

18  
29  
11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
CENTRO MEDICO 20 DE NOVIEMBRE  
I. S. S. S. T. E.

COMPARACION DE LA EFICACIA ANALGESICA  
ENTRE TRAMADOL NALBULFINA PARA CONTROL  
DEL DOLOR POSTOPERATORIO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A :

DRA. MARIA DINORAH HERNANDEZ JUAREZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1993

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

- INDICE
- RESUMEN
- INTRODUCCION
- MATERIAL Y  
METODOS
- RESULTADOS
- ANALISIS DE  
RESULTADOS
- CONCLUSIONES
- REFERENCIAS

## RESUMEN

El estudio se efectuó en 50 pacientes femeninas postoperadas de Histerectomía Total Abdominal, las cuales fueron divididas en dos grupos. El grupo I recibió como analgésico Clorhidrato de Tramadol a una dosis de 100 mg I.V .

Al grupo II se le administró Clorhidrato de Nalbupfina 10 mg I.V para comparar sus efectos analgésicos en ambos grupos.

Se encontró que la Nalbupfina fue más eficiente para suprimir el dolor en estas pacientes. Se observó que no hubo alteraciones en las variables fisiológicas con la administración de cualquiera de los dos analgésicos.

## INTRODUCCION

Uno de los retos más importantes del anestesiólogo en la práctica actual, es el control adecuado del dolor postoperatorio de todos los pacientes que son sometidos a una intervención quirúrgica.

Existen en el mercado una gran cantidad de analgésicos de diversos grados de potencia y distintas formas de acción para este fin, pero es el grupo de los analgésicos narcóticos el que ha venido a tener más relevancia en la actualidad [1].

La aparición de los analgésicos narcóticos ha contribuido enormemente en el control del dolor postoperatorio, brindando un efecto seguro y eficaz para el alivio del dolor. Sin embargo, los beneficios se ven limitados por sus efectos colaterales, lo cual hace necesario el descubrimiento de nuevos analgésicos, ya sea del mismo grupo que ofrezcan la misma eficacia analgésica o superior, pero con menores o nulos efectos colaterales. Tal es el caso del Tramadol, analgésico de reciente aparición en nuestro país pero que ha sido utilizado en Alemania y otros países de Europa desde 1977 [2].

El Tramadol es un agonista de los receptores opioides con selectividad absoluta para los receptores  $\mu$  [3]. In vitro el Tramadol produce inhibición de la captación de la noradrena-

lina [4] y liberación de la serotonina, los cuales son neurotransmisores que inhiben vías descendentes que proporcionan más analgesia [5,6].

Esta droga es producto de una mezcla racémica (compuestos bioquímicos con diferente actividad). Uno de ellos, el L-isómero tiene actividad sobre los receptores opiáceos. El otro compuesto es el D-isómero y actúa en otros sitios aún no especificados [7].

El Clorhidrato de Tramadol tiene la siguiente fórmula química: trans. - 2 - (dimetilaminoetilo) - 1 - m - metoxifenilo - ciclohexanol (figura 1) [8,9].

Su fórmula molecular es: C<sub>16</sub> H<sub>25</sub> O<sub>2</sub> N. HCl.

El medicamento tiene un pKa de 8.3 y un pH de 6 a 6.6 [10].

Su vida media es de 6 horas + 78 minutos en el hombre. Su metabolismo es principalmente a nivel de hígado, no se reportan cuántos metabolitos tiene pero hay uno que se denomina M1, el cual tiene una vida media igual al Tramadol, con la misma eficacia analgésica.

#### EFFECTOS A NIVEL DEL SISTEMA RESPIRATORIO.

Fitzal, Lacker y Hackl [11,12,13] mencionan que los cambios a nivel respiratorio producidos por el Tramadol no son significativas. Inicialmente la frecuencia respiratoria aumenta, pero después de cinco minutos de administrado ésta vuelve a valores normales. La PO2 y la PCO2 se conservan dentro de los valores normales; pueden presentarse cambios pero éstos no son significativos [13,14,15].

