

Eficacia analgésica y seguridad con la combinación ketorolaco/tramadol en niños[§]

(**Analgesic efficacy and security of ketorolac/tramadol combination in children**)[§]

Ruth Vianey Enriquez Ávila*

RESUMEN

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad de la asociación ketorolaco-tramadol, en el tratamiento del dolor en menores de 16 años.

Métodos. Estudio clínico fase III, para valorar la combinación ketorolaco-tramadol en gotas vía bucal por tres días. El dolor se valoró en tres ocasiones usando la escala clínica del dolor «de caritas» (aplicada según la edad de los niños). Se monitoreo la frecuencia cardiaca, respiratoria, saturación de O₂, el llanto, ansiedad y sudoración.

Resultados. Hubo una reducción importante del dolor a cabo desde la primera valoración, tanto en los pacientes postquirúrgicos, quemados: en la segunda valoración fue de 49.5, 61.4 y 51.8%, respectivamente, y al final de la tercera evaluación la reducción del dolor (en el mismo orden) fue de 63.2, 60.5 y 80.7%. Respecto a la seguridad, sólo se registraron ocho reacciones adversas, leves.

Conclusiones. Estos resultados muestran la eficacia analgésica y seguridad del empleo de tramadol/ketorolaco en niños.

Palabras clave: Analgesia, niños, tramadol-ketorolaco.

SUMMARY

Objective. To know the morbidity and death of patients with surgical pulmonary valve replacement.

Introduction. The purpose of this study is to evaluate the security and efficacy of Ketorolac/Tramadol drops by oral route as a treatment of nociceptive pain in 160 pediatric patients (16-year-old or younger).

Methods. This is phase III, prospective, randomized, and not comparative clinical trial to evaluate the Ketorolac/Tramadol drops combination orally each 12 hours, during 3 days. The pain was evaluated in 3 occasions by the clinical scale of pain, the faces scale and the monitoring of: cardiac rate, respiratory frequency, O₂ saturation, and observing signs as crying, anxiety and sweating.

Results. A significant reduction of pain was observed on the second visit, the postsurgical, burned and oncologic patients showed a decrease on pain of 49.48, 61.41 and 51.75% respectively. That tendency continued during the third visit, the reduction of pain on postsurgical, burned and oncologic patients was of 63.21, 60.53 and 80.67% respectively, with regard to second visit.

Discussion. The results showed that the tramadol/ketorolac combination is secure and effective in the treatment of postsurgical, oncologic and burning pain in children. In addition, a good safety profile was observed since only 8 mild adverse reactions were registered.

Key words: Analgesia, tramadol, ketorolac-children.

Los niños que padecen enfermedades agudas o sufren traumas que ameritan una estrecha observación clínica en un medio hospitalario y que sufren de dolor asociado a la enfermedad son sujetos a sinnúmero de procedimientos de diagnósticos y terapéuticos que les causan

dolor y susceptibles de experimentar ansiedad y sufrimiento por el dolor no mitigado.

A pesar de los años de experiencia en el manejo de niños enfermos y de saber de las molestias y dolor que les causan algunos, poco se hace para prever

* Jefa de Anestesia y Quirófano, Hospital Niño de Puebla.

§ El medicamento (tramadol-ketorolaco) fue amablemente proporcionado por Laboratorio Rimsa.

o mitigar su dolor y en no pocos casos su manejo suele ser inadecuado en muchos casos;^{1,2} sin saber que cuando es tratado inadecuadamente su dolor, puede asimilar estigmas que después pueden expresarse como secuelas psicológicas tales como: ansiedad, miedo, alteraciones del sueño y un comportamiento anormal,¹ o bien expresarse en trastornos fisiológicos, que interfieren con su salud y con su recuperación,³ por esta razón se consideró prudente estudiar la respuesta de los niños con el empleo de la combinación ketorolaco-tramadol por la vía oral, siendo ésta la vía idónea en tratamiento del dolor que sufren los niños.

