

Uso de tramadol como analgesia postoperatoria en cesárea.

¹Gordillo Parra Alejandra, Juárez Herrera Emmanuel, Soto Rivera Bernardo, Gómez Rojas Juan Pablo, Marín Romero Carmen, ²Rubén Rancel Garnica

¹Médicos anestesiólogos Hospital Regional "1º de Octubre", ISSSTE, México D. F., ² Jefe del Servicio de Anestesiología Hospital Regional "Vasco de Quiroga", ISSSTE, Morelia, Mich.

Correspondencia: Dra. Gordillo Parra Alejandra. Av. IPN 1669, colonia Magdalena de Las Salinas, C.P. 07060, teléfonos 55866011 extensión 126

Recibido: el febrero 2005 Aceptado: agosto 2005

Resumen

Introducción.- Actualmente el control del dolor agudo postoperatorio ha sido un reto para los anestesiólogos y en general para todo el equipo quirúrgico involucrado, por esto, se han utilizado métodos científicos bien avalados, uno de ellos el empleo de opioides por diferentes vías de administración. **Objetivo.-** comparar dos técnicas de administración de tramadol en el postoperatorio de cesáreas, con 100 mg. de tramadol intravenoso contra 100 mg de tramadol peridural para control de dolor y efectos adversos. **Material y métodos.** Ensayo clínico controlado de pacientes obstétricas sometidas a cesáreas. La evaluación del dolor fue con escala visual análoga (EVA). **Resultados.-** se incluyeron 40 pacientes divididas en dos grupos de 20. En el grupo experimental el grado de dolor fue mayor a las 4 y 8 horas ($p=.002$ y $.008$ respectivamente). No existieron diferencias en parámetros hemodinámicos ni efectos adversos. **Discusión y Conclusión.-** hay elementos que apoyan que hubo una mejor respuesta analgésica en las pacientes tratadas con tramadol intravenoso vs. la aplicación peridural del fármaco. Se recomienda incrementar el número muestral.

Palabras clave.- tramadol, peridural

Summary

Introduction. Nowadays has been a challenge to control of postoperative acute pain by the anesthesiologist and the surgical team, divers scientific methods has been used, one of them is opioides use by differentes vias. The aim of this study was to compare 2 administration techniques of tramadol in cesarean postoperative: intravenous tramadol 100 mg versus peridural tramadol 100 mg to control postoperative pain a its side effects. **Methods and Material.** Clinic controlled assay of obstetric patients undergoing cesarean. The evaluation pain was with analog visual score (VAS). **Results.** A total 40 patients were included, in two groups of 20. in the experimental group degree pain was more al 4,8 hr ($p=.002$ and $.008$). There were not differences in hemodynamic variables neither side effects. **In conclusion.** Increase the sample is advisable. The analgesia provide by intravenous tramadol is apper better than peridural.

Introducción

El dolor postoperatorio es un problema muy difundido y constante en los cuidados del paciente quirúrgico y a pesar de que los analgésicos son utilizados de modo general para controlar el dolor, la mayoría de los pacientes siguen experimentando alivio incompleto del mismo.¹

La Asociación Internacional para el estudio del dolor define a este como "una experiencia sensorial y emocional desagradable, vinculada con lesión real o potencial de tejidos o descrita en términos de dicho daño"² Las

principales estrategias para cuantificar el dolor incluyen a las escalas de calificación numérica, análoga visual, de categorías y alivio del dolor. Los opioides son fármacos que han sido utilizados en el tratamiento del dolor durante miles de años. El termino opiáceo se refiere a toda aquella sustancia (natural o semisintética) derivada del opio, tenga o no actividad similar a la morfina, el termino opioide incluye las drogas naturales, semisintéticas, así como a los ligandos endógenos para los receptores a opioides m (MOR),

