

11209 17  
30.



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO SSA  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

## "CLORHIDRATO DE TRAMADOL: RESPUESTA A LA DOSIS EN DOLORS POSTQUIRURGICOS Y POSTRAUMATICOS"

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA  
ESPECIALIDAD DE:

CIRUGIA GENERAL

P R E S E N T A :

DR. AURELIO CONTRERAS DORANTES



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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.

## INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	2
JUSTIFICACION	3
OBJETIVO GENERAL Y PARTICULAR	4
HIPOTESIS	5
METODOLOGIA	5
RESULTADOS	8
ANALISIS DE LOS RESULTADOS	19
CONCLUSION	19
BIBLIOGRAFIA	20

## INTRODUCCION

El clorhidrato de Tramadol (de ahora en adelante llamado tramadol) es un analgésico de acción central inventado y desarrollado por la Compañía Grunenthal de Alemania Occidental. Ha sido comercializado en Alemania desde 1977.

Se han administrado aproximadamente 300 millones de dosis de tramadol en Alemania desde su introducción. Los efectos secundarios más reportados, ya sea en su fase de pre-comercialización como después de la misma, son náuseas, vómito y dolor de cabeza. Estos son los típicos efectos de los analgésicos de acción central. El tramadol parece tener pocos efectos de estreñimiento en el tracto gastrointestinal y pocos efectos depresivos sobre el sistema respiratorio. Según los registros del gobierno Alemán, el tramadol no tiene impacto alguno en el mercado de drogas ilícitas.

El tramadol es un analgésico central con una vida media de eliminación plasmática de 5 - 6 horas, alcanzando niveles plasmáticos máximos en aproximadamente 1.5 horas. Es absorbido rápidamente y metabolizado en un derivado activo desmetilado y varios componentes inactivos. La mayor parte de la excreción tiene lugar a través de los riñones.

El siguiente estudio pretende determinar la eficacia y seguridad del tramadol oral comparativamente con placebo en pacientes con dolor post-quirúrgico o después de significativo trauma.

## MARCO TEORICO

Hay disponibles una gran cantidad de preparados para el tratamiento del dolor, con diversos grados de potencia y distintas formas de acción. Esta amplia gama de preparados no debe tentar a uno a pensar que no hay problemas para combatir todos los tipos de dolor; al contrario, en realidad son un reflejo de los esfuerzos constantes para obtener una terapia analgésica más segura.

Los dos principales grupos de analgésicos son utilizados en indicaciones distintas, de acuerdo con su mecanismo de acción molecular, y tienen diversos efectos colaterales específicos de cada grupo.

La acción antiinflamatoria y analgésica de los analgésicos "periféricos" se deriva de la inhibición o modulación de la biosíntesis de las prostaglandinas. Por lo tanto, son indicados particularmente en el dolor de origen inflamatorio. Por su naturaleza, los efectos colaterales típicos de estos analgésicos ocurren en los lugares en que los trastornos del metabolismo de la prostaglandina generalmente deterioran la reacción fisiológica normal.

Los analgésicos "centrales" actúan directamente uniéndose a los receptores de opioides en el sistema nervioso central, y son usados particularmente en el tratamiento de dolores por traumatismos, fantasmas, infartos y tumores, así como durante y después de cirugía. Los efectos colaterales característicos de este grupo emergen de la capacidad singular de los receptores de opioides para efectuar diversas funciones nerviosas vegetativas y centrales además de la percepción del dolor y de reaccionar adaptativamente a analgésicos exógenos.

Desde que se descubrieron los mecanismos de acción y perfil de actividad totalmente distintos de las dos clases de sustancias, la distinción histórica entre los analgésicos "debiles" y "potentes" ha dejado de parecer justificada, especialmente porque a menü

do ha demostrado ser falaz. En cambio, actualmente diferenciamos entre analgésicos de acción periférica (agentes antiinflamatorios) y analgésicos de acción central.