Se ha discutido el efecto depresor del Tramadol por diversos autores como Labbe y kircher [16,17,18,19] en su estudio: " Efectos del Tramadol sobre la ventilación " concluyendo que el Tramadol no tiene efecto depresor.

#### EFFECTOS A NIVEL DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

A nivel cardiovascular, se ha reportado que el Tramadol no tiene ningún efecto significativo [20].

#### OTROS EFECTOS.

Otros efectos que se han evaluado con la administración del Tramadol son la náusea y el vómito, los cuales están presentes en los analgésicos narcóticos como la Nalbulfina [21].

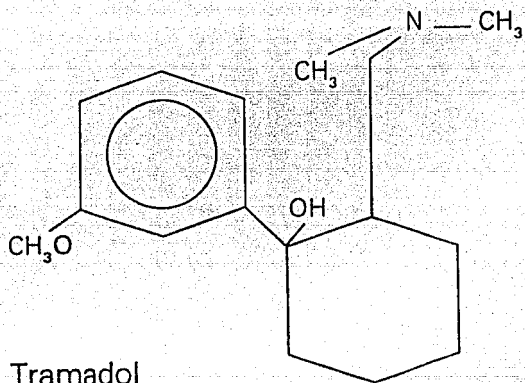
en comparación con el Tramadol con el cual estos efectos se encuentran en menor proporción.

#### RIESGOS DE DEPENDENCIA.

Se han llevado a cabo investigaciones sobre el riesgo de dependencia con la administración de Tramadol. Se llevó a cabo un estudio con 7198 pacientes a los cuales se les administró Tramadol durante 173 días; no se reportó ningún caso de dependencia a la droga [22].

Por último, se menciona que en casos raros se han reportado cansancio y fatiga posterior a la administración del Tramadol [23].





Tramadol

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se efectúa en 50 pacientes con edad comprendida entre los 18 y 65 años, ASA I-II postoperadas de Histerectomía Total Abdominal bajo anestesia general inhalatoria. Las pacientes mostraron dolor moderado a severo en la sala de recuperación. Se excluyeron del estudio a todas aquellas pacientes que no deseaban cooperar en el estudio, que ingirieron alcohol (antes del estudio), drogas antidepresivas del SNC e inhibidores de la MAO, pacientes con alteraciones de la función hepática o renal y pacientes que recibieron analgésicos del grupo de los narcóticos seis horas antes de la cirugía.

Las pacientes fueron medicadas 30 minutos antes de llegar a quirófano con Midazolam Benzodiazepina de corta eliminación a una dosis de 150 mg/kg de peso dosis única.

Durante el transoperatorio, las pacientes serán manejadas con anestesia general inhalatoria, con Oxido Nitroso y Halotano. No deberá ser administrado ningún analgésico narcótico durante el transoperatorio, ya que éste será causa de exclusión del estudio. Al llegar a la sala de recuperación, se les enumerará progresivamente; las pacientes con número no pasarán a formar parte del grupo I y se les administrará como analgésico

Clorhidrato de Tramadol a una dosis de 100 mg I.V. . En caso de persistir el dolor, a los 30 minutos recibirán una segunda dosis de 50 mg I.V. .

Las pacientes con número par formarán el grupo II a las cuales se les administrará Clorhidrato de Nalbufina a una dosis de 10 mg I.V; igualmente se evaluará la analgesia a los 30 minutos y en caso de persistir el dolor, se aplicará una segunda dosis de 5 mg I.V. . Si después de aplicar la segunda dosis en ambos grupos el dolor continua se aplicará otro analgésico y las pacientes serán excluidas del estudio.

En la sala de recuperación se evaluarán las siguientes variables:

- presión arterial sistólica (PAS)
- presión arterial diastólica (PAD)
- frecuencia cardíaca (FC)
- frecuencia respiratoria (FR)
- dolor
- naúsea
- vómito
- somnolencia
- presión arterial de oxígeno (PO2)

- presión arterial de bióxido de carbono (PCO2)
- saturación de oxígeno (SO2)

Estos parámetros serán evaluados a diferentes intervalos de tiempo: basal, 30 minutos, 1, 2, 3, 4 y 5 horas después de administrado el analgésico. Además se tomarán tres muestras de sangre arterial para medir PO2, PCO2 y SO2; la primera se tomará antes de administrar el analgésico, la segunda una hora después de administrado y la tercera a las tres horas.