receptores a opioides μ (DOR) y receptores a opioides κ (KOR), entre los que se encuentran las Enkefalinas, Endorfinas y Dinorfinas esta familia de fármacos ejercen su efecto analgésico a través de la estimulación del receptor de membrana específico del tipo MOR-1H, aunque se ha observado efecto analgésico menos potente con la estimulación de los receptores MOR de tipo (1, 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F, 1G, 1I, 1J, 1K, 1L 1M y 1N).³⁾⁽⁴⁾ la estimulación de estos receptores por opioides induce la cascada de señalización mediada por proteínas $G_{i/o}$, cada familia de receptores muestra una preferencia de unión a un ligando endógeno en particular, B-endorfina para MOR, enkefalinas para el DOR, dinorfinas para el KOR y orfanina F/Q para ORL-1. Recientemente se han identificado dos péptidos denominados endomorfinas 1 y 2 que tienen una alta afinidad por el MOR. Los opioides actúan de manera estereoespecífica sobre receptores situados en SNC y médula espinal. Los analgésicos opioides actúan a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhibe la liberación de la sustancia P, DA, NA y ACT (acetilcolina) en el SNC. A nivel postsináptico induce la disociación de las proteínas $G_{i/o}$ con lo que la fracción α que disminuye la actividad de la adenilciclase e inhiben la actividad eléctrica espontánea o inducida por estimulación nerviosa nociceptiva y por la liberación de glutamato reduce la velocidad de descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.⁵

El clorhidrato de tramadol es un analgésico de acción central, es una mezcla racémica de dos enantiómeros (cita). El (+)-enantiómero tienen una afinidad moderada por el receptor opioide μ , mayor que el (-) enantiómero. El (+) enantiómero inhibe la recaptura de serotonina y el (-) enantiómero inhibe la recaptura de norepinefrina en las terminaciones nerviosas.^{6,8}

Estas propiedades dan como resultado una sinérgica interacción antinociceptiva entre los dos enantiómeros).⁷ Proporcionando una potencia analgésica aproximadamente igual que la pentidina y sin depresión respiratoria.⁶ El tramadol ha demostrado proveer de analgesia efectiva y duradera después de su administración epidural en adultos y en niños.⁶

El tramadol ofrece una alternativa segura para la administración de opioide epidural. No tienen efectos inhibitorios en la dilatación cervical, ni cambios significativos en la presión arterial, en la frecuencia cardíaca, respiratoria de la madre. No tiene efectos en la circulación fetal, ni en el sistema respiratorio. Después de la administración peridural el producto obtiene un puntaje de Apgar normal.⁹ En la leche materna solo se excretan cantidades muy pequeñas de tramadol (aproximadamente solo 1% de la dosis i.v.) por lo tanto no debe usarse durante la lactancia. Aunque después de una administración única de tramadol usualmente no es necesario interrumpir la lactancia.¹¹

Las indicaciones del tramadol peridural son: prueba de trabajo de parto en primigesta con historia médica conocida, ejemplo diabetes, hipertensión, alteraciones ortopédicas, actividad incoordinada uterina o trabajo de parto prolongado, cesárea previa, embarazo después de tratamiento para infertilidad, mujeres embarazadas con fobias, psicosis, depresión y desordenes psicológicos,

Cuadro 1. Cambios significativos del EVA a las 4 y 8 horas.

GRUPO	EVA 4 HRS*	EVA 8 HRS**
Grupo control	1.90±1.20	2.95±1.46
Grupo experimental	3.05±1.95	4.30±1.66

* P 0.20

** P 0.008

primigestas añosas, prematuro o retardo en el crecimiento uterino, parto instrumentado, madres que desean disminución de dolor, presentación pélvica.

Contraindicación del tramadol peridural: paciente que no acepta, equipo inadecuado, hipovolemia, enfermedades hemorrágicas y terapia con anticoagulante.⁹

Antecedentes del fármaco

El Tramadol es un analgésico opioide que actúa centralmente. Es un agonista puro no selectivo en receptores μ , δ y κ de opioides, con una mayor afinidad por el receptor μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y mejoramiento de la liberación de serotonina.

Tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraste con la morfina, las dosis analgésicas de tramadol dentro de un amplio rango no tienen efecto depresor respiratorio. Asimismo, la movilidad gastrointestinal casi no es afectada. Los efectos sobre el sistema cardiovascular tienden a ser leves. Se reporta que la potencia de tramadol es de 1/10 a 1/6 la de la morfina.

Más del 90% del tramadol es absorbido después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 70%, independientemente de la ingestión concomitante de alimentos. La diferencia entre el tramadol absorbido y el no metabolizado disponible probablemente se debe al bajo efecto del primer paso. El efecto del primer paso después de la administración oral es de 30% como máximo.

