



## ARTÍCULO ORIGINAL

Vol. 30. No. 2 Abril-Junio 2007  
pp 91-96

## Utilidad analgésica del clorhidrato de tramadol en pacientes con dolor

Dra. Bertha Trejo-Ángeles,\*,\*\* Dr. Uriah Guevara-López,\* Dr. Pedro Ramos-Rocha,\*\*\*,\*\*\*\*

Dr. Óscar Cruz-Orozco,\*\*\* Dr. Alfredo Covarrubias-Gómez,\*,\*\*\*\*

Dra. Leticia Leal-Gudiño,\*,\*\*\*\*\* Dra. Sandra P Gaspar-Carrillo\*

\* Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

\*\* Departamento de Medicina Crítica. Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza», ISSSTE.

\*\*\* Jefatura de Área Medica División de Hospitalares. Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\*\* Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Rehabilitación.

\*\*\*\*\* Unidad de Trauma y Choque. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

*Solicitud de sobretiros:*

Dra. Bertha Trejo Ángeles.

Departamento de Medicina Crítica,

Hospital Regional «Gral. Ignacio Zaragoza», ISSSTE.

Calzada Ignacio Zaragoza Núm. 1711,  
Col. Ejército Constitucionalista, 09220  
México D.F.

Tel: 57 30 96 58.

57 16 52 00 Ext. 6855.

E-mail: betytrejoa@yahoo.com

Recibido para publicación: 14-02-06

Aceptado para publicación: 30-08-06

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la potencia analgésica del clorhidrato de tramadol en pacientes con dolor de intensidad moderada a severa, y sus posibles efectos adversos. **Material y métodos:** Se evaluaron 59 pacientes, con dolor de diferente tipo e intensidad, que iniciaran con clorhidrato de tramadol como monoterapia antiálgica. Se registró el dolor inicial mediante la escala visual analógica (EVA) de 11 puntos y la versión corta del cuestionario de McGill. Para evaluar el efecto analgésico del fármaco se califica el dolor con la escala de EVA por dos ocasiones, documentándose la presencia de efectos colaterales. A los resultados obtenidos se les aplicó estadística descriptiva, prueba t, Chi-cuadrada y ANOVA. Se consideró significativo los valores con una  $p \leq 0.05$ . **Resultados:** Para su análisis se consideraron 55 pacientes. Con media de edad de 55 años. El 69.09% presentó dolor no oncológico, el 30.9% por cáncer, el 58% dolor crónico y 42% agudo. El 72.7% recibió el fármaco por vía oral y el 27.27% endovenosa. Los efectos secundarios se presentaron en el 36.36% de los pacientes, el 45% con estreñimiento, el 25% con mareo, 20% náusea y 10% con diaforesis. Se encontraron diferencias significativas entre la medición inicial del EVA y la segunda ( $p < 0.0001$ ) y entre la primera y tercera ( $p < 0.0001$ ). No se encontró, entre el tipo de dolor, su cronicidad ni la vía de administración respecto a la intensidad.

**Palabras clave:** Dolor, tramadol, eficacia, potencia analgésica, efectos adversos.

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate the analgesic potency of tramadol hydrochloride (TH) for patients with moderate to severe pain, and its potential adverse effects. **Method:** Fifty-nine patients suffering pain of different type and intensity were given TH as analgesic monotherapy. The participants evaluated their baseline pain using an 11-points visual analogue scale (VAS) and answered a short version of the McGill questionnaire and to evaluate the analgesic effect of the drug, they answered twice VAS and registered its adverse effects. Data were analyzed by using descriptive statistics, t test,  $\chi^2$  test and ANOVA;  $p$  values  $< 0.05$  were considered statistically significant.

**Results:** Fifty-five patients were included in the analysis. The average mean of age was 55 years; 69.09% did not have cancer-related pain, while 30.9% did. 58% had chronic pain and 42% had acute pain; TH was given orally to 72.2% and 27.8% through intravenous injection. 36.3% of participants had secondary effects such as constipation (45%) dizziness (45%) nausea (20%) and diaforesis (10%). Statistically significant differences were found

*between the baseline and post-intervention VAS evaluations ( $p < 0.0001$ ), while the type of pain, chronicity and drug route of administration did not show differences regarding pain intensity.*

**Key words:** Pain, tramadol, effectiveness, analgesic potency, adverse effects.

## INTRODUCCIÓN

El tramadol está indicado en dolor moderado a severo, en dolor agudo o crónico y en analgesia perioperatoria. Es un analgésico opioide de acción central, agonista puro no selectivo, con afinidad por receptor mu. Se ha propuesto que su efecto analgésico se debe a su acción sobre los receptores comentados y a la inhibición de la recaptura neuronal de noradrenalina y serotonina<sup>(1)</sup>.