Clinicamente se evaluará el estado de sedación con la siguiente escala

1. Ausente : paciente conciente.
2. Leve : paciente dormida que responde despierta ante estímulos verbales.
3. Moderada: paciente dormida que no responde a estímulos verbales, sólo lo hace a los nociceptivos.
4. Severa : pacientes que aún a los estímulos nociceptivos no responde.

El dolor será evaluado mediante las siguientes escalas:

1. Analóga - Visual de 0 a 10  
0 - 3 dolor leve

4 - 7 dolor moderado

8 - 10 dolor severo

2. Analógica - Verbal

1 - sin dolor

2 - casi no duele

3 - duele mucho

4 - dolor insoportable

Después de los 30 minutos de haber administrado el analgésico, ya sea Tramadol 100 mg I.V o Naibulfina 10 mg I.V se evaluará el dolor con las dos escalas mencionadas anteriormente (escala Analógica - Visual de 7 a 10 o Analógica - Verbal de 3 a 4).

Si el dolor se encuentra dentro del rango que clasifican al dolor entre moderado a severo, se aplicará una segunda dosis del analgésico que se esté administrando con la mitad de la dosis inicial (Tramadol 50 mg o Naibulfina 5 mg I.V).

Si después de 3 a 4 horas la paciente se sigue quejando de dolor con las características ya mencionadas, se excluirá del estudio y se reportará como fracaso del analgésico.

## RESULTADOS

Se evaluaron 50 pacientes postoperadas de Histerectomía Total abdominal las cuales fueron divididas en dos grupos, cada uno de ellos formado por 25 pacientes y con las cuales se formaron el grupo I y II.

El grupo I estuvo formado por pacientes con una edad promedio de  $42.6 \pm 3.4$  y un rango de 36 a 51 años, las cuales recibieron Clorhidrato de Tramadol 100 mg I.V. De este grupo se excluyeron a cuatro pacientes por persistir con el dolor por más de dos horas.

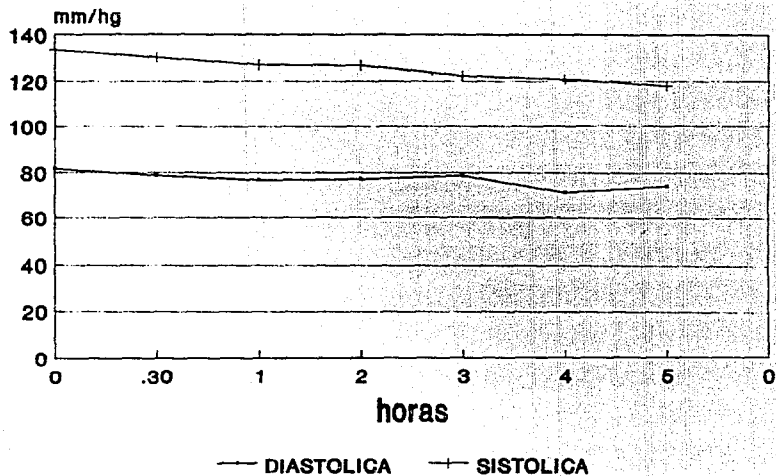
El grupo II estuvo formado por pacientes con edad promedio de  $42.6 \pm 4.6$  años y un rango de 35 a 56 años las cuales recibieron Clorhidrato de Nalbulfina 10 mg.

El análisis estadístico se efectúa por la "T student", el resultado no reveló diferencia estadísticamente significativa.

La presión arterial diastólica para el grupo I al inicio del estudio se presentó con una media de  $81.6 \pm 8.5$  mm/Hg y de  $74.2 \pm 5$  mm/Hg al final del mismo.

La presión arterial sistólica para el correspondiente al inicio fue de  $133.6 \pm 7.5$  mm/Hg como media y una final de  $118 \pm 7.9$  mm/Hg.