Después de la administración oral de 100 mg en forma líquida, la concentración pico en plasma C_{max} es 309 + 90 ng/ml, después de 1.2 horas. Después de la misma dosis en forma sólida oral, C_{max} es 280 + 49 ng/ml después de 2 horas. Tramadol tiene una elevada afinidad tisular (V_d , β = 203 + 40 l). El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y de su derivado O-desmetilado en la leche materna (0.1% y 0.02% respectivamente de la dosis aplicada). La vida media de eliminación, $t_{1/2}$, es de 6 horas aproximadamente, independientemente de la vía de administración. En pacientes mayores de 75 años se puede prolongar por un factor de aproximadamente 1.4.

En humanos, tramadol es metabolizado principalmente por medio de N- y O-desmetilación y conjugación de los productos de O-desmetilación con ácido glucurónico. Solamente el O-desmetiltramadol es activo farmacológicamente. Existen considerables diferencias

Artículos originales

cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han encontrado once metabolitos en la orina. Experimentos en animales han demostrado que el O-desmetiltramadol es más potente que la sustancia original por un factor de 2-4. Su vida media, $t_{1/2\beta}$ (6 voluntarios sanos), es de 7.9 h (rango de 5.4 a 9.6 horas) y es aproximadamente la del tramadol.

Tramadol y sus metabolitos son excretados casi completamente por vía renal. La excreción urinaria acumulada es del 90% de la radiactividad total de la dosis administrada. En casos de función hepática y renal deteriorada, la vida media puede prolongarse ligeramente. En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado vidas medias de eliminación de 13.3 ± 4.9 horas (tramadol) y 18.5 ± 9.4 horas (O-desmetiltramadol), en un caso extremo, 22.3 y 36 horas, respectivamente.

En pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron 11 ± 3.2 horas y 16.9 ± 3 horas, en un caso extremo 19.5 horas y 43.2 horas respectivamente.

Tramadol tiene un perfil farmacocinético lineal dentro del rango de dosis terapéutica.

La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero aaría considerablemente en casos aislados. Usualmente es eficaz una concentración sérica de 100-300 ng/ml.

Presentación y vías de administración.- El tramadol se presenta como cápsulas (100mg), ampulas (100 g), y como tabletas dispersables (100, 150 y 200 mg). Puede usarse de forma oral, intramuscular e intravenoso en adultos y en niños mayores de 12 años. En algunos países esta permitido el uso de la presentación gotas y supositorios rectales en alrededor de 1 año de edad. El tramadol ha sido utilizado por vía peridural, pero aun su uso es controvertido a pesar de haber estudios serios sobre la vía de administración. El tramadol se utiliza a dosis equivalentes a aquellas utilizadas de forma parenteral. El tramadol parece tener un efecto en el locus supraespinal que requiere absorción sistémica desde el espacio epidural.

Sin embargo, hay reportes en la literatura comparando el tramadol con otros opioides administrados periduralmente. Un estudio de 20 pacientes con cirugía mayor abdominal, se comparó 100mg de tramadol con 4 mg de morfina. La analgesia fue igualmente efectiva. Se observó disminución en la presión parcial de oxígeno arterial (PaCO_2) en el grupo de morfina. Una posible explicación pueden ser los diferentes efectos de las dos drogas en el flujo pulmonar. En el mismo estudio se observó náusea y vómito por los pacientes de ambos grupos, sin embargo estos efectos adversos fueron más pronunciados en el grupo de morfina.

El tramadol ha sido usado en la práctica clínica por dos décadas y ha sido prescrito a mas de 50 millones de pacientes en alrededor de 90

países. Los dos enantiomeros y su metabolito activo producen analgesia por la combinación de un opioide débil y mecanismos mediados monaminérgicamente, con sugerente evidencia de sinergia.