La potencia del tramadol es el 10% de la morfina parenteral, más del 90% es absorbido después de su administración oral, después de su ingesta por esta vía, la concentración sérica es a 1.2 h.

El tramadol y sus metabolitos son excretados casi completamente por vía renal. En caso de función hepática y renal deteriorada la vida media puede prolongarse ligeramente<sup>(2)</sup>. En cuanto a sus interacciones medicamentosas, la carbamazepina reduce el efecto analgésico y acorta la duración de acción del tramadol<sup>(3)</sup>.

Entre los efectos adversos más frecuentes se reporta náusea, mareo en más del 10%, del 1 al 10% vómito, estreñimiento, diaforesis, resequedad de la boca, cefalea<sup>(3)</sup>.

El tramadol se elimina sólo en cantidades mínimas del suero por diálisis, por lo tanto el tratamiento de intoxicación no es suficiente en el manejo de sobredosis.

Particularmente el dolor oncológico es un problema que involucra por igual al paciente, familia, personal de salud y autoridades sanitarias. Su tratamiento inadecuado genera un severo deterioro de la calidad de vida<sup>(4)</sup>. En el caso de los pacientes con cáncer, el 50% presentan dolor en alguna etapa de su enfermedad, incrementándose en los terminales a un 74%<sup>(5)</sup>. La Organización Mundial de la Salud en 1995 incluyó al tramadol dentro del grupo de analgésicos útiles en el segundo peldaño de la escalera analgésica para el manejo del dolor crónico<sup>(5)</sup>.

El dolor somático se produce por la estimulación de los nociceptores de la piel, hueso, o partes blandas (metástasis óseas, incisiones quirúrgicas y lesiones musculoesqueléticas) y clínicamente se manifiesta como un dolor punzante sordo, continuo y bien localizado<sup>(6)</sup>.

En el dolor visceral la activación de los nociceptores se produce por infiltración, compresión, distensión, tracción o isquemia de las vísceras pélvicas, abdominales o torácicas; así como espasmo de la musculatura lisa de la víscera hueca. Clínicamente se refiere como dolor mal localizado, profundo, opresivo<sup>(7)</sup>. Cuando se presenta de forma aguda puede acompañarse de náu-

sea, vómito, diaforesis, taquicardia, hipertensión y además la irradiación puede ser a zonas distantes. Diversos estudios apoyan que este tipo de dolor (nociceptivo) es un dolor que responde muy bien a la escalera terapéutica de la OMS.

El dolor neuropático se presenta por lesión del sistema nervioso, secundaria a compresión tumoral, infiltración de nervios periféricos, médula espinal o por una lesión nerviosa o medular secundaria a cirugía, radioterapia o quimioterapia. La lesión nerviosa condiciona cambios anatómicos y neurofisiológicos que inducen cambios en la transmisión de los impulsos nerviosos y reorganización del procesamiento central<sup>(8,9)</sup>.

Se ha considerado que este fármaco pudiera ser útil en los tres tipos de dolor descritos sin importar su intensidad<sup>(10,11)</sup>, razón por la que nos propusimos evaluar la potencia analgésica del clorhidrato de tramadol en pacientes con dolor de intensidad moderada a severa, además de observar sus posibles efectos adversos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

De los pacientes ambulatorios y hospitalizados consultados por primera vez en la Clínica de Dolor y Medicina Paliativa del INCMNSZ durante el período de agosto a diciembre de 2005 se tomó una muestra de 59 sujetos para estudiarlos en forma prospectiva, descriptiva y longitudinal.

Se incluyeron a los portadores de dolor agudo o crónico, oncológico o no oncológico, con intensidad moderada a severa, sin alteraciones renales hepáticas o de la conciencia y que iniciaran con clorhidrato de tramadol como monoterapia antiálgica; la dosis se ajustó de acuerdo al umbral y edad del paciente que va desde 50 a 400 mg en 24 h ya sea por vía oral o parenteral.