**Fig 1. PRESION ARTERIAL EN LOS  
PACIENTES DEL GRUPO I**



**Hay una disminución de la presión  
arterial, leve pero sostenida.**

El análisis estadístico se efectúa por "T student" revelando que al inicio la presión arterial diastólica comparada con la final presentó una diferencia estadísticamente significativa con una p menor de 0.001 y para la diastólica con una p menor de  $5 \exp(-8)$ , observándose que hubo disminución de la presión arterial en forma leve pero sostenida con la administración del Tramadol (figura 2).

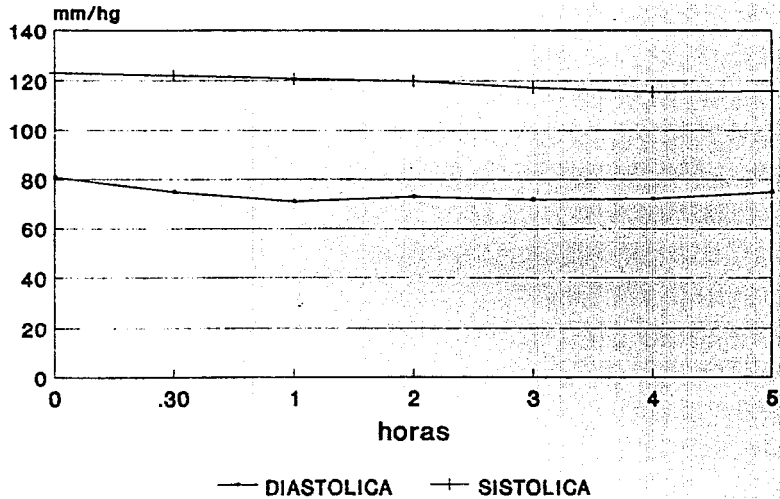
La presión arterial diastólica para el grupo II al inicio del estudio se presentó con una media de  $80.8 \pm 9$  mm/Hg y a la quinta hora se encontró con promedio de  $75.2 \pm 8.7$  mm/Hg.

La presión arterial sistólica se reporta con este grupo de  $123 \pm 0.8$  mm/Hg y una final de  $116 \pm 8.1$  mm/Hg. El análisis estadístico reveló una diferencia significativa en la presión diastólica inicial y la encontrada a las tres horas, con una p menor a 0.0002 la cual disminuye a la quinta hora con una p menor de 0.03 y para la presión sistólica se reporta una diferencia significativa entre la primera y última determinación con una p menor a 0.01, con disminución mínima de la presión sistólica a cargo del estudio.

En este grupo se observó una caída importante en la presión diastólica en forma de curva, la cual fue máxima a las tres horas y fue recuperándose al final aún cuando esta caída no se reflejó en el estado físico del paciente, la presión sistólica presentó una leve disminución sostenida ya descrita anteriormente (figura 3).



**Fig 2 PRESION ARTERIAL EN LAS  
PACIENTES DEL GRUPO II**



La presión arterial disminuye y hace una curvatura, para volverse a incrementar al final.

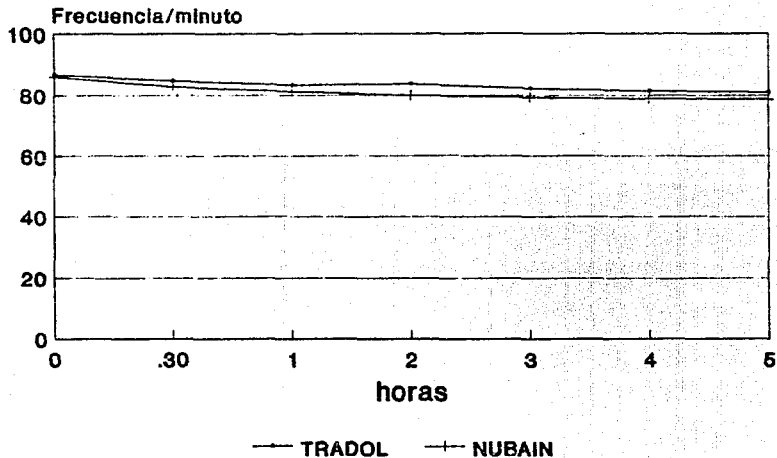
La frecuencia cardíaca para el grupo I se encontró en la basal de  $89.9 \pm 0.6$  y fue disminuyendo gradualmente, encontrándose a la quinta hora con unas cifras de  $81 \pm 4.7$  y una p menor a 0.0008 .

