



Eficacia y seguridad de la combinación tramadol-ketorolaco en cirugía del abdomen superior

Dra. Rosa María Villegas-Gómez,* Dra. Diana Antonieta Sánchez-Zárate,**
Dr. Gabriel E Mejía-Terrazas***

- * Anestesióloga Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital General de Atizapán, Profesor Titular del Curso de Postgrado en Anestesiología Universidad Autónoma del Estado de México.
- ** Anestesióloga adscrita al Hospital General de Atizapán.
- *** Anestesiólogo-Algólogo adscrito a la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de Rehabilitación.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Rosa María Villegas-Gómez
Hospital General de Atizapán «Dr. Salvador González Herrejón Dailmerchrysler». Blvd. Adolfo López Mateos Esquina Montesol S/N Atizapán de Zaragoza Estado de México. Correo electrónico: vrosi_gomez@yahoo.com.mx

Recibido para publicación: 16-10-2008.

Aceptado para publicación: 23-02-2009.

RESUMEN

Introducción: La mayoría de los pacientes postoperatorios no reciben un alivio adecuado. En este ámbito es donde las combinaciones analgésicas pueden tener ventajas. Por lo tanto, nosotros decidimos evaluar cuál es la dosis más adecuada de la combinación tramadol/ketorolaco para controlar el dolor postoperatorio secundario a colecistectomía abierta. **Material y métodos:** Se estudiaron 258 pacientes aleatorizados en 3 grupos. Grupo 1 tramadol 50 mg más 20 mg de ketorolaco, Grupo 2 recibió 100 mg y 40 mg respectivamente, Grupo 3 placebo. Se valoró intensidad y calidad del dolor con una escala visual analógica y la versión simplificada del cuestionario de McGill respectivamente, cada 4 horas durante 24 horas. Además se valoraron los efectos adversos. Análisis estadísticos media, desviación estándar, Chi cuadrada y t de Student. **Resultados:** La intensidad del dolor en el grupo 1 4.62 ± 0.67 , grupo 2 2.97 ± 0.91 , grupo 3 8.36 ± 0.80 , valor de $P \leq 0.0001$. Las cualidades del dolor grupo 1 5.08 ± 1.44 , grupo 2 4.17 ± 1.13 , Grupo 3 8.14 ± 0.83 . $P \leq 0.001$. Tiempo libre de dolor grupo 1 15.20 ± 3.29 horas grupo 2 20.00 ± 4.38 grupo 3 4.70 ± 1.40 horas, $P \leq 0.0003$. Efectos adversos grupo 1 vómito 9.3%; náusea 19.77%; somnolencia 20.93%, grupo 2 vómito 13.95%; náusea 25.58%; somnolencia 43.02%, grupo 3 vómito 8.14%, náuseas 13.95%. **Conclusión:** La dosis de tramadol 100 mg/ketorolaco 40 mg cada 8 horas durante las primeras 24 horas postoperatorias es eficaz y segura para el control del dolor posterior a colecistectomía abierta.

Palabras clave: Tramadol, ketorolaco, colecistectomía abierta, dolor postoperatorio, combinaciones analgésicas.

SUMMARY

Introduction: Most postoperative patients do not receive adequate relief. In this area is where analgesic combinations may have advantages. Therefore, we decided to evaluate what the best dose of the combination of tramadol + ketorolac to control postoperative pain secondary to open cholecystectomy. **Material and methods:** 258 patients randomized into 3 groups were studied. Group 1 received 50 mg tramadol plus 20 mg ketorolac, Group 2 received 100 mg and 40 mg respectively, Group 3 placebo. Group 1 received 50 mg tramadol plus 20 mg ketorolac; Group 2 received 100 mg tramadol plus 40 mg ketorolac, and Group 3 received placebo. Intensity and pain quality were assessed using a visual analogue scale and the simplified version of the McGill questionnaire, respectively, every 4 hours for 24 hours. The adverse effects also were assessed. Statistical analysis, mean, standard deviation, chi-square test and student's t-test. **Results:** Pain intensity in the Group 1 was 4.62 ± 0.67 , Group 2 was 2.97 ± 0.91 , and Group 3 was 8.36 ± 0.80 , P

value ≤ 0.0001 . The qualities of the pain were Group 1: 5.08 ± 1.44 , Group 2: 4.17 ± 1.13 , and Group 3: 8.14 ± 0.83 , $P \leq 0.001$. Pain-free time was Group 1: 15.20 ± 3.29 hrs; Group 2: 20.00 ± 4.38 , and Group 3: 4.70 ± 1.40 hours, $P \leq 0.0003$. Side effects were Group 1: vomiting (9.3%), nausea (19.77%), drowsiness (20.93%); Group 2 vomiting (13.95%), nausea (25.58%), drowsiness (43.02%); and Group 3 vomiting (8.14%), and nausea (13.95%). **Conclusion:** The dose of 100 mg tramadol/40 mg ketorolac every 8 hours during the first 24 postoperative hours is safe and effective for pain control after open cholecystectomy.