En la evaluación inicial se estimó la intensidad del dolor mediante la escala visual analógica (EVA) de 11 puntos (línea recta que va de 0, donde no hay dolor, a 10, el máximo dolor que nunca antes haya tenido, 5 (dolor moderado) y la versión corta de cuestionario de McGill (Dónde es el dolor? ¿Cómo siente el dolor? ¿Cómo cambia el dolor con el tiempo? ¿Qué tan fuerte es su dolor?).

Para evaluar el efecto analgésico del tramadol, se midió la intensidad del dolor mediante la EVA en dos ocasiones, con un intervalo de una semana entre cada registro. En cada ocasión se documentó la presencia de efectos colaterales por aparatos y sistemas mediante la aplicación de un cuestionario diseñado para este propósito.

**Análisis estadístico:** A los resultados obtenidos se les aplicó estadística descriptiva. A las variables paramétricas una prueba t y a las no paramétricas la prueba de  $\chi^2$  y ANOVA. Se consideró significativo los valores con  $p \leq 0.05$ .

## RESULTADOS

De los 59 pacientes elegidos, sólo 55 fueron considerados para su análisis. Cuatro se movilizaron (2 por rotación opioide y 2 por abandono del tratamiento) (Figura 1). La moda de la edad fue de 55 años (rango con 1DS de 40.5 a 74.5), con predominio del género femenino (60%). El 69.09% presentó dolor no oncológico y el 30.9% dolor por cáncer. 58% tuvieron dolor crónico y 42% dolor agudo.

En cuanto al dolor agudo el 24.13% fue del tipo neuropático y 75.86% tipo nociceptivo; en el caso de dolor crónico 87.5% fue tipo neuropático y el 38.23% del tipo nociceptivo.

El 72.7% de los pacientes recibió el fármaco por vía oral y el 27.27% endovenosa. En cuanto a las características del dolor obtenidas en el cuestionario corto de McGill, el 60% lo describió como desconfortante, 29% estresante, 7% horrible, 2% medio y 2% terrible.

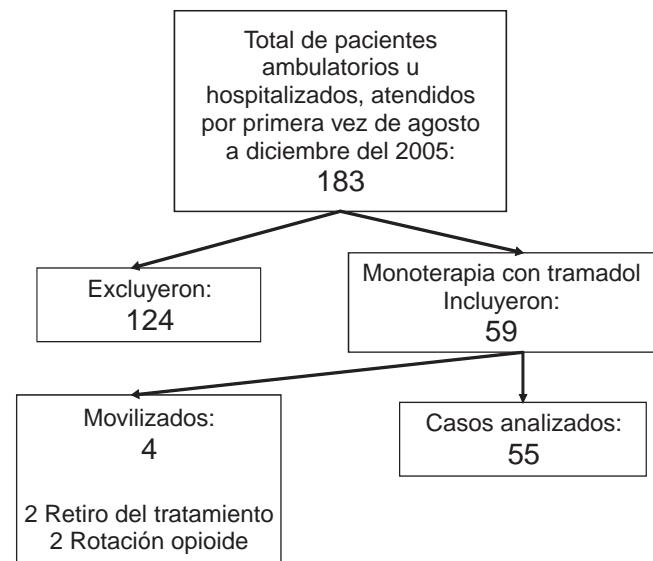
Los efectos secundarios se presentaron en el 36.36% de los pacientes, el estreñimiento en el 45%, el 25% mareo, el 20% náusea y en el 10% diaforesis. Éstos no relacionados con la dosis; lo presentaban de igual manera de 50 a 400 mg en 24 h se reportaron más efectos colaterales por vía oral que por vía intravenosa.

Se encontraron diferencias significativas entre la medición inicial del EVA respecto a la segunda ( $p < 0.0001$ ) y tercera medición ( $p < 0.0001$ ). Éstas no se encontraron, entre el tipo de dolor y su cronicidad. Tampoco entre la vía de administración respecto a la intensidad inicial, segunda y tercera mediciones.