Para el grupo II se reportan cifras iniciales de  $82.2 \pm 7.1$  y finales de 77.7, revelando una diferencia estadísticamente significativa con una p menor a 0.00002 . Para ambos grupos se observa una disminución de la frecuencia cardíaca en forma sostenida siendo más importante para el grupo II (figura 4).

La frecuencia respiratoria para el grupo I se reporta al inicio del estudio de  $20.8 \pm 4$  y al final de  $18.6 \pm 1.8$  con una diferencia estadísticamente significativa de p menor de 0.001 y para el grupo II se reporta inicialmente una media de  $20.6 \pm 3$  y una final de  $15.6 \pm 0.7$  con una diferencia estadísticamente significativa de p menor de  $9 \exp (-9)$ , nuevamente en ambos grupos se observa una disminución sostenida y de mayor importancia para el grupo II (figura 5).

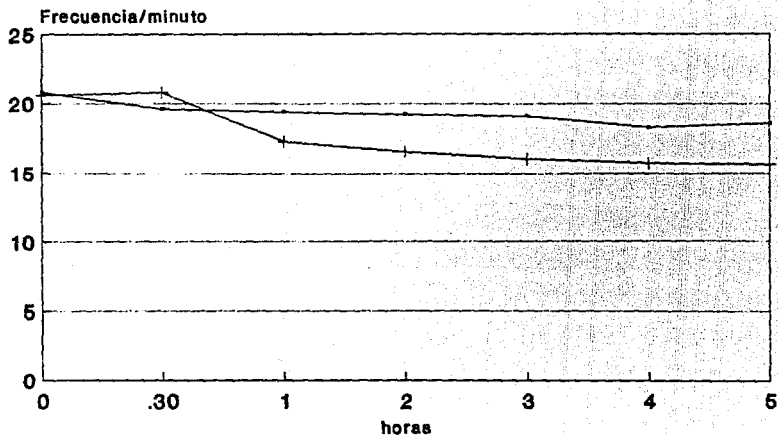
La PO2 se reporta para el grupo I de  $66.1 \pm 10.3$  inicialmente, y con una final de  $72.2 \pm 5.3$  no revelando una diferencia estadísticamente significativa. La PO2 para el grupo II inicialmente es de  $66.3 \pm 4.7$  con una final de  $69.9 \pm 3.9$  revelando una diferencia estadísticamente significativa de p menor de 0.01; lo que indica que en el grupo II se presenta una

**Fig 3 FRECUENCIA CARDIACA EN LAS  
PACIENTES DEL GRUPO I y II**



Se observa una disminución en forma sostenida siendo mas importante para el Grupo 11

**FIG 4 FRECUENCIA RESPIRATORIA EN LAS  
PACIENTES DEL GRUPO I Y II**



—+ TRADOL    -+ NUBAIN

**Se observa una disminución sostenida  
principalmente para el Grupo II**

leve mejoría de la PO2 al final del estudio, pero la comparación entre los dos grupos no revela diferencias estadísticamente significativas.

La saturación de O2 al inicio del estudio se reporta de  $92.7 \pm 2.8$  contra una final de  $94.9 \pm 2.3$  lo cual revela una diferencia estadísticamente significativa de  $p$  menor de 0.009. Para el grupo II inicialmente se reporta una media de  $91.5 \pm 3$  y una final de  $95.4 \pm 4$  lo cual fue estadísticamente significativo con una  $p$  menor de 0.00005. Se observa una recuperación adecuada en ambos grupos, sin embargo fue más importante para el grupo II con una  $p$  menor de 0.01.