La propuesta de combinar estos dos analgésicos, con distintos mecanismos de acción, fue por la ventaja potencial de poder utilizar una terapia combinada cuyos efectos analgésicos de ambos pueden ser potenciados, en tanto que la posibilidad de efectos adversos son mínimos, de acuerdo con la revisión hecha por Raffa en 2001⁴ citando a varios autores; lo que evita el empleo de opioides, que como es bien sabido ocasionan, eventos adversos induciendo a los enfermos hasta llegar a ser dosis dependientes.⁵ Es por eso que el empleo de una combinación de medicamentos con cierto sinergismo analgésico, permite una reducción de las dosis requeridas y por tanto una menor posibilidad de llegar a tener pacientes con efectos adversos.^{4,5} Es así como el propósito de este estudio fue evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la combinación ketorolaco-tramadol en el tratamiento del dolor nociceptivo de intensidad moderada a severa en pacientes menores de 16 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a un ensayo clínico prospectivo, de casos subsecuentes de niños atendidos por dolor cuyo propósito fue evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de ketorolaco/tramadol (solución gotas) para el tratamiento del dolor agudo de intensidad moderada a severa. La investigación se llevó a cabo entre agosto de 2007 a marzo de 2008.

Se estudiaron 160 pacientes en edades comprendidas entre 12 meses y 16 años de edad; todos con dolor agudo de intensidad entre moderada a severa, por lo que ameritaron ser hospitalizados con una estancia mínima de 48 horas y una máxima de 96 horas.

Una vez informados los padres o tutores de los niños acerca de la investigación se les pidió firmaran su autorización para la participación de los niños en

la investigación. Luego se procedió a la valoración de la intensidad del dolor: usando escala clínica de dolor en los menores de cuatro años y en los mayores de cuatro años de edad, se usó la escala en la que se pide al niño seleccione, entre varias caritas el dibujo de la carita cuyo rostro muestre el dolor que él siente.

Además se registró en cada niño la presencia de por lo menos cuatro de los siguientes signos y síntomas: alteraciones en la frecuencia cardiaca y respiratoria, la saturación de oxígeno, si mostraba llanto persistente o inconsolable, o ansiedad y sudoración.

Los pacientes recibieron como tratamiento para el dolor la combinación ketorolaco 0.2 mg/kg y tramadol 0.4 mg/kg cada 12 horas. Se hicieron tres evaluaciones: la primera el día 1 (previo al inicio del tratamiento), la segunda ocurrió tras 24 horas después a la administración de la asociación de fármacos en estudio y la tercera a las 48 horas. La principal variable para la valoración de eficacia consistió en la ausencia de dolor, comparando la evolución con los resultados obtenidos al momento de la admisión.

Al ingresar al estudio y al final, se solicitaron estudios de laboratorio que consistieron en: pruebas funcionales hepáticas para valorar seguridad.

Análisis estadístico: Los efectos secundarios, la tolerancia, el apego y la satisfacción (con escala de nivel 0-4) se registraron y analizaron con las pruebas: Ji cuadrada, Wilcoxon y McNemar.

Por otra parte, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital y se apegó a los principios éticos acordes con la declaración de Helsinki y consistente con las buenas prácticas clínicas en la investigación con productos farmacéuticos, incluyendo el consentimiento informado por parte de los padres, a quienes se detalló puntualmente el objetivo del presente estudio y se explicó a los padres en qué consistía la investigación. El estudio se hizo en tres grupos de niños: el Grupo 1 en pacientes postquirúrgicos; el Grupo 2 en pacientes quemados y el Grupo 3 en pacientes oncológicos (*Cuadro 1*).

RESULTADOS

El *Cuadro 2* muestra la distribución por edad y sexo de los sujetos enrolados, de ellos fueron 76 del sexo masculino y 84 del sexo femenino, el grupo de edad que predominó fue el de los niños entre 2 y 4 años de edad (22.5%). Con respecto a la distribución de los niños según el grupo de tratamiento que recibían aparece en la *figura 1*, donde se puede ver que 34.3% de los niños correspondieron al grupo de

Cuadro 1. Padecimientos o procedimientos a los que fueron sometidos los pacientes enrolados.