Key words: Tramadol, ketorolac, open cholecystectomy, postoperative pain, analgesic combinations.

INTRODUCCIÓN

A pesar del creciente interés en la fisiopatología del dolor, la mayoría de los pacientes postoperados no reciben un alivio adecuado⁽¹⁾. El tratamiento insuficiente puede atribuirse a varios factores, como la falta de educación formal sobre su manejo, ideas erróneas respecto al potencial adictivo de los opioides y la tolerancia a los mismos, una evaluación inadecuada, una interpretación errónea de las órdenes; y el énfasis tradicional en la dosis «PNR»⁽²⁾. Los enfoques terapéuticos recientes, como la analgesia controlada por el paciente y la anestesia epidural, involucran técnicas complejas que requieren servicios dirigidos por especialistas en dolor. Para hacer frente a esta necesidad, la Sociedad Americana de Anestesiología (AAS, Grupo de Trabajo para el Manejo del Dolor, Sección de Dolor Agudo, 1995)⁽³⁾ recomienda el desarrollo de servicios de dolor agudo multidisciplinarios o basados en la anestesia. En este ámbito es donde las combinaciones analgésicas pueden tener ventajas como son: múltiples mecanismos de acción y acción sinérgica, aceptada como un medio para intensificar el efecto analgésico, reducir efectos secundarios y promover un mayor apego al tratamiento⁽⁴⁾. Las características farmacocinéticas de los analgésicos que se combinan deben excluir la presencia de cualquier interacción indeseable. Se debe establecer que la presencia de otro analgésico en la formulación no modifique: la absorción, distribución, metabolismo o la eliminación de alguno de los componentes, deben ser compatibles entre ellos y de ser posible complementarse⁽⁵⁾. Es la sinérgica asociación de 2 principios activos reconocidos por su potencia y seguridad y que al unirse hacen realidad el concepto farmacológico de potenciación analgésica⁽⁶⁾. Por lo tanto, nosotros decidimos evaluar cuál es la dosis más adecuada de la combinación tramadol/ketorolaco para controlar el dolor postoperatorio secundario a colecistectomía abierta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez aprobado por el Comité de Ética del hospital se realizó estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo; se estudiaron 258 pacientes a los que se les dividió en

3 grupos de forma aleatoria. Grupo 1 recibió una dosis de tramadol 50 mg más 20 mg de ketorolaco, Grupo 2 recibió una dosis de 100 y 40 mg respectivamente, Grupo 3 placebo. Todos los pacientes fueron manejados con anestesia general balanceada de la siguiente manera: premedicación con ranitidina 50 mg + metoclopramida 10 mg IV, inducción: atropina 10 µg/kg, propofol 2 mg/kg, fentanyl 3 µg/kg, vecuronio 100 µg/kg, mantenimiento sevoflurano 2 a 3%. Se administró tramadol-ketorolaco en infusión continua; 30 minutos antes de terminar la cirugía y al tercer grupo por razones éticas y humanitarias se administró metamizol 1g. Posteriormente manejados con dosis cada 8 horas. Un investigador preparaba la medicación y la entregaba al investigador que administraba, un tercer investigador recababa los datos. Se valoró el dolor con una escala visual análoga y la versión simplificada del cuestionario de McGill cada 4 horas durante 24 horas. En caso de presentar dolor mayor de 4 se administraba una dosis adicional de 50 mg de tramadol, además se valoró la presencia de efectos adversos, así como su intensidad a través de una escala visual análoga. El análisis estadístico realizado fue medio, desviación estándar, de todas las variables, a las independientes se les aplicó la prueba de chi cuadrada, a las dependientes t de Student, ANOVA, Kruskal-Wallis y Mann-Whitney en el programa estadístico SPSS versión 12.

RESULTADOS

Los datos demográficos se observan en el cuadro I. La intensidad del dolor en el grupo 1 fue media de 4.62 ± 0.67 con un valor de $p \leq 0.002$ que para el grupo 2 una media de 2.97 ± 0.91 un valor de $p \leq 0.00001$, para el grupo 3 fueron una media de 8.36 ± 0.80 (Figura 1). Al comparar los tres grupos se observa diferencia estadística con valor de $p \leq 0.0001$ hacia el grupo 2 (Cuadro II). Las cualidades del dolor reportaron para el grupo 1 una media de 5.08 ± 1.44 con valor de $p \leq 0.00001$ siendo ésta significativa. El grupo 2 mostró una media de 4.17 ± 1.13 y valor de $p \leq 0.000002$ también significativo estadísticamente. La media del grupo 3 fue de 8.14 ± 0.83 . Al comparar los tres grupos, el resultado de $p \leq 0.001$ fue estadísticamente significativo a favor del grupo 2 (Cuadro II). La duración del tiempo libre de dolor reportó que para