## DISCUSIÓN

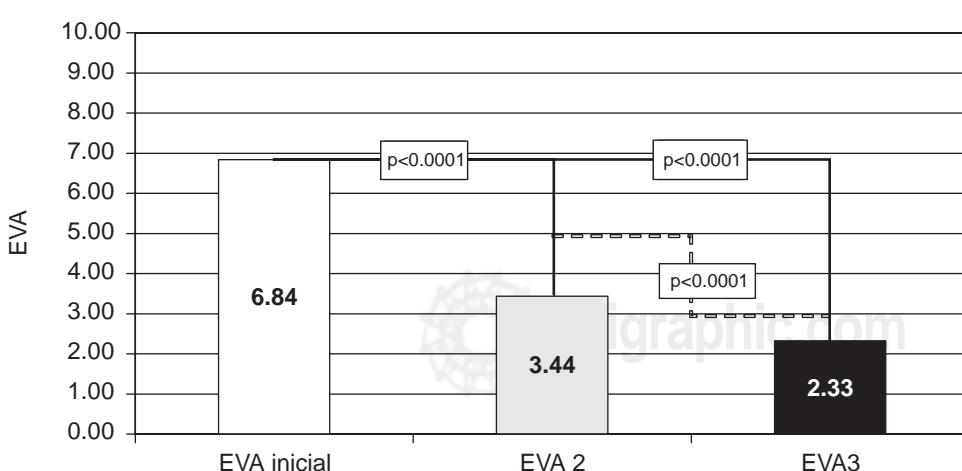
Los resultados obtenidos sugieren que el tramadol disminuye el dolor independientemente del tipo de dolor y su intensidad.

El 69.7% de las mujeres referían dolor crónico y en pacientes masculinos el 59.1% refirió dolor agudo, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p = 0.034$ ). Esto pudiera re-

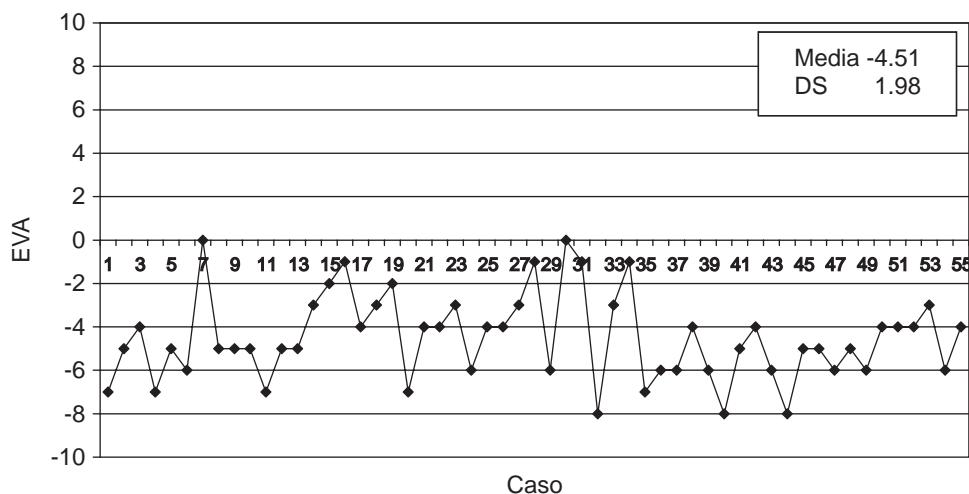


La muestra obtenida corresponde al 32.2% de los pacientes ambulatorios y hospitalizados atendidos durante el periodo de estudio. Esta muestra es concordante con el teorema central del límite, el cual demuestra de forma matemática que para poblaciones de estudio pequeñas se requieren muestras pequeñas y viceversa.

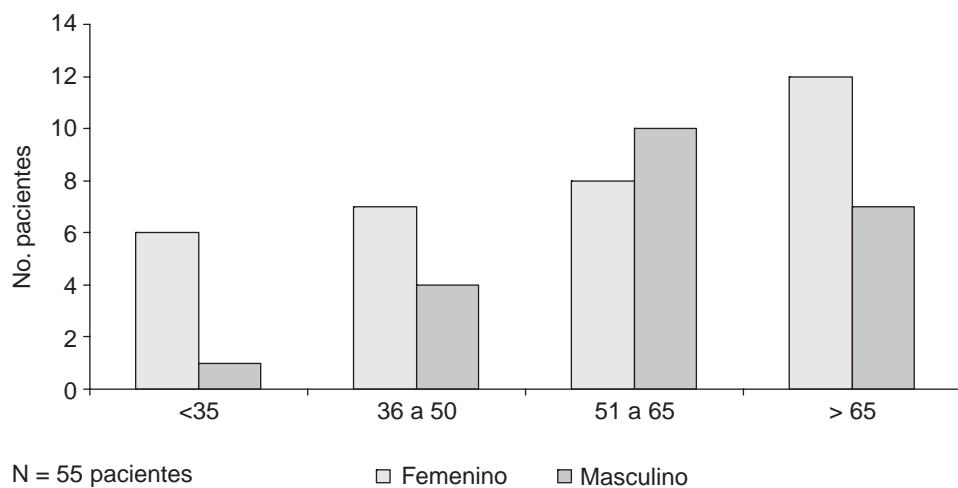
**Figura 1.** Análisis discriminante para la obtención de la muestra de estudio.