El tramadol es un analgésico de acción central. Una interrogante que merece atención especial es cuánto se ha tenido éxito en la obtención del efecto analgésico terapéuticamente deseado sin el riesgo de los efectos colaterales típicos de los opiáceos. Se supone que pese al hecho de que los diversos analgésicos tienen los mismos receptores de opiáceos en el organismo, no hay una relación cuantitativamente rigurosa entre los diversos tipos de acción. Por lo contrario, es concebible que haya una separación de los efectos explotables terapéuticamente y los indeseables, si se toman en cuenta las características específicas de las sustancias por un lado, y la complejidad y heterogeneidad del sistema receptor de opiáceos por el otro.

El tramadol puede inducir toda la extensión de actividades típicas de los opiáceos en experimentos con animales. No obstante, la relación mejorada entre la actividad analgésica del tramadol y los efectos indeseables proporciona una terapia analgésica comparablemente segura.

#### JUSTIFICACION

Los fenómenos dolorosos tras intervenciones quirúrgicas se exteriorizan como los así llamados fenómenos de doble dolor. - El dolor rápido es característico de la lesión superficial, - mientras que el lento posee el carácter del dolor profundo que parte de la lesión de los órganos internos.

El dolor profundo actúa de manera especial sobre funciones vegetativas y los afectos. Los impulsos del dolor superficial son conducidos a través del tronco encefálico y del tálamo a la región somatosensible del cerebro parietal, mientras que en el

caso del dolor profundo tiene lugar una mayor intervención de partes del cerebro frontal, que influyen sobre el comportamiento afectivo. En el caso de la proyección dolorosa sobre la corteza cerebral, el estímulo transita por varios niveles hasta que el dolor se torna consciente. Estaciones importantes son, además de la médula espinal con su sistema de células ganglionares, el tronco encefálico y el tálamo.

En el tálamo se liberan hormonas tisulares las que, en caso necesario, modulan o hasta bloquean los impulsos dolorosos. Una de esas hormonas tisulares es la endorfina, similar a la morfina. Es elaborada, por ejemplo, siempre que el hombre vivencia reacciones estresantes de importancia vital..

Es por ello que en los dolores postoperatorios también está indicado un analgésico de acción central, pues la síntesis de endorfina propia del organismo generalmente está agotada debido al estrés operatorio, y los centros de percepción dolorosa pueden ser estimulados sin impedimentos.

El tramadol por su analgesia de acción central, está indicado pues del mismo modo que las endorfinas y las encefalinas, las moléculas ocupan los receptores de las células nerviosas y disminuyen así su excitabilidad, cesando el dolor.

#### OBJETIVO GENERAL

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia analgésica y la seguridad del tramadol 100 mgs; tramadol 200 mgs vs placebo en pacientes con dolor postquirúrgico o post-traumático.

#### OBJETIVO PARTICULAR

Conocer los efectos secundarios del tramadol 100 mgs; tramadol 200 mgs.

## HIPOTESIS

El tramadol puede inducir toda la extensión de actividades típicas de los opiáceos en dolores postoperatorios. No obstante la relación mejorada entre la actividad analgésica del tramadol y los efectos indeseables proporciona una terapia analgésica comparablemente segura.

## METODOLOGIA

### DISEÑO EXPERIMENTAL

El estudio es a doble ciego, dosis única en paralelo, 100 mg de tramadol; 200 mg de tramadol vs. placebo. Cada paciente fue evaluado durante 6 horas o hasta que se administró otro analgésico. Se asignaron 117 pacientes en el presente estudio.

### SELECCION DE LOS PACIENTES

#### A. Criterios de inclusión

1. El paciente deberá tener dolor postoperatorio moderado o severo de significación y que pueda ser tratado con una sustancia suave que actúe sobre el sistema nervioso central.
2. El paciente deberá tener una edad comprendida entre 18 y 70 años de edad.
3. El paciente debe estar en condiciones de tomar medicamentos en forma oral.
4. El paciente debe ser colaborador, confiable y estar lo suficientemente motivado para colaborar con el observador-investigador.
5. Los pacientes deberán firmar su autorización después de que se le haya explicado, en su totalidad, la naturaleza del estudio.
6. Si es mujer, la paciente no debe estar embarazada.