| Quirúrgicos | Padecimientos | | Oncológicos |
|--|---|--|--|
| | Quemaduras | | |
| Apendicitis | Quemadura de 2º grado | | LAM + cefalea postpunción lumbar |
| Luxación congénita de cadera | Quemadura 3er grado | | Leucemia aguda linfoblástica |
| Fractura de Colex | Quemadura de 2º grado en muñeca y mano | | Leucemia con metástasis |
| Abdomen agudo (dolor abdominal) | Quemadura de 2º grado en cara | | Osteosarcoma |
| Cierre de colostomía | Quemadura de 2º grado en brazos | | Tumor germinal de ovario |
| Cirugía de vejiga | Quemadura de 2º grado en cara y tronco | | Tumor maxilar inferior baja apertura bucal y dolor |
| Coledocolitiasis | Quemadura de 2º grado en espalda y MTI | | Tumoración mandibular |
| Estrechez uretral postraumática | Quemadura de 2º grado en pierna izq. | | |
| Fisura de paladar duro | Quemaduras de 2º y 3er grado | | |
| Fractura cúbito | Quemadura eléctrica en MPI, glúteo y cabeza | | |
| Fractura de tibia | Secuelas de quemadura en cara | | |
| Trauma abdominal | | | |
| Traumatismo en mano | | | |
| Estenosis ureteral | | | |
| Fisura de la uretra | | | |
| Fractura de cadera | | | |
| Fractura de radio y cubito derecho | | | |
| Hernia inguinal | | | |
| Litiasis en vejiga | | | |
| Luxación, cartíago septal de nariz, otitis crónica | | | |
| Malformación anorrectal | | | |
| Meniscopatía medial | | | |
| Plastia de tendón de Aquiles | | | |
| Politraumatizado, dolor | | | |
| Probable teratoma quirúrgico, riñón derecho | | | |
| Reflujo vésico-ureteral | | | |
| Secuelas de labio y paladar hendido | | | |
| Secuelas pie equino varo | | | |
| Ureteroimplante | | | |

Cuadro 2. Distribución por edad y sexo de los sujetos enrolados.

| Grupo de edad Años | Masculino | | Femenino | | Total | |
|-----------------------|-----------|-------|-----------|-------|-----------|-------|
| | Pacientes | % | Pacientes | % | Pacientes | % |
| Hasta 1 | 14 | 18.4 | 13 | 15.5 | 27 | 16.9 |
| De 2 a 4 | 16 | 21.1 | 20 | 23.8 | 36 | 22.5 |
| De 5 a 7 | 24 | 31.6 | 9 | 10.7 | 33 | 20.6 |
| De 8 a 10 | 12 | 15.8 | 20 | 23.8 | 32 | 20.0 |
| De 11 a 13 | 6 | 7.9 | 9 | 10.7 | 15 | 9.4 |
| De 14 a 16 | 4 | 5.3 | 12 | 14.3 | 16 | 10.0 |
| Más de 16 | 0 | 0.0 | 1 | 1.2 | 1 | 0.6 |
| Total | 76 | 100.0 | 84 | 100.0 | 160 | 100.0 |

postquirúrgicos, 33.8% al de pacientes oncológicos y 31.8% al de los niños con quemaduras. En el cuadro 3 aparecen el promedio y la desviación estándar

de algunos de los datos recabados a la exploración física, así como las constantes vitales reportadas en la exploración basal.

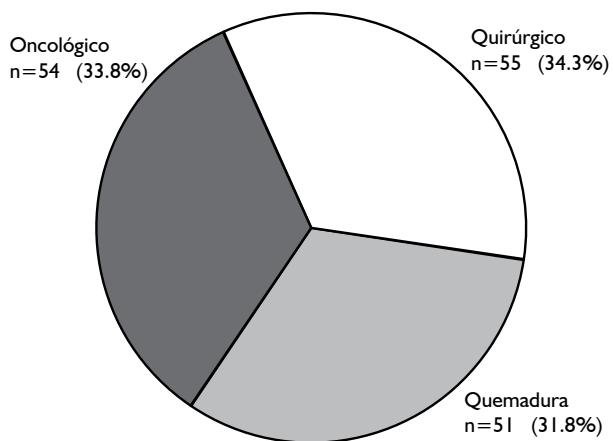


Figura 1. No. de casos y porcentaje, por grupo de padecimiento en 160 pacientes pediátricos que recibieron ketorolaco/tramadol solución gotas en el tratamiento del dolor.