Hay estudios recientes que confirman su eficacia y seguridad en la variedad de estados de dolor agudo y crónico. Una dosis de 400mg/día es igualmente eficaz a la combinación de analgésicos como codeína, destroproxifeno, paracetamol y aspirina. La administración parenteral de dosis altas (hasta 600 mg/día), es efectiva para el dolor moderadamente severo. Los efectos adversos incluyen náusea, vómito, somnolencia, pero su incidencia y severidad pueden ser reducidas con la administración transoperatoria del paciente y por la dosis suave para aquellos pacientes con dolor crónico. El tramadol es un opioide débil, y su actividad confiere seguridad, en particular en la disminución de la depresión respiratoria y la disminución del potencial para el desarrollo de tolerancia, dependencia o abuso.

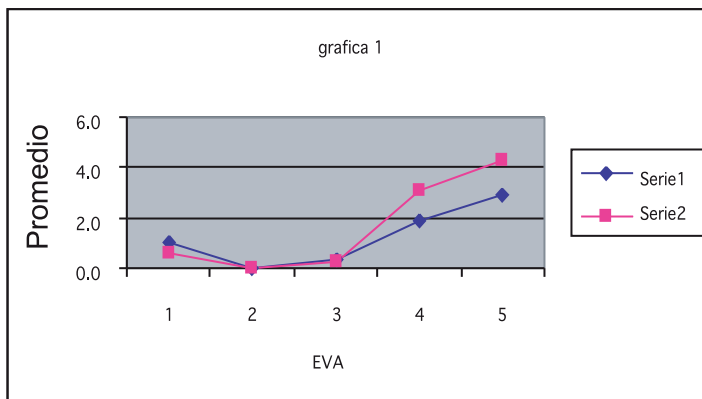
El objetivo del presente estudio fue evaluar el grado de analgesia postoperatoria, tras la administración peridural de tramadol comparado con tramadol intravenoso, en pacientes postoperadas de cesárea.

Material y Métodos

se seleccionaron del forma aleatoria 40 mujeres sometidas a cirugía cesárea, las cuales fueron agrupadas en dos grupos de acorde al tratamiento aplicado, el primero fue tratado con tramadol intravenoso siendo este el grupo control y el segundo con tramadol epidural conformando el grupo experimental.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 35 años de edad, con valoración de estado físico ASA I-II (anexo 2), derechohabientes, con hoja de autorización firmada, alfabetas, no alérgicas al tramadol y con cesárea o parto previo. Se excluyeron pacientes con alergia al tramadol, alguna infección cutánea localizada en el sitio de punción, dolor crónico de espalda o cirugía previa en columna lumbar, primigestas, con complicaciones durante el transoperatorio, con antecedentes de dependencia o adicción a opioides. Se

Gráfica 1. Donde se muestra los EVA comparativos a las diferentes horas



Serie 1 nos indica tramadol intravenoso y serie 2 tramadol peridural.

eliminaron pacientes que requirieron de rescate analgésico y las que se les retiró de forma accidental el catéter peridural o que perdieron su permeabilidad durante el procedimiento quirúrgico.

Se ingresaron a quirófano las pacientes seleccionadas para protocolo, vigilando que el equipo propio para la técnica anestésica y/o complicaciones estuviera disponible.

A las pacientes incluidas se les aplicó infusión que asegure el volumen complementario previo a la aplicación de los fármacos anestésicos, a dosis de 10 cc/kg de peso corporal, en seguida se vigiló de forma precisa monitoreo no invasivo: trazo electrocardiográfico, control de la presión arterial y oximetría de pulso. Se colocó a la paciente en posición de decúbito lateral izquierdo, se realizó asepsia y antisepsia estricta de región lumbosacra, se infiltró el tejido subcutáneo con 4-5 ml de lidocaína simple a una concentración de 10 mg/ml.

Una vez obtenido el efecto anestésico local se realizó la identificación del espacio epidural con aguja Touhy 17G de 1.50mm x 8.89 cm de longitud (Becton-Dickinson) con técnica de pérdida de la resistencia, a través del cual se colocó el catéter vizcarra a nivel intervertebral L3-L4 de 914 mm de longitud y 1 mm de diámetro (Becton-Dickinson), se introdujo en dirección cefálica en espacio peridural. El agente anestésico empleado fue lidocaína al 20 mg/ml con epinefrina a razón de 5 mg por kg de peso corporal.