## B. Criterios de exclusiòn

1. Pacientes que se sabe o se sospecha que estan embarazadas, mujeres con potencial de poder tener hijos que no practiquen uno de los métodos especificados para el control de la natalidad, y mujeres lactando.
2. Pacientes a quienes dosis usuales de sustancias que actuen sobre el sistema nervioso central esten contraindicado.
3. Pacientes que requieran el uso concomitante de sedantes, durante el estudio.
4. Pacientes con sensibilidad conocida o que tengan contraindicación a los anlgèsicos de acción central.
5. Pacientes que hayan recibido un medicamento bajo investigación dentro de los 30 días antes de entrar en el estudio.
6. Pacientes que hayan comido una hora antes de recibir el medicamento.
7. Pacientes cuyo estado cardiovascular sea inestable.
8. Pacientes que tengan antecedentes de ataques convulsivos.
9. Pacientes que hayan tomado analgèsicos, ya sea central o perifèrico, 3 horas antes de recibir el medicamento en estudio. Los analgèsicos inyectables podràn darse hasta 2 horas antes del medicamento en estudio.
10. Pacientes que se sepa o sospeche abusen de psicofàrmacos o del alcohol.

## ASIGNACION DEL GRUPO DE TRATAMIENTO

El investigador deberà colocar las iniciales del paciente seccionado en la forma de registro del medicamento. El registro de asignaciòn del medicamento serà preparado utilizando un generador computarizado de numeros al azar, para propiciar una distribuciòn equitativa entre los tratamientos.

## DISTRIBUCION DEL MEDICAMENTO

Al paciente se le darà una sola dosis de 3 càpsulas cuando se queje de dolor moderado o dolor severo.

## PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante el tiempo de evaluación se excluyó cualquier analgésico concomitante, incluyendo agentes no esteroideos, antiinflamatorios, salicilatos, propoxifeno, codeína acetaminofen y pentazocina. El hielo aplicado al sitio del dolor se le quitó por lo menos 15 minutos antes de cada evaluación. Todas las medidas fueron obtenidas por el observador, el paciente fué evaluado sobre su dolor antes del tratamiento a la 1,2,3,4,5 y 6 horas después de administrar el medicamento. Si el paciente necesitó un medicamento de refuerzo por no tener alivio apropiado, se le administró un analgésico habitual. La hora y la intensidad del dolor se registró en el momento en que el paciente recibió otro medicamento, y se suspendió el estudio de ese paciente en ese momento.

## EVALUACIONES SOBRE LA EFICACIA

1. La intensidad del dolor se registró así:

0=ninguno  
1=leve  
2=moderado  
3=severo

2. El alivio del dolor comparado con el nivel de dolor inicial se registró como:

0=ninguno  
1=un poco  
2=algún alivio  
3=bastante  
4=total

3. Si el dolor fue medianamente aliviado comparado con el dolor inicial:

0=no            1=si

4. Al final de las observaciones el paciente informó sobre su evaluación global sobre la terapia como: excelente, muy bueno, bueno, regular y pobre.
5. La hora de dar otro medicamento si la hubo.

#### EXPERIENCIAS ADVERSAS

Los pacientes se entrevistaron en una forma directa para expresar cualquier reacción adversa. Esto incluyó situaciones médicas como enfermedades o lesiones intercurrentes. Las experiencias fueron descritas utilizando terminología médica estándar en la forma de registro de los datos del estudio. Todas las experiencias adversas se siguieron hasta tener una resolución satisfactoria. Se indicó en opinión del investigador si la reacción adversa estaba en relación con el medicamento.

#### RETIROS

Se retiraron a los pacientes antes de terminar el estudio por cualquiera de las siguientes razones:

1. Decisión del paciente de discontinuar el estudio
2. Violaciones significativas al protocolo
3. Experiencias adversas severas

#### RESULTADOS

Se ingresaron al estudio 117 pacientes quienes reunieron los criterios de inclusión y exclusión, estos pacientes fueron captados en los servicios de Cirugía General del HOSPITAL GENERAL de MEXICO de la Secretaria de salud, siendo pacientes postquirúrgicos en su primer día de operados y con dolor de moderado a severo.