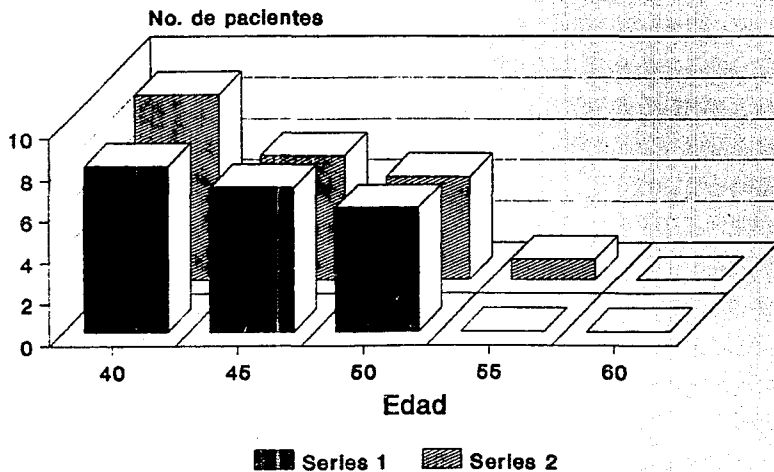
Se evaluó el grupo de pacientes que manifestaron vómito de las cuales cinco pertenecían al grupo I y ocho del grupo II. El análisis estadístico se hizo por medio de la chi cuadrada no encontrándose diferencias estadísticamente significativas, igualmente se efectúa análisis estadístico para el grupo de pacientes que presentaron náuseas reportándose del grupo I a doce pacientes y del grupo II quince pacientes.

Se evaluó el grado de somnolencia (por la escala mencionada) en ambos grupos reportándose en el grupo I a veinte pacientes con somnolencia leve y en el grupo II cincuenta y dos pacientes con somnolencia leve y siete con somnolencia modera-

da a las cuales se les aplicaron puntas nasales con oxígeno.

En cuanto al dolor, éste fue evaluado por la escala Analógica - Visual Analógica - Verbal reportándose para ambos grupos un promedio de 8.5, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa. En el grupo II el dolor disminuyó rápidamente posterior a la administración del analgésico en la primera hora, teniendo un promedio de  $0.08 \pm 0.4$ , a comparación del grupo I, en el cual el dolor no disminuyó con la misma velocidad del grupo II e incluso persistió en algunos casos por más de tres horas. Al final del estudio se obtiene un promedio de  $1.5 \pm 9.2$ .

**Fig. 5 Edad de pacientes de los Grupos I y II**



**No se encuentra diferencia estadísticamente significativa**

## ANALISIS DE RESULTADOS

Hackl, Fitzal y Lackner en su estudio: " Tramadol o Nalbulfina para control del dolor postoperatorio " en donde reportan 17 pacientes postoperadas de Colectectomía a las cuales les fueron administrados a un grupo Tramadol y a otro Nalbulfina para control del dolor postoperatorio con buen éxito en todas las pacientes que les fuera administrado Tramadol.

Concluyen que la eficacia analgésica del Tramadol es superior a la Nalbulfina.

Sin embargo, en nuestro estudio efectuado en pacientes postoperadas de Histerectomía Total Abdominal concluimos que la Nalbulfina resultó ser más eficaz para suprimir el dolor que el Tramadol.

Además se observó que cuatro pacientes del grupo I que les fue administrado Tramadol fueron excluidas del estudio por persistir el dolor de moderado a severo a pesar de haber administrado una segunda dosis.

Sin embargo, como mencionamos en la introducción, su eficacia analgésica se ve opacada por la presencia de sus efectos colaterales, como es el caso de la somnolencia. Se observó que el porcentaje de somnolencia fue más alto en el grupo I que en el grupo II.

En este grupo se reporta que 52 pacientes tuvieron somnolencia



leve y 7 moderada, a las cuales se les colocó puntas nasales con oxígeno.

## CONCLUSIONES

1. La comparación entre Tramadol y Nalbuphina no muestra ser superior en pacientes postoperadas de Histerectomía Total Abdominal.
2. La administración de estos analgésicos no tuvo repercusión en las variables fisiológicas.
3. Se encontró que el Tramadol tiene mucho menos efecto en el paciente para inducir somnolencia.