Durante el transoperatorio se utilizó benzodiacepina (midazolam a dosis de 0.25 mg/kg de peso corporal) como coadyuvante en aquellas pacientes con ansiedad y sensación de depresión, esto después del nacimiento del producto. En aquellas pacientes que presentaron hipotensión, náusea se trató con carga hídrica, no se necesitó en ninguno de los grupos uso de antiemético.

El manejo del dolor postoperatorio inició una vez que el ginecoobstetra suturó piel. Los pacientes del grupo I fueron tratados con la aplicación intravenosa de 100 mg de tramadol, mientras que el grupo II recibió un bolo de 100 mg de tramadol en 10ml de solución salina a través de catéter epidural.

Evaluación del dolor posquirúrgico. En la sala de recuperación y previa instrucción a las pacientes para que pudieran identificar y contestar las preguntas para la obtención de los datos especificados en la cedula de recolección de datos, se evaluó y registró la intensidad del dolor según los parámetros que integran la Escala Visual Análoga al Dolor (EVA), en dicha evaluación se expresó la escala numérica comprendida entre 0 y 10, en donde 0 significa ausencia del dolor y el 10 significó un dolor insoportable (anexo 1). Estas evaluaciones se realizaron seriadas en periodos de 0, 1, 2, 4 y 8 horas y se complementaron con evaluaciones de los cambios en los signos vitales y los efectos colaterales durante las 8 horas del postoperatorio, al cumplirse estas se dio por terminado el estudio.

Todo esto previa autorización del protocolo por el comité de investigación y de ética del Hospital Regional 1º de Octubre del I.S.S.S.T.E. y la obtención del consentimiento escrito y verbal de las pacientes.

Análisis matemático de resultados. Se realizaron análisis descriptivos con medidas de tendencia central y para la

comparación entre grupos independientes con pruebas no paramétricas (U Mann Whitney) dando un alfa de 0.05.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes postoperadas de cesárea, a las que se les administró una vez terminado el evento quirúrgico tramadol intravenoso y peridural, se realizó la evaluación del dolor mediante la escala visual análoga (EVA), presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria. Se dividieron para su estudio en grupo I (n=20) pacientes con tramadol intravenoso 100 mg., de las cuales 19 fueron valoradas como ASA I y 1 como ASA II. El grupo II (n=20) pacientes a las cuales se les administró 100 mg de tramadol en 10 ml de solución salina por catéter peridural. En ambos grupos no hubo diferencia significativa en cuanto a estado civil, escolaridad, religión, diagnóstico y número de embarazo (tabla 2).

En cuanto a la valoración del dolor por escala de EVA (gráfica 1), se encontraron cambios significativos a las 4 y 8 horas con una $P = .020$ y $P = .008$ respectivamente, de modo que el grupo I presentó un EVA mínimo de 1 y un máximo de 8 a las 4 horas y el grupo II un EVA mínimo de 1 y un máximo de 6. A las 8 horas se encontró en el grupo I un EVA mínimo de 2 y un máximo de 7 y en el grupo II un EVA mínimo de 1 y un EVA máximo de 6. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro (1).

Las características sociodemográficas de los grupos incluidos en el estudio se muestran en el cuadro (2), las cuales no tuvieron relevancia significativa estadística.

No hubo diferencias significativas en la tensión arterial sistólicas, tensión arterial diastólica, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria.

Los efectos adversos que se presentaron en la muestra total, estadísticamente no son significativos, sin embargo cabe mencionar que estos fueron hipotensión en el 5% y náusea también en un 5% del grupo I, en el grupo II se presentó hipotensión el 5% de las pacientes.

En cuanto al uso de medicamentos durante en transanestésico que fue con benzodiacepinas se evidencia significancia estadística en ambos grupos, así tenemos que en el grupo de control (tramadol intravenoso) se utilizó en 11 de las 20 pacientes (36.7%) y en el grupo experimental (tramadol peridural) se requirió en 19 pacientes (63.3%).