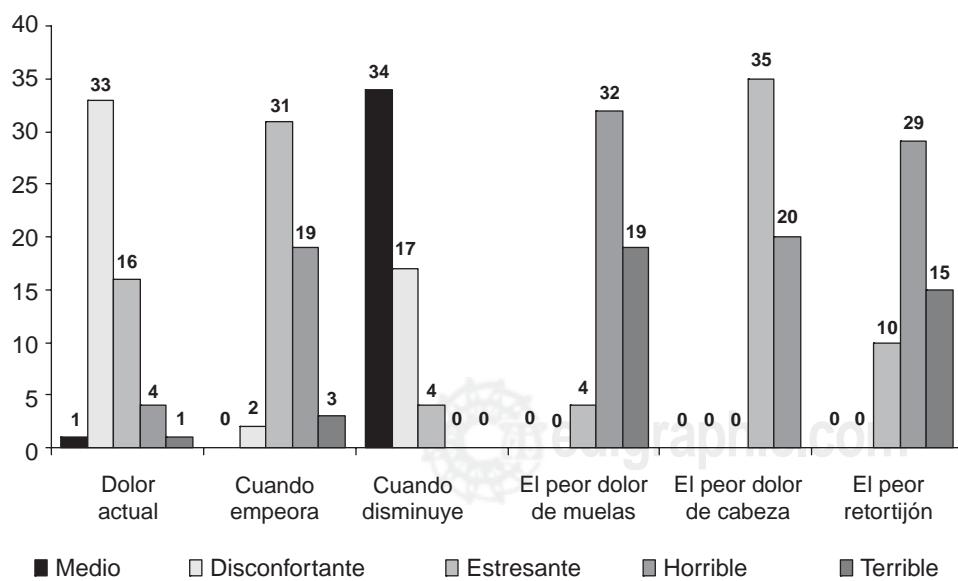
**Figura 2.** Valor de la EVA al inicio y en dos mediciones semanales subsecuentes.



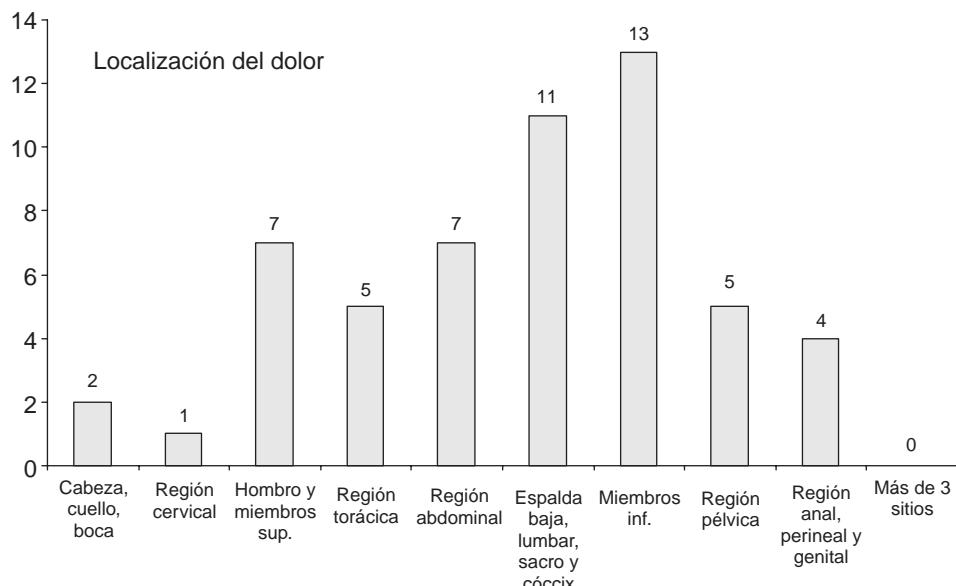
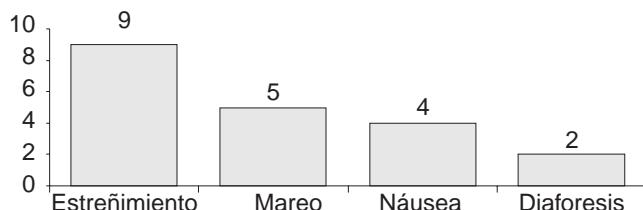
**Figura 3.** Relación entre el EVA final y el inicial.