CUADRO # 1  
DISTRIBUCION DE SEXOS  
TRAMADOL VS. PLACEBO

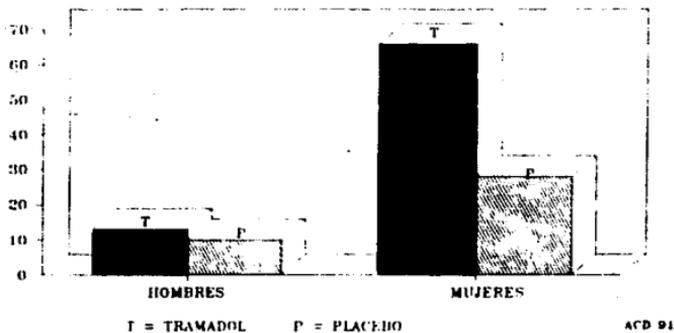
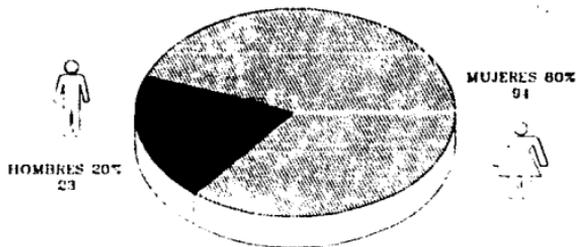


FIGURA # 1  
DISTRIBUCION DE SEXOS



TOTAL PACIENTES ESTUDIADOS: 117

ACD 91

CUADRO # 2  
TIPO DE CIRUGIA PRACTICADA

Plastias pared abdominal	31
Plastias inguinales	30
Colecistectomías	27
Histerectomías	20
Tiroidectomías	3
Apendicectomías	2
Excisión de enfermedad pilonidal	1
Excisión de tumor cervical	1
Salpingoclasia bilateral	1
Safenoexéresis derecha	1
<b>TOTAL</b>	<b>117</b>

ACD 91

De los 117 pacientes estudiados 23 correspondieron al sexo masculino (23 %) y 94 al sexo femenino (80 %).

Cuadro No. 1 y Figura No. 1

Las intervenciones quirùrgicas mas frecuentes en los pacientes del estudio fueròn : Plastias de pared abdominal, Plastias inguinales, colecistectomías e histerectomías y otras como se puede observar en el cuadro No. 2

Los efectos colaterales de los 117 pacientes del estudio se presentaron en 21 pacientes. Cuadro No.3

Los efectos colaterales que presentaron los pacientes del estudio se enumeran en el Cuadro No.4 considerando su origen probablemente central y solo un paciente presentó taquicardia supraventricular - la cual fuè el efecto adverso mas importante. Todos los efectos secundarios se resolvieron con medicación sintomática rapidamente sin complicaciones posteriores para los pacientes.

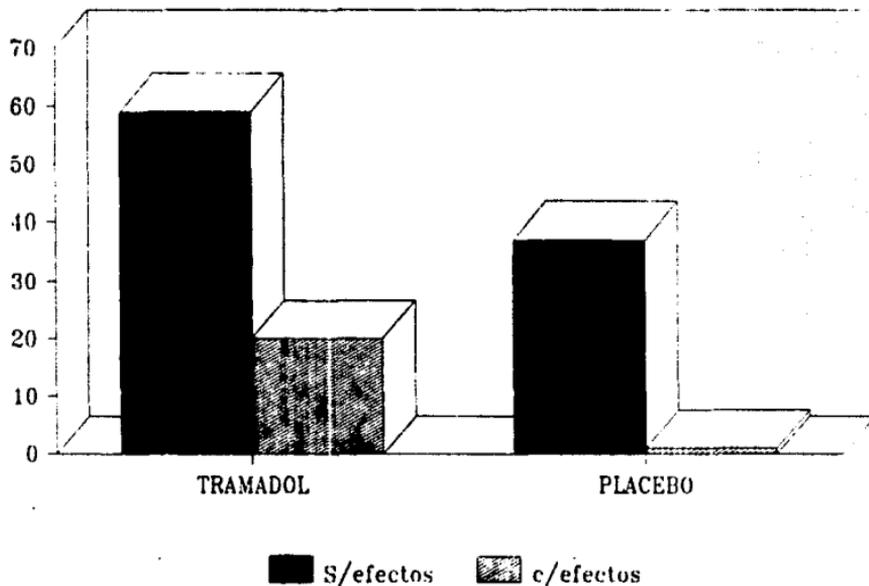
Los efectos secundarios se presentaron a mayor dosis de tramadol. Un paciente con placebo presentó mareo probablemente secundario a lipotimia postoperatoria.

