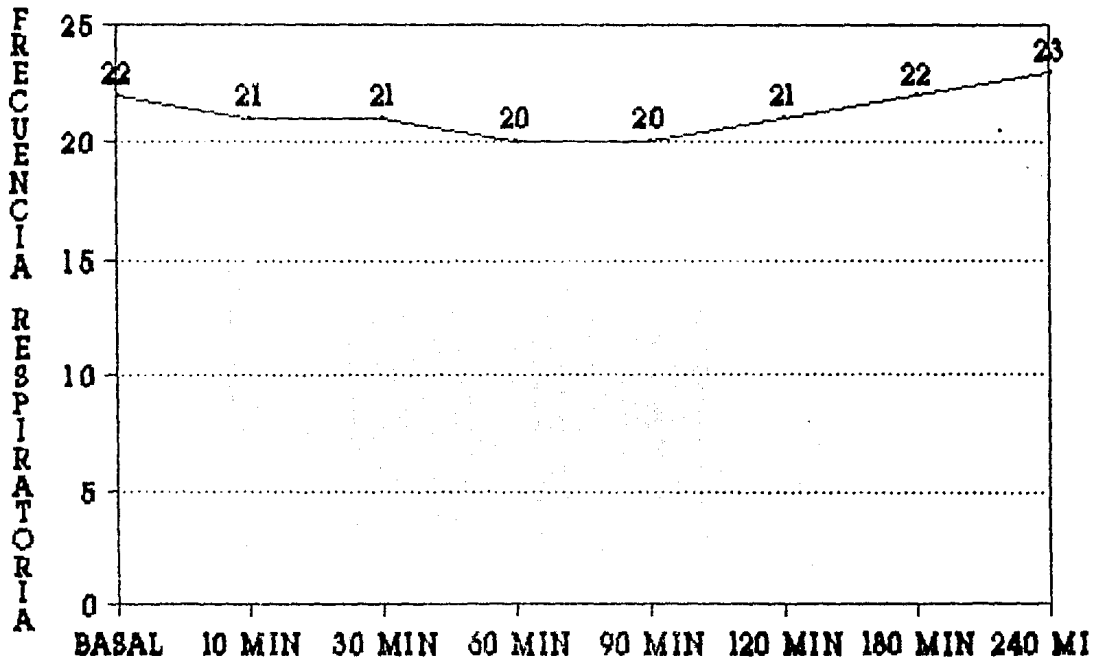
## FRECUENCIA RESPIRATORIA CON TRAMADOL



TOTAL - 30 PACIENTES

# ANALGESIA POSTOPERATORIA

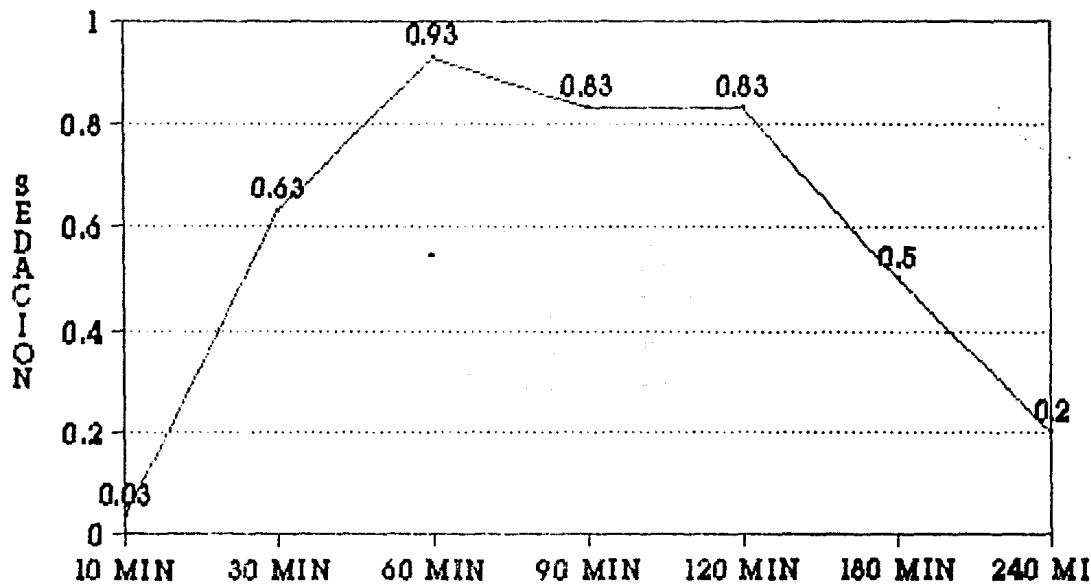
## FRECUENCIA RESPIRATORIA CON NALBUFINA



TOTAL - 30 PACIENTES

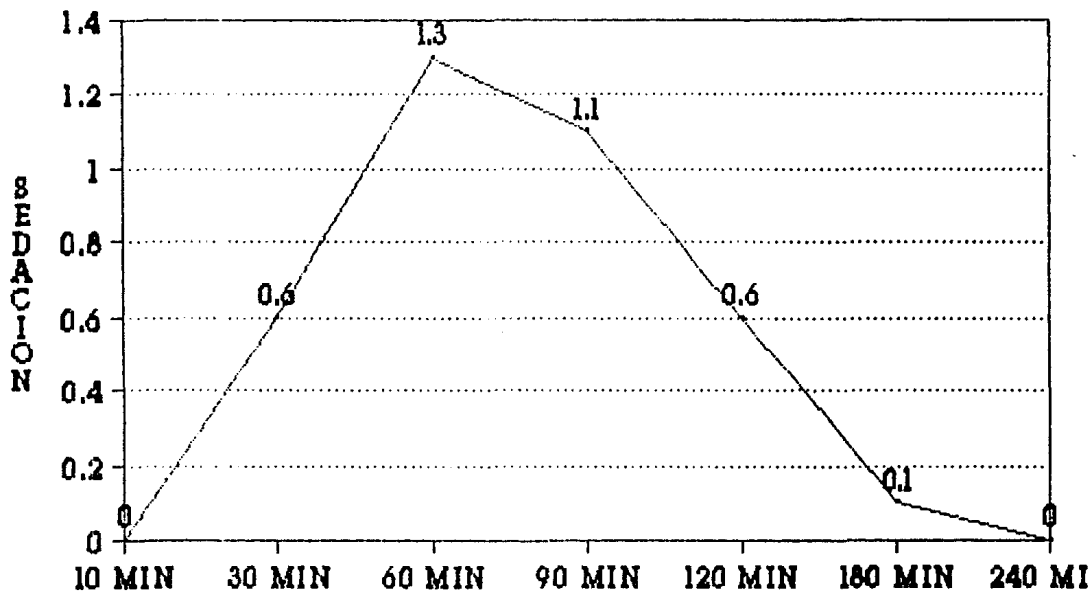
# ANALGESIA POSTOPERATORIA

## GRADO DE SEDACION



TOTAL = 30 PACIENTES  
1 = SOMNOLIENTO 2 = SUERO LIGERO  
3 = SUERO PROFUNDO

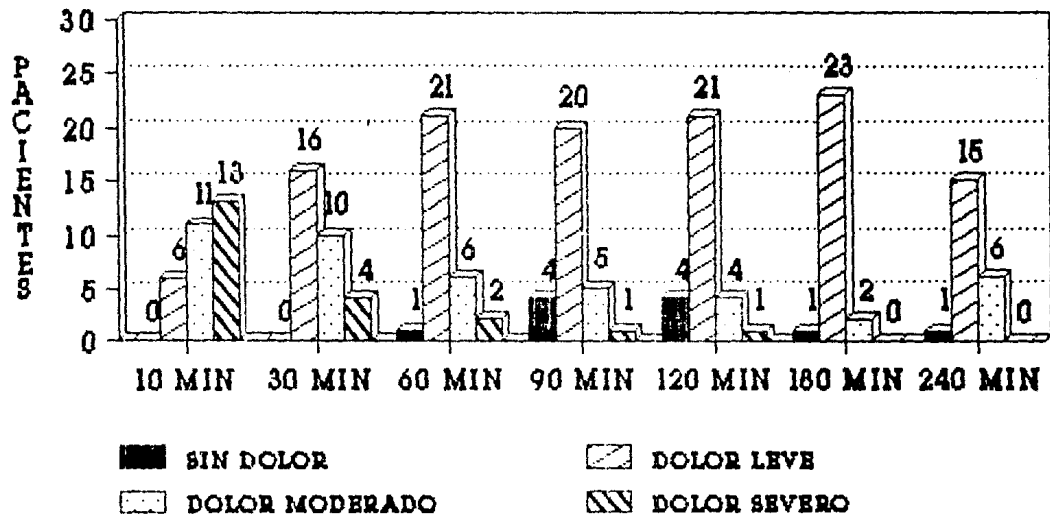
# ANALGESIA POSTOPERATORIA GRADO DE SEDACION CON NALBUFINA



TOTAL = 30 PACIENTES  
1 = SOMNOLIENTO 2 = SUEÑO LIGERO  
3 = SUEÑO PROFUNDO

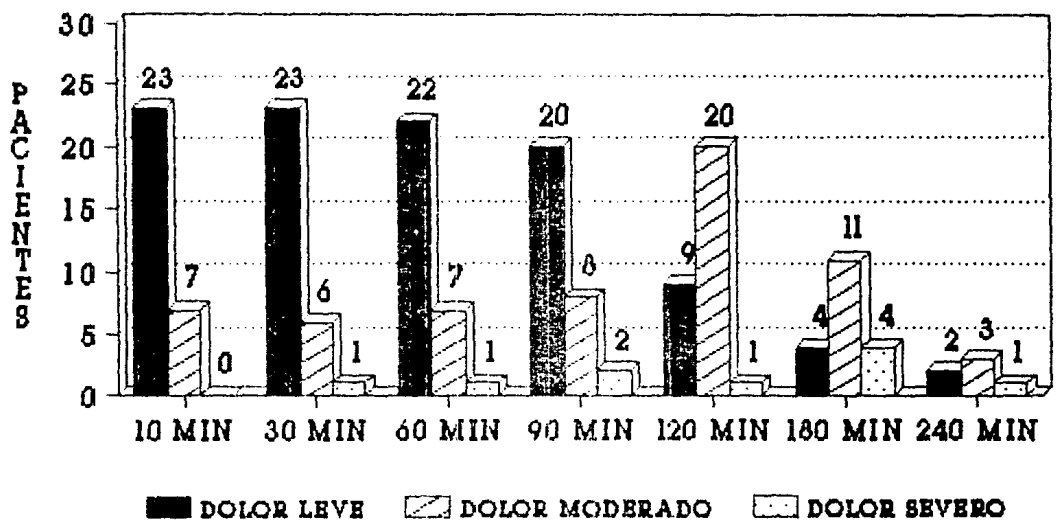


# ANALGESIA POSTOPERATORIA DOLOR CON TRAMADOL EVA



TOTAL - 30 PACIENTES

# ANALGESIA POSTOPERATORIA DOLOR CON NALBUFINA EVA



TOTAL - 30 PACIENTES

## C O N C L U C I O N E S

En la realización de este estudio se comparó la eficacia de Tramadol VS Nalbufina en un grupo de pacientes - postoperados, para el alivio del dolor.