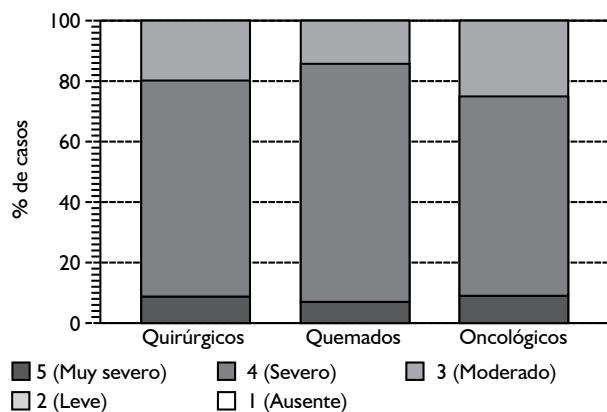


Figura 2. Nivel de dolor basal (día 0) en pacientes pediátricos por grupo de padecimiento.

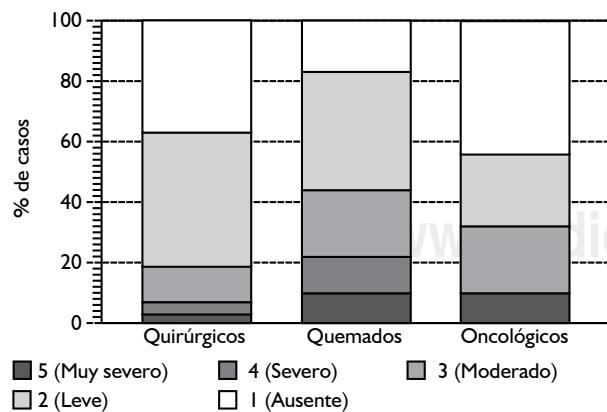


Figura 3. Nivel de dolor en la 2a. visita (día 2) en pacientes pediátricos por grupo de padecimiento.

En la figura 2 se muestra el nivel de dolor, valorado en términos generales, al enrostrar los sujetos en el grupo de estudio. En la segunda visita día dos (Figura 3) se documentaba la valoración del dolor, de la siguiente manera: por el grupo quirúrgico 1.93; en el de pacientes con quemaduras: 2.6 y en el grupo oncológico: 2.07, en todos éstos hubo una reducción, pues en los pacientes quirúrgicos el dolor decreció 49.5%; en el grupo de quemados 61.4% y en el grupo de oncológico 51.8%.

Al día tres del estudio (Figura 4) la reducción en la intensidad del dolor continuó, ya que con respecto a la primera valoración: en los pacientes quirúrgicos el dolor fue de 1.22; en los quemados de 1.58 y en los oncológicos de 0.67; con reducciones de 63.2, 60.5 y 80.7% respectivamente.

En el cuadro 4 se mencionan los promedios y las desviaciones estándar del dolor de manera global (tres visitas) en la cual se muestran los descensos observados en forma comparativa en cada una de las visitas. En cuanto a seguridad los eventos adversos fueron leves, transitorios y en ningún caso fueron graves.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se comprobó la eficacia analgésica de la combinación ketorolaco-tramadol, administrado en gotas a niños: hubo una reducción gradual y progresiva del dolor, desde la segunda visita, en los pacientes postquirúrgicos, quemados y oncológicos; todos mostraron una disminución en la intensidad del dolor, en 49.5, 61.4 y 51.8%, respectivamente y la tendencia inicial, en la primera, y la segunda evaluación continuó ya que en la tercera la reducción del

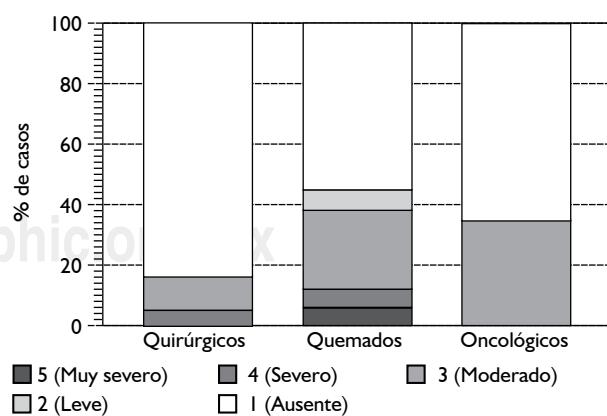


Figura 4. Nivel de dolor en la 3a. visita (día 3) en pacientes pediátricos por grupo de padecimiento.