el grupo 1 fue de un período aproximado de 15 horas, su media fue 15.20 ± 3.29 horas y con valor significativo para $p \leq 0.0002$; para el grupo 2 evidenció un tiempo aproximado de 20 horas, con media de 20.00 ± 4.38 y valor de $p \leq 0.00002$ siendo de igual manera significativo; para el grupo 3 el tiempo aproximado fue de 4 horas con una media de 4.70 ± 1.40 horas (Figura 2). Al comparar los grupos se encontró un valor estadístico de $p \leq 0.0003$ demostrando que el grupo 2 fue superior a los otros grupos.

Los efectos adversos presentados en el grupo 1 fueron vómito 9.3%; náusea 19.77%; somnolencia 20.93%. En el grupo 2 el vómito se presentó en 13.95%; náusea 25.58%; somnolencia 43.02%. Para el grupo 3 fue de 8.14% de vómito; 13.95% de náusea (Cuadro III). Al comparar los tres grupos el valor de p no fue estadísticamente significativo.

DISCUSIÓN

La coadministración del tramadol con ketorolaco ha demostrado ser una analgesia balanceada muy útil en los síndromes de dolor agudo como son el dolor postoperatorio o el dolor por

traumatismos. El tramadol es un opioide atípico debido a que actúa sobre el receptor mu y potencializa el sistema monoamínico, con lo que interviene en la recaptura de mediadores monoaminérgicos a nivel de las vías inhibitorias⁽⁷⁾. El ketorolaco controla efectivamente el dolor de tipo incidental mientras el tramadol actúa en el componente nociceptivo del dolor.

En nuestro estudio se demostró que el uso de esta combinación es eficaz en el control del dolor postoperatorio debido a que fue mejor que el placebo, la dosis de tramadol 100/40 ketorolaco obtiene un mejor control del dolor, por lo que consideramos es una dosis óptima para este tipo de cirugías, lo cual se pone de manifiesto ya que con esta dosis la intensidad del dolor fue menor; la valoración de las cualidades dolorosas reporta que a mayor dosis de la combinación, menor cantidad de cualidades experimentada por el paciente. Así como la duración de la analgesia, al emplear mayor dosis de fármacos se presenta una analgesia más duradera y le permite al paciente cursar con un postoperatorio más confortable al estar libre de dolor. Nosotros utilizamos la dosificación máxima de ketorolaco al día, por lo que los rescates se realizan, en caso necesario, con tramadol.

Los efectos adversos presentados en los tres grupos son similares en cuanto a la presencia de náusea y vómito, lo cual nos traduce que a estas dosis el tramadol no es más emetizante que el placebo y que la presencia de las mismas se debió a otros factores ya conocidos en el postoperatorio, como son el uso de opioides potentes como fentanyl y de anestésicos inhalados. Estos efectos deben manejarse con una medicación antiemética escalonada y principalmente tratar de prevenir su aparición. Un efecto que cabe destacar es la somnolencia que se presentó en los pacientes manejados con tramadol; este efecto está reportado del 7 al 17%^(8,9) de pacientes y cuando se asocia con el uso de fentanyl puede potenciar la misma situación que sucedió en nuestro estudio⁽¹⁰⁾. El tramadol es un opioide con un factor de seguridad importante, diferente a los demás opioides en cuanto a depresión respiratoria se refiere ya que se puede presentar excepcionalmente⁽¹¹⁾; por lo que no se debe temer esta complicación en el postoperatorio; a pesar de asociarlo con fentanyl no aumenta la incidencia de esta complicación⁽¹²⁾.

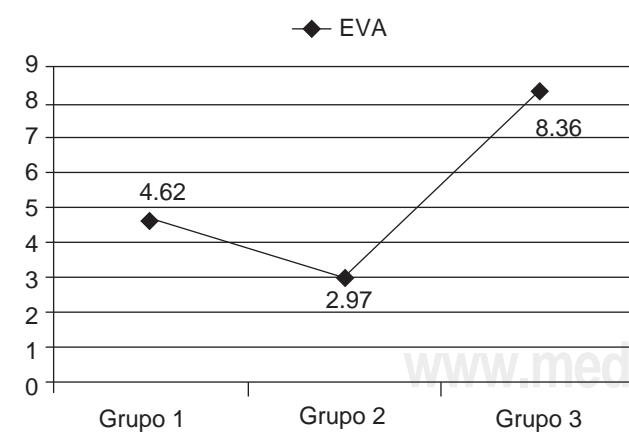
CONCLUSIÓN

Consideramos seguro el uso de la asociación tramadol/ketorolaco a las dosis expuestas debido a que los efectos adversos son similares a placebo. La dosis de tramadol 100 mg/ketorolaco 40 mg cada 8 horas durante las primeras 24 horas postoperatorias es eficaz para el control del dolor en colecistectomías abiertas. Y puede ser una alternativa adecuada en los centros donde no se tiene acceso a opioides mayores como morfina para el control del dolor postoperatorio. Este tipo de asociación analgésica puede garantizar un postoperatorio confortable, limitar las complicaciones, favorecer la rápida recuperación y disminuir los costos hospitalarios.