De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, se observa que existen descensos no significativos de los signos vitales y del estado de alerta en el momento pico - de analgesia de cada uno de los fármacos utilizados.

No hubieron efectos significativos sobre los parámetros cardiovasculares o respiratorios. No hubieron signos de depresión respiratoria para ambos grupos.

El ligero efecto sedante que se observó en algunas - ocasiones con ambos fármacos puede ser considerado como - un efecto beneficioso en la fase postoperatorio.

Una analgesia inadecuada después del tramadol generamente se debe a una posología relativamente baja. Se puede lograr una analgesia postoperatoria satisfactoria con una dosis de 1.5 mg/Kg de peso corporal, ya sea intravenosa o intramuscularmente, sin la posibilidad de que ocurra ninguno de los efectos colaterales típicos de los opioides.

De este mismo estudio sobresalio el hecho de que la

necesidad de otras administraciones fue significativamente menor con tramadol que con nalbufina.

Con el advenimiento de los nuevos analgésicos opioides sintéticos de acción central hay menos reacciones adversas y efectos secundarios, pues cada día son más selectivos sus sitios de acción.

Además, existe la posibilidad de combinar un analgésico de acción central con uno de acción periférica. En las cercanías del siglo XXI se sigue investigando acerca del tratamiento del dolor.

Muchas veces, cuando se hace referencia al nacimiento de un analgésico pareciera como si se tratara de un niño. Se le ve nacer, pero no se sabe que será de él con el tiempo.

Es importante insistir que no se trata de utilizar opio, sino analgésicos sintéticos o semisintéticos, derivados precisamente del opio. No hay que tenerle miedo a la administración adecuada de estos medicamentos que cada día tienen mayor especificidad en sus mecanismos de acción y mejor tolerancia.