Cuadro 3. Menciona el promedio y la desviación estándar de algunos de los parámetros de la exploración física así como constantes vitales reportadas en la visita basal.

Promedio \pm desviación estándar de parámetros de la exploración física en pacientes pediátricos que recibieron ketorolaco/tramadol solución gotas, en el tratamiento del dolor, por sexo.

| Parámetros de la exploración física | Visita inicial | | 2a visita | | 3a visita | |
|--------------------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | Masculino (n = 76) | Femenino (n = 84) | Masculino (n = 76) | Femenino (n = 84) | Masculino (n = 76) | Femenino (n = 84) |
| Temperatura corporal (°C) | 36.3 \pm 0.5 | 36.3 \pm 0.5 | 36.1 \pm 0.2 | 36.2 \pm 0.4 | 36.1 \pm 0.2 | 36.1 \pm 0.2 |
| Frecuencia cardiaca (Latidos/min) | 104.9 \pm 18.2 | 104.9 \pm 13.6 | 94.4 \pm 12.1 | 92.0 \pm 11.9 | 90.9 \pm 9.9 | 85.6 \pm 8.2 |
| Frecuencia respiratoria (Resp./min.) | 21.6 \pm 4.3 | 20.8 \pm 2.7 | 19.6 \pm 2.5 | 19.1 \pm 2.6 | 19.0 \pm 2.5 | 18.0 \pm 2.8 |

Cuadro 4. Menciona los promedios y las desviaciones estándar del dolor de manera global (tres visitas) en la cual se muestran los descensos observados en forma comparativa en cada una de las visitas.

| | Quirúrgicos | Quemados | Oncológicos | Total |
|-----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Basal | 3.90 \pm 0.76 | 4.26 \pm 0.87 | 4.22 \pm 0.97 | 4.00 \pm 0.81 |
| 2a Visita | 1.93 \pm 0.97 | 2.61 \pm 0.63 | 2.11 \pm 0.74 | 2.07 \pm 0.73 |
| 3a Visita | 1.22 \pm 0.53 | 1.58 \pm 0.84 | 1.67 \pm 1.15 | 1.32 \pm 0.66 |

dolor de los pacientes quirúrgicos, quemados y oncológicos fue de 63.2, 60.5 y 80.7% respectivamente, con relación a la segunda.

Por otro lado hubo un adecuado perfil de seguridad, ya que hubo sólo algunos eventos adversos leves, esperados y transitorios, como: tres niños tuvieron náusea y uno cefalea, uno mareo, uno vómito, uno somnolencia y hubo un caso no especificado.

Los resultados obtenidos coinciden con los de otros autores, que mencionan hallazgos semejantes, usando las combinaciones empleadas en el presente estudio; por otra parte, otros autores^{4,5} informan que aún a dosis menores se obtiene la seguridad y eficacia analgésica deseada. Sin embargo, aún queda mucho por investigar y entender acerca del tratamiento del dolor moderado y severo en los niños.

Referencias

1. Itachi J, Falanga LS, Sandeep KM, Jean-Pierre T. Management of acute pain in children: Safety and efficacy of a nurse controlled algorithm for pain relief. *Acute Pain* 2006; 8(2): 45-54.
2. Howard RF. Current status of pain management in children. *JAMA* 2003; 290: 2464-9.
3. Anand KJ, Carr DB. The neuroanatomy, neurophysiology, and neurochemistry of pain, stress, and analgesia in newborns and children. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36(4): 795-822.
4. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001; 26(4): 257-64.
5. Pasero C. Multimodal balanced analgesia in the PACU. *J Perianesth Nurs* 2003; 18(4): 265-8.

Correspondencia:
Dra. Ruth Vianey Enriquez Ávila
Hospital del Niño Poblano.
Blvd. Niño Poblano Núm. 5307.
Col. Concepción la Cruz Puebla, Puebla.