De los 21 pacientes que presentaron efectos colaterales 8 pacientes tomaron tramadol 100 mg y 12 pacientes tramadol 200 mg.

Figura No. 2

# CUADRO # 3

## EFFECTOS COLATERALES



ACD 91

CUADRO # 4  
EFFECTOS COLATERALES

	<u>TRAMADOL</u>	<u>PLACEBO</u>
<u>VOMITO</u>	<u>8</u>	—
<u>DIAFORESIS</u>	<u>7</u>	—
<u>MAREO</u>	<u>7</u>	<u>1</u>
<u>NAUSEA</u>	<u>4</u>	—
<u>TINITUS</u>	<u>1</u>	—
<u>TAQ. SUP.</u>	<u>1</u>	—

ACD 91

# EFFECTOS COLATERALES TRAMADOL 100, 200 Y PLACEBO

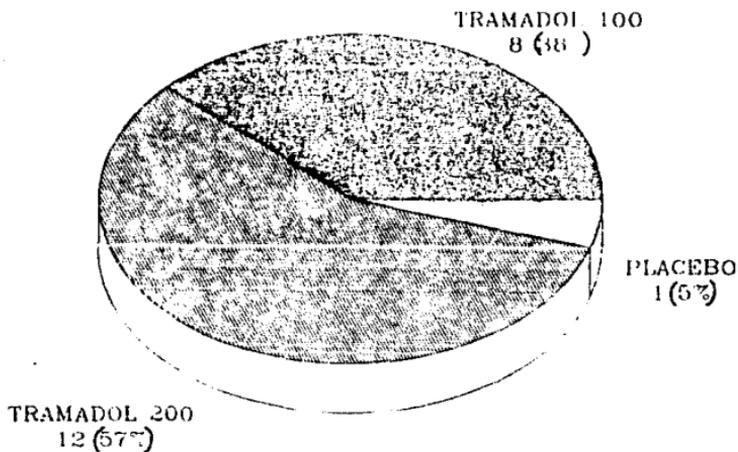


FIGURA # 2

ACD 91

La evaluación del dolor se efectuó en los tres grupos de pacientes tramadol 100 mg con 39 pacientes, tramadol 200 mg con 39 pacientes y placebo 39 pacientes. Evaluando el alivio del dolor en dos categorías : EXCELENTE/BUENO  
REGULAR/POBRE

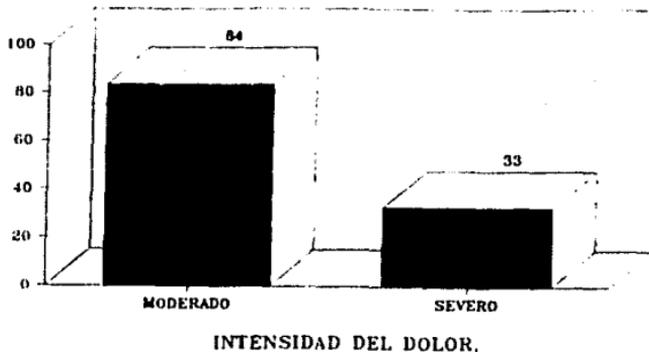
El dolor inicial de los pacientes incluidos en el estudio fuè severo en 33 pacientes y moderado - en 84 pacientes. Cuadro No. 5