## REFERENCIAS

- [1] Vickers, O'flaherty, Stekoly: Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* (47): 291-296, 1992.
- [2] Harmor, Roses, Blackwell: Clinical trial of analgesic drugs. *Scientific Publications*: 42-50, 1985.
- [3] Honnies H., Fridericks E., Shneider J.: Receptor binding analgesic and antitussive potency of tramadol and other selected opioids (38): 877-880, 1988.
- [4] Codd, Raffa: Opioid binding potency and inhibition of neurotransmitter uptake by the analgesia tramadol. *Abstract Meetings Society for Neuroscience*, 1990.
- [5] Driessen B., Reinam W.: Effects of tramadol on noradrenaline release from rat brain cortex slices. *Arch. Pharmacology*. 339:R89, 1989.
- [6] Hennies H., Fridericks, Wilsmann: Effects of the opioid analgesic tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. *Biochemical Pharmacology* (31): 1654-1655, 1982.

- [7] Driesson B.: In vitro - Untersuchungen zur Wirkung von tramadol. Seinem Hauptmetaboliten und dem tramadol analogen EM 405 auf Neurotransmitter - Systeme im Journal N, 1542. Freie Universität, 1991.
- [8] Finch J.S., Dekornfeld T.Y.: Clinical Investigation of tramadol HCl. The pharmacologist, 12, 231, 1970.
- [9] Flick K., Frankus E., Fridericks E.: Untersuchungen zur chemischen Struktur und analgetischen Wirkung von phenylsubstituierten aminomethylcyclohexanolen. Arzneimittelforsch/Drugs Res. 28(1) 107-113, 1978.
- [10] Frankus E., Fridericks E., Kim S.M.: Über die Isomeren trennung Strukturklärung und pharmakologische Charakterisierung von 1-(m-Methoxyphenyl)-2-(dimethylaminomethyl)-cyclohexanolen. Arzneimittelforsch/Drug Res. 28(1), 114-121, 1978.
- [11] Frankus E., Fridericks E.: Phenylsubstituted aminomethylcyclohexanole derivatives with potential analgesic action. Naunyn. Arch. Pharmacol. 337 28, 1980.

- [12] Müller G., Wilsmann: Pharmacological characterisation at tramadol a new synthetic opioid analgesia. Arch. Pharmacol 313 Suppl. R29, 1980.
- [13] Bendisen: Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. New Engl. J. Med 269, 1963.
- [14] Elicoteaux, Fergare, Lemounaud: Ambulatory analgesia and anesthesia. Conv. Med. 5, 4/5, 1986.
- [15] Fitzal, Lackner and Hackl: Tramadol in patient-controlled analgesia for treatment at postoperative pain. Anaesthesia and General Int. Careclinic: 2-13, 1980.
- [16] Seitz, Lubbe, Fircherei: Einfluss von tramadol auf die ventilatorische CO<sub>2</sub>. Antwort auf den Mundokklusionsdruck. Anaesthesist (34): 241-246, 1985.
- [17] Noinhardt A., Viennet, Audion, Fergare: Choix d'un analgesique central pour l'anesthésie avec respiration spontanée. Cahiers d'anesthésiologie (37): 637-644, 1984.
- [18] Malishecuski, Fabel: Einfluss von starken analgetika auf den mundokklusionsdruck und die ventilatorische.

Anesthesie-Intensivtherapie, (15): 470-478, 1980.

[19] Seit, Lubbo, Kirchner: The influence of nalbuphine, tramadol and piritramide on the ventilatory CO<sub>2</sub> response and the mouth occlusion pressure. Anaesthesia (35): 134, 1986.

[20] Vogel Burchand, Valie Ober die wirkung von tramadol auf atmung und kreslauf drug. Res. 28: 123.

[21] Friderick E., Müller G., Wilsmann: Pharmacological characterisation of tramadol a new synthetic opioid analgesic. Arch. Pharmacology 313, R29, 1980.

[22] Vickers, Harmer: Patient controlled analgesia Oxford: Black well Scientific Publications, 42-50, 1985.