**Figura 4.** Distribución por grupos de edad (años).



**Figura 5.** Descripción del dolor (Mc-Gill).

**Figura 6.** Localización del dolor.**Figura 7.** Presentación de efectos adversos.

lacionarse, con que en este estudio, el tipo de diagnósticos reportados en sexo femenino con mayor porcentaje son los siguientes: osteoartrosis degenerativa, artritis reumatoide, canal lumbar estrecho y neuropatía diabética; mientras que en sexo masculino, los diagnósticos son: dolor postoperatorio, oncológico y neuralgia posterterapéutica. O bien, pudiera relacionarse con diferencias de género respecto a la percepción del dolor<sup>(12,13)</sup>.

La vía oral fue utilizada más frecuentemente que la endovenosa y este hallazgo se presentó tanto en los pacientes hospitalizados como en los ambulatorios. Con lo anterior podemos inferir que el empleo de esta ruta de administración con frecuencia proporciona una adecuada analgesia, lo que posiblemente favorezca el ahorro de recursos materiales, humanos y financieros; sin embargo, respecto al empleo de este fármaco no encontramos referencias que sustenten esta aseveración.

Por otro lado, al 65% de los pacientes con dolor agudo, se les administró el tramadol por vía intravenosa y a la totalidad de los pacientes con dolor crónico, lo recibió en forma oral; siendo esto significativo estadísticamente ( $p \geq 0.000$ ). Este comportamiento podría explicarse debido a que en este estudio, los pacientes con dolor agudo presentaron una

mayor intensidad del dolor que los pacientes con dolor crónico<sup>(14,15)</sup>. Lo que nos obliga a generar nuevas líneas de investigación tendientes a detallar si la intensidad del dolor interfiere con la selección de la vía de administración de este medicamento, o bien si la ruta de administración modifica la percepción del dolor.

Un 79% de los pacientes que recibieron el fármaco por vía oral no requirieron rescates (dosis extra del mismo fármaco, administrado en caso de presentarse dolor entre toma horaria) lo cual sugiere lo siguiente: que fue eficaz a las dosis prescritas, que el dolor que presentaron fue constante y no presentaron dolor de tipo irruptivo, o a otras causas. Sin embargo, el empleo de esta vía presentó reacciones adversas en el 72.7% de sujetos; la más frecuente fue el estreñimiento<sup>(16)</sup>. Esto último contrasta con lo reportado por otras series, que señalan que el empleo de este fármaco por esta ruta presenta este efecto en menor proporción, respecto a otros opioides<sup>(3,17,18)</sup>.

En los pacientes con dolor agudo, 66.7% recibieron rescate a la semana de iniciar tratamiento

(La dosis de rescate fue desde el 25% de la dosis base hasta duplicar esta última sin rebasar 400 mg en 24 h). Esto pudiera deberse al desarrollo de cierta tolerancia a la temporalidad del dolor, a la presencia de dolor irruptivo o a causas no relacionadas al fármaco, como son un incremento del dolor por causas intercurrentes, nuevos dolores y/o la presencia de comorbilidades. Este dato resulta de interés para buscar mediante estudios controlados una respuesta categórica.

Un hallazgo interesante fue el que en los pacientes con dolor oncológico, el 77.3 presentaron dolor agudo ( $p \leq 0.000$ ) y razón de momios (RM) de 4.7 con IC 95% de 2.04-19.96,

lo que contrasta con la idea de considerar a este tipo de dolor en un rubro aparte del agudo<sup>(19,20)</sup>. Este evento ocurrió sin importar la temporalidad e intensidad del dolor, resultando determinante el hecho de que el manejo del dolor agudo requiere de un tratamiento enérgico empleando fármacos y dosis eficientes. Por otra parte, de los pacientes hospitalizados el 63.2% referían dolor crónico, esperándose también que en éstos la intensidad del dolor fuera mayor.