Cuadro 1. Datos demográficos.

Género	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Total
Fem.	72	70	75	217
Masc.	14	16	11	41
Edad				
Media	37.50	37.35	38.58	37.81
DE	8.75	10.39	9.60	9.58

DE desviación estándar.



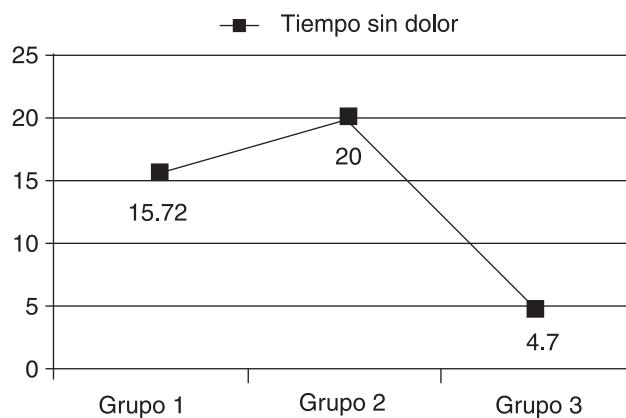
EVA Escala visual analógica

Figura 1. Intensidad del dolor (en media).

Cuadro II. Comparación entre grupos: dolor y efectos adversos.

Grupo	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	Media	DE	Valor p	Media	DE	Valor p	Media	DE	Valor p
Efectos adversos	3.83	1.46	0.05	3.24	1.38	0.03*	4.26	1.42	NS
Intensidad del dolor	4.62	0.67	0.002	2.97	0.91	0.00001*	8.36	0.80	NS
Tiempo sin dolor	15.72	3.29	0.0002	20.00	4.38	0.00002*	4.70	1.40	NS
Cualidades del dolor	5.08	1.44	0.00001	4.17	1.13	0.000002*	8.14	0.83	NS

DE = desviación estándar *p estadísticamente significativo

**Figura 2.** Tiempo libre de dolor (en horas).**Cuadro III.** Presencia de efectos adversos.

Grupo	Tipo de efecto adverso	Frecuencia	Porcentaje
1	Vómito	8	9.30
	Náusea	17	19.77
	Sedación	18	20.93
	Ninguna	43	50.00
2	Vómito	12	13.95
	Náusea	22	25.58
	Sedación	37	43.02
	Ninguna	15	17.44
3	Vómito	7	8.14
	Náusea	12	13.95
	Ninguna	67	77.91

Valor de p sin diferencia estadísticamente significativa para los 3 grupos.

REFERENCIAS

- Rawal N. Ten years of acute pain services-achievements and challenges. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:68-73.
- Sinatra R. Pain management and acute pain services. In: Cousins MJ, Bidenbaugh PO. Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1998:793-835.
- American Pain Society Quality Improvement Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute and cancer pain. *JAMA* 1995;1847-1880.
- Viscusi E. Emerging techniques in the treatment of postoperative pain. *Am J Health-Syst Pharm* 2004;61:11-14.
- Tallarida R, Raffa R. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. *Life Sci* 1996;58:23-28.
- Gonzales M. Analgesia multimodal postoperatoria. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:112-118.
- Castro F, Mosquera G, Pardo D. Tratamiento del dolor postoperatorio con PCA en cirugía del abdomen superior: estudio comparativo, tramadol versus metamizol y ketorolaco. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:12-16.
- Mulligan E. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: A comparative trial. *Journal of drug therapy* 2001;9:1429-45.
- Silverfiel F. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clinical Therapeutics* 2002;24:2.
- Torres L, Calderón E, Fuentes R, Antonio P, López J. Tratamiento del dolor postoperatorio tras cirugía biliar con sistema PCA intravenoso. Comparación entre clonixinato de lisina, tramadol y ketorolaco. *Rev Soc Esp Dolor* 1998;5:112-19.
- García P, Casielles J, Heredia J, Gutiérrez A, Rodríguez R, Mulas M. Parecoxib frente a ketorolaco en el control del dolor agudo postoperatorio moderado. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12:326-32.
- Fernández A, Vilchez M, Caballero J. Valoración complementaria del dolor agudo postoperatorio en un contraste de potencia analgésica. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;3:151-58.