Discusión

En el estudio realizado, donde se comparó la eficacia de la analgesia con tramadol intravenoso contra tramadol peridural en pacientes postoperadas de cesárea, encontramos una adecuada analgesia postoperatoria a dosis de 100 mg tanto intravenoso como peridural, con una diferencia significativa a favor de la analgesia por vía sistémica apoyado por el estudio de Vercauteren M.P., Mertens E y cols en el que compararon el tramadol peridural para dolor postoperatorio después de cesárea con tramadol, sulfentanil en el que nos dice que cuando el tramadol es usado por otra vía tiene menor efecto lo que puede ser explicado por su débil unión al receptor m, aunado con su baja solubilidad que impide su penetración a través de las barreras lipídicas. Con esto se puede asumir que la actividad mediada por el receptor m puede ser mejor después de la administración

Cuadro 2. Análisis sociodemográfico.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL	"P"
Escolaridad	3	3	NS
Primaria a secundaria	17	17	NS
Bachillerato a licenciatura			
Estado civil	0	2	NS
Soltera	19	18	NS
Casada	1	0	NS
Unión libre			
Religión .	20	20	NS
Católica	0	0	NS
Testigo de Jehová	0	0	NS
Otros			
ASA	19	14	NS
I			
II	1	6	NS
Diagnostico.	1	0	NS
< de 37 SDG	19	20	NS
de 37-42 SDG			
No. de embarazo.	6	10	NS
Secundigesta	14	10	NS
Multigesta			

sistémica.¹⁰

La analgesia epidural con dosis única de tramadol 100mg en el posquirúrgico proporciona adecuado control del dolor, fue bien tolerado con mínimos cambios en las constantes vitales, sin depresión respiratoria y mínimos efectos adversos, apoyado en el estudio realizado por Mok MS, Liu Cy, y cools. Donde demostraron una analgesia eficaz y segura en pacientes postoperados de cirugía abdominal en los que no encontraron depresión respiratoria, ni bloqueo motor.¹²

Conclusiones

- Diseñar estudios encaminados a evaluar la eficiencia de los opioides a través de catéter peridural para el control del dolor postoperatorio, en cualquier cirugía que requiera de una técnica anestésica regional.
- Diseñar estrategias experimentales que permitan realizar nuevos estudios sobre la utilización de tramadol peridural, aumentado la dosis de administración ya que la dosis utilizada en el presente estudio fue mínima.

Bibliografía.

- Rodríguez Valdés Marlén, Yera Nadal Jorge, Amores Aguila Tania. Empleo de tramadol como analgesia preventiva. Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación (2003)
- D. Loeser John M.D., H. Butter, Sthefen. C Chapman Richard C., Turk Dennis. Bonica. Terapéutica del Dolor. Volumen I, Tercera Edición 2003.
- M. González Barón, A. Ordóñez Gallego. Dolor y Cáncer. Capítulo 6. Página 137.
- Pleuvry Bj; The endogenous opioid system. System. Anaesthetic pharmacology. Review 1:114,1993.
- PAC Anestesia II. Nuevas anestésicas locales isómeros:Ropivacaína y levobupivacaína.
- Murthy BVS, Pandya KS, Booker PD. Caudal Tramadol for postoperative analgesia in paediatric hypospadias surgery. British Journal of Anaesthesia 84(3): 346-9 (2000).
- Raffa RB, Frederichs Reinmann W, etal. Complementary and synergistic anticonceptive interaction between the enantiomers of tramadol. J. Pharmacol Exp. Ther 1993;267:331-40.
- Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. Pain Reviews 1998;5:155-182.
- Umesh Chandra, etal. Epidural Tramadol in Labour. J: Anaesth. Clin. Pharmacol. (1999) 15 (4).
- Siddik-Sayyid Sahar MD FRCA, Aouad-Maroun Marie MD, Sleiman Danielle MD, Sfeir Maria MD, Baraka Anis MD FRCA. Epidural Tramadol for postoperative pain after Cesarean section. From the Department of Anesthesiology, American University of Beirut, Beirut- Lebanon.
- Vercauteren M:P., Mertens E., Schols G., Van Mol I., Adriaensen H.A. Patient-controlled extradural analgesia after caesarean section: a comparison between tramadol, sufentanil an mixture of both. European Journal of Pain (1999) 3:205-210.
- MOK, MSMD; SHE,S2MD; LIU,CYMD; PANG LS MD.Analgesic efficacy of patient controlled epidural analgesia (PCEA) whit tramadol . Anesthesia and analgesia 1998, volume 86 (25) p 293 S.