El primer grupo de tramadol 100 mg el alivio - del dolor de EXCELENTE/BUENO fuè en 27 pacientes ( 69.2 % ) y de REGULAR/POBRE en 12 pacientes (30.8%)  
Cuadro No. 6

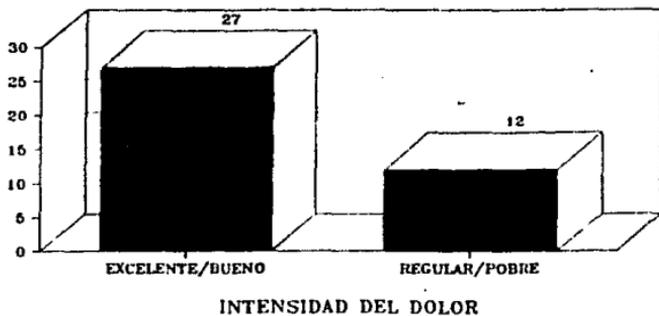
El segundo grupo de tramadol 200 mg el alivio del dolor de EXCELENTE/BUENO fuè en 34 pacientes ( 87.2 % ) y de REGULAR/POBRE en 5 pacientes (12.8%)  
Cuadro No. 7

El tercer grupo con placebo el alivio del dolor de EXCELENTE/BUENO fuè en 23 pacientes (59 %) y de REGULAR/POBRE en 16 pacientes (41 %)  
Cuadro No. 8

CUADRO # 5  
DOLOR INICIAL

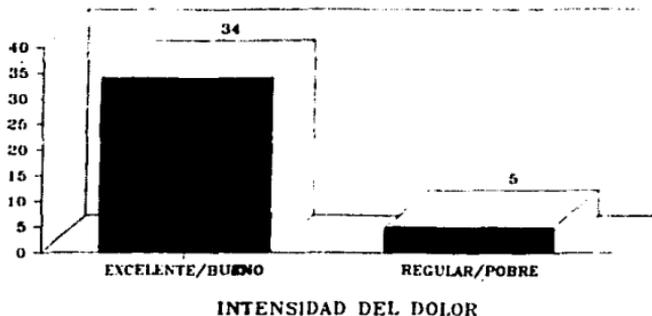


CUADRO # 6  
ALIVIO DEL DOLOR  
TRAMADOL 100 MG



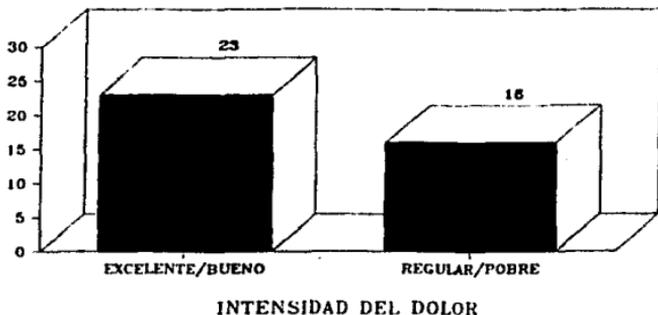
ACD 91

**CUADRO # 7**  
**ALIVIO DEL DOLOR**  
**TRAMADOL 200 MG**



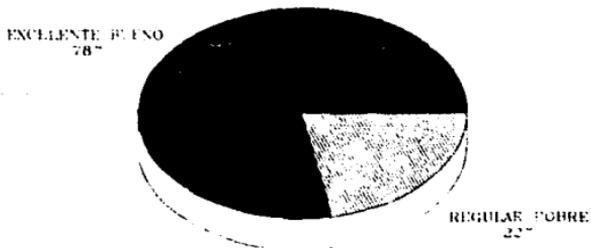
ACD 91

**CUADRO # 8**  
**ALIVIO DEL DOLOR**  
**PLACEBO**



ACD 91

FIGURA N° 3  
ALIVIO DEL DOLOR  
TRAMADOL 100 Y 200 MG



ACD 91

Los dos primeros grupos tramadol 100 mg y tramadol 200 mg con un total de 78 pacientes el alivio del dolor de EXCELENTE/BUENO fuè en 61 pacientes lo que representa el 78 % del total de pacientes estudiados.