Finalmente, podemos concluir que a pesar del tamaño de la muestra los resultados apoyan que el tramadol es un

fármaco eficaz para el manejo del dolor de moderado a severo y que independientemente de las dosis produce constipación en una proporción mayor a lo esperado, también que la presencia de dolor agudo o crónico no guarda relación con el tipo de paciente (ambulatorio u hospitalizado) y que no se puede ser categórico respecto al resto de variables estudiadas, requiriéndose de otros estudios que nos permitan aclarar estas interrogantes para emplear mejor éste y otros fármacos en beneficio de los pacientes con dolor.

## REFERENCIAS

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879-923.
2. Lesley JS. Adis Drugs Evaluation. Tramadol. A review of its Use in Perioperative Pain. Drugs 2000;60:139-176.
3. Holford NHG. A size standard for pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 1996;30:329-332.
4. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose Tramadol in comparison to low-dose Morphine for Cancer Pain Relief. J Pain Symp Management 1999;41:174-179.
5. World Health Organization. Cancer Pain relief. Anesth Anlg 1988;67:1159-1161.
6. Robert B, Raffa P. Mechanism of action of analgesics used to treat osteoarthritis pain. Rheumatic Diseases Clinics of North America 2003;29.
7. Fitzgibbon D, Posner K, Domino K, et al. Chronic Pain Management. American Society of Anesthesiologist closed claims project. Anesthesiology 2004;100:98-105.
8. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. Mayo Clin Proc 2004;79(12):1533-1545.
9. Arner S, Meyerson B. Opioids in neuropathic pain. Pain Digest 1993;3:15-22.
10. American Family Physician. Tramadol for Acute Pain: A Review of the Evidence. American Academy of Family Physicians 2005;72:10.
11. Garcia A, Lara R. Tramadol retard chronic pain non cancer and cancer. Lancet 1993;341:1075-1079.
12. Kim E, Beverly E, Thorn L. An evaluation of sex differences in psychological and Physiological responses to experimentally-induced pain: a path analytic description. Pain 2004; 112:188-196.
13. Sanford S, Kersh B, Thorn B, et al. Psychosocial mediators of sex differences in pain Responsivity. J Pain 2002;3:58-64.
14. Reed TA, Wolfe J. Chronic Pain Management in the Surgical Patient. Surgical Clinics of North America. 2005;85.
15. Ballantyne J, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. New Engl J Med 2003;349:1943-1951.
16. Bamigbade T, et al. The clinical use of Tramadol hydrochloride. Pain 1998;5:155-182.
17. Sunshine A. New Clinical Experience with Tramadol. Drugs 1994;47:8-18.
18. Gibson TP. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Analgesia with a tramadol. The American Journal of Medicine 1996;101:47-53.
19. Zenz M, Strumpf M. Long term oral opioid therapy in patients with chronic nonmalignant pain. J Pain Symptom Manage 1992;7:69-77.
20. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic non-malignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symtom Manage 1996;2-11:203-217.
21. American Academy of Pain Medicine and American Pain Society Consensus Statement. The use of opioids for the treatment of chronic pain. Clin J Pain 1997;13:6-8.
22. Harati Y, Gooch C, Swenson, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology 1998;50:1842-1846.
23. Boureau F, Legallicier P, Kabir M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, Double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2003;104:323-331.
24. Arner S, Meyerson B. Opioids in neuropathic pain. Pain Digest 1993;3:15-22.
25. Gobel H, Stadler T. Treatment of pain due to posherpetic neuralgia with tramadol. Clin Drug Invest 1995;10:208-214.
26. Pappagallo M, et al: Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. Ann Neurol 1994;35:54-56.
27. Sindrup SH, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized double-blind, controlled trial. Pain 1999;83:85-90.
28. Sindrup SH, et al. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolites levels. Clin Pharmacol Ther 1999;66:636-641.
29. Watson CPN. The treatment of neuropathic pain. Antidepressants and opioids. Clin J Pain 2000;16S:49-555.
30. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. Pain 1999;83:389-400.