B I B L I O G R A F I A

1. Nuevas expectativas analgésicas en México. Simposium Internacional. México D.F. Junio 1991.
2. La percepción del dolor. Monografía del producto proporcionada por laboratorios Lakeside.
3. Fugorolas G., Carballar López., Prado Plascencia. Control del dolor postoperatorio. Rev. Mex. Anest. 13:79-100. 1990.
4. Smith., Covino. Dolor agudo. Ed. Salvat, 77-140, 241-268. 1986.
5. Prithvi Raj M.D. Manejo del dolor postoperatorio. Rev. Mex. Anest. 13:39-42. 1990.
6. Aldrete J. A. Texto de Anestesiología teórico-práctica, 1a. ed., México., Salvat Mexicana de Ediciones, tomo 1, p 419-441, 1986.
7. Moreno., Figueroa., Ayala., Morfínicos, antimorfínicos endomorfínicos y sus receptores. Rev. Mex. Anest. Ep 11, vol 4, Num 4, 217-223, 1981.
8. Edwards., Breed., Tratamiento de dolor postoperatorio agudo en la Unidad de Cuidados Postanestesia. Clínicas de Anestesiología norteamericana. Ed. Interamericana, Vol 2, p 229- 256. 1990.
9. Tramadol Hydrochloride. Clinical Expert Report. Nov. 1990.
10. Sommer., Clinical trial of the analgesic Tramadol HCL Extracta médica práctica. Band 2, p 826-831. 1981.

11. Advances in regional anesthesia and analgesia. 2nd International Symposium. 1933.
12. Revill., Robinson M., Rosen., Hogg. The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*, - vol 31, 1191-1193. 1976.
13. Ramirez Guerrero., Gómez., Plancarte. Analgesia después de cirugía cardíaca, comparación entre nalbufina intravenosa y meperidina peridural lumbar. *Rev. Mex. Anest.* 13:53-61. 1990.
14. Cossmann M., Wilsmann K.M., Effect and side-effects of Tramadol. *Therapie Woche.* 2-10. 1987.
15. Fechner R., Racenberg E., Castor G. Clinical Investigations on the effect of morphine, pentazocine, pethidine, piritramide and tramadol on respiration. Institute of Anaesthesia, Saar University Clinic, Homburg/Saar.
16. Alfaro Rodríguez., De Lille-Fuentes. Importancia de las endorfinas en los fenómenos homeostáticos, su interacción con otros mediadores químicos. *Rev. Mex. Anest.* 10:93-99. 1987.
17. Moreno Alatorre., Gutiérrez Cervantes. Dinorfinas: - Una nueva familia de opioides endógenos. *Rev. Mex. Anest.* 10: 37-91. 1987.
18. Sistema endógeno de analgesia. Publicación Oficial - de la Sociedad Mexicana de Anestesiología. 1986.
19. Schaeffer J., Piepenbrock S., Kretz FJ., Schoenfeld C. Nalbufina y Tramadol para el control del dolor postoperatorio en niños. *Anaesthesist* 35. 408-413. 1986.
20. Analgesia. Monografía proporcionada por el laboratorio Lakeside.

21. Husslein P., Kubista E. Obstetrical analgesia with Tramadol - results of a prospective randomized comparison with pethidine. *Aut-2. Geburtshilfe Perinatol.* 234-237. 1987.
22. Dreessen A., Gorgass B. A comparative investigation of the postoperative management of pain after vaginal hysterectomy. *Anasth - Intensiv Med.* 26-29. 1984.
23. Lehmann K. A., Rehme U. Dworzak. On-demand analgesia with tramadol after bilateral multiple rib fractures. *GFR-DTSCH. Med. Wochenschr.* 109/38 1449-1450. 1984.
24. Lintz W., Barth H., Osterloch G., Schmidt. Bioavailability of enteral tramadol formulations. *GFR-ARZNEIM. FORSCH/DRUG RES.* 36/3. 1278-1283. 1986.
25. Otten H., Seitz W., Schaps D., Kirchner E. Comparative, controlled clinical investigation on the effects of tramadol hydrochloride and piritramide in the postoperative period in intensive surgery patients. Abstract No. G18.3. 1981.
26. Schäffer J., Hagemann H., Holzapfel S., Fanning B., - Flepenbrock S. Analgesia pediátrica postoperatoria con tramadol. *Fortsch Anaesth.* 3. 42-45. 1989.
27. Chrubasik J., Warth L., Bretschneider H., Schulte-Moenning J., Rüher HD., Zindler M. Estudio de la eficacia analgésica de tramadol peridural para el tratamiento del dolor tras intervenciones quirúrgicas abdominales. *Schmerz - Pain - Douleur* 9. 12-18. 1988.
28. G. Francois., M. Cara., J. Ducaillar. *Anesthesiologia.* Ed. Masson. 21-50. 1984.
29. Cecil Gray., F. Nunn., E. Utting. *Anesthesia General.* 2a. edición. Ed. Salvat. 1134-1141. 1983.

30. Información obtenida de la Cédula de Recolección de datos: Tramadol y Nalbufina para analgesia intravenosa: estudio comparativo.