El alivio del dolor de REGULAR/POBRE fuè en 17 pacientes lo que representa el 22 % del total.

Figura No. 3

#### ANALISIS DE LOS RESULTADOS

100 mg de tramadol y placebo demostraron ser equiefectivos en el alivio máximo del dolor y número de fracasos terapèuticos. Es muy importante como se puede observar el efecto del placebo en la modulaci3n del dolor ya que el estado afectivo del paciente interviene en forma importante en el umbral del dolor como lo hemos comentado anteriormente. Sin embargo 200 mg de tramadol fueron mucho más efectivos, por otro lado la incidencia de efectos colaterales fuè minima y ligeramente mayor con tramadol 200 mg, todos estos efectos adversos se resolvieron satisfactoria mente sin mayores consecuencias para los pacientes del estudio.

En las dosis de administraci3n del tramadol el 78 % de los pacientes consider3 que la eficacia terapèutica fue de excelente a buena. Por lo tanto el tramadol es adecuado para el alivio del dolor postoperatorio.

#### CONCLUSION

Las preparaciones analgèsicas de tramadol poseen una capacidad sustancialmente inferior de producir efectos adversos de origen central que lo que podria esperarse en base a su potencia analgèsica. Ello sugiere que las preparaciones comerciales disponibles de tramadol tienen una buena aplicaci3n analgèsica en la pràctica quirùrgica y con dolores de moderados a severos.

Este trabajo plantea ademàs una situaci3n muy importante en cuanto al efecto del placebo en el alivio del dolor postoperatorio, por lo cual consideramos que es conveniente tener una buena relaci3n mèdico-paciente para disminuir el dolor postquirùrgico de nuestros enfermos.

## BIBLIOGRAFIA

1. BEECHER, H.K.: The powerful placebo. J.A.M.A. 159, 1602-1606 (1955).
2. FERREIRA, S.H.: Peripheral analgesia: mechanism of the analgesic action of aspirin-like drugs and opiate-antagonist. Br.J. Clin. Pharmac. 10, 237S-245S (1980).
3. LARSON, A.G.: The who and why of pain: analysis by social class. British Medical JOURNAL 288, 883-886 (1984).
4. MILLER, R.: How do opiates act ? TINS, June, 184-185 (1984).
5. ALON, E.: Buprenorphine, tramadol and nicomorphine for control of postoperative pain ZAK 81, Abstract G 188,312(1981).
6. ERLACIN, S.: Metabolism of tramadol in man and animals. Arch. Pharmacol. 313, suppl. ( 1980 ).
7. FINCH, J.S.: Clinical investigation of tramadol HCL. The Pharmacist 12, 231 (1970).
8. FRIDERICH, E.: Pharmacological characterisation of tramadol - a new synthetic opioid analgesic. Arch. Pharmacol 313 (1980).
9. HENNIES, H.: Effect of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. Biochem. Pharmacol 31, 1654-1655 (1982).
10. MAURER, H.: Screening procedure for the detection of opioids, other potent analgesics and their metabolites in urine using a computerized gas chromatographic-mass spectrometric technique.
11. MULLER, G.: Cardiac and hemodynamic effect of the centrally acting analgesics tramadol and pentazocine in anaesthetized rabbits and isolated guinea pig arteria and papillary muscles. Drug Res. 34, 430-433 (1984).
12. OVIASU, V.O.: A multicentre clinical trial with the analgesic tramadol hydrochloride. Current Therapeutic Research 36, 29-32 (1984).
13. RIEDEL, F.: Severe cerebral depression after intoxication with tramadol in a 6-month-old infant. Eur. J. Clin. Pharmacol. 26 631-632. (1984).