

Efectividad y efectos secundarios del tramadol y la nalbupina en infusión para analgesia postoperatoria

Dr. Juan Carlos Hernández-Palacios,* Dra. Diana Moyao-García,** Dr. Juan Carlos Ramírez-Mora**

* Ex residente de Anestesia Pediátrica del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F.

** Médicos adscritos al Departamento de Anestesia del Hospital Infantil de México "Federico Gómez". México D.F.

INTRODUCCIÓN

Por la falta de capacidad para expresar sus necesidades en la etapa preverbal, está documentado el sub-tratamiento del dolor postoperatorio en niños. Esto se ve agudizado y repercute en tanto lo ético y como médico importantemente en manejo postoperatorio integral de los niños sufren una discriminación en el tratamiento. Fisiológicamente la presencia de dolor no controlado produce un aumento o perpetuación de la respuesta metabólica al trauma, condicionando aumento en la liberación de catecolaminas, hormona de crecimiento, corticoides, glucagón, disminución en la producción de insulina, vasoconstricción esplácnica, con una mayor hiperactividad simpática. Estos fenómenos producen acidosis metabólica e hipoxia hística ocasionando aumento en el consumo de oxígeno, así como a una cicatrización deficiente y complicaciones infecciosas. Por lo anterior, los pacientes pediátricos con dolor no controlado pueden tener una mayor morbilidad postoperatoria que los adultos⁽¹⁾.

El paciente pediátrico presenta desde el punto de vista fisiológico grandes diferencias que van más allá de la simple relación del tamaño en comparación con el adulto. El dolor no es su excepción, el cual provoca importantes cambios fisiológicos y que cuya intensidad es directamente proporcional a la severidad del estrés de la agresión quirúrgica⁽¹⁾.

El sistema nervioso central del niño se caracteriza por su inmadurez y su capacidad de plasticidad neuronal. La inmadurez afecta predominantemente a la función de modulación inhibitoria (hiperalgesia primaria), aunado a una extensión en la delimitación de los campos receptivos (hiperalgesia secundaria), produciéndose por ambos motivos una amplificación de los efectos negativos deletéreos del dolor agudo. La plasticidad neuronal permite que las agresiones dolorosas que suceden en el período crítico de desarrollo de los circuitos neurales nocicepti-

vos (en neonatos y lactantes), provoquen un estado de hiperalgesia crónica con respuestas desproporcionadas o aumentadas ante nuevos estímulos dolorosos para el resto de la vida, por este motivo resulta obligado el tratamiento del dolor agudo⁽¹⁾.

Los analgésicos opioides son de diversos grupos, naturales, semisintéticos, sintéticos y antagonistas (Cuadro I). Sus indicaciones incluyen analgesia postoperatoria, dolor traumático, emergencias médicas y cirugía, dolor crónico asociado con o sin malignidad, como componentes de la analgesia en anestesia, y en diferentes técnicas de sedación⁽²⁾.

La activación de los receptores opioides inhibe la transmisión sináptica de las diferentes vías del dolor. La farmacología en el desarrollo de los opioides depende de la especificidad de su acción en los diferentes receptores, manteniendo su eficacia analgésica y reduciendo sus efectos fuera de ellos⁽²⁾ (Cuadro II).

FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES

Los opioides en general se absorben bien por vía oral a través del tracto gastrointestinal. El metabolismo del primer paso reduce el total del fármaco, dando una biodisponibilidad del 15-30%, con un rango del 10-50%. En general los opioides se inactivan por conjugación con el ácido glucurónico en hígado originando metabolitos activos e inactivos. Se eliminan por vía urinaria, el 90% de la eliminación del fármaco se realiza sin metabolizarse. Una vez en el plasma la parte que ha quedado libre del metabolismo del primer paso o la que se ha administrado por vía intravenosa se distribuye en el plasma siguiendo la ruta de perfusión como sigue: tejidos altamente perfundidos (cerebro, hígado, riñones, corazón, pulmón), tejidos con perfusión media (intestinos y músculos), y tejidos pobremente perfundidos, (grasa y tejido conectivo)⁽²⁾.

Cuadro I. Clasificación de opioides en base a su actividad intrínseca y origen sintético.

Agonistas	Agonista-antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas
Opioides naturales:	Opioides Semisintéticos:	Derivados de Morfina:	– Naloxona – Naltrexona
Fenantrenos alcaloides: – Morfina – Codeína – Tebaína	– Nalbuphina	–Buprenorfina	
Opioides semisintéticos: – Diacetilmorfina (heroína): – Hydrocodona – Oxycodona			
Opioides sintéticos: a) Derivados de morfina: – Levorfanol b) Fenilpiperidina: – Meperidina – Fentanyl – Sufentanyl – Alfentanyl c) Propionalides: – Metadona – Propoxifeno d) Aminocyclohexanol – Tramadol			

Cuadro II. Efectos clínicos de los receptores de opioides.

Receptor	Efectos clínicos	Localización
Mu μ1	Analgesia (supraespinal)	Sistema nervioso central (amígdala, SNC, sin localización específica)
Mu μ2	Analgesia (espinal) Depresión respiratoria Euforia Miosis	Sustancia gris periacueductal y sustancia gelatinosa de la médula espinal, láminas de Rexed I, II, V y X.
Kappa (κ)	Analgesia (espinal) Sedación Miosis Diuresis	Médula espinal, amígdala
Delta (δ)	Analgesia (espinal) Depresión respiratoria	Amígdala, hipotálamo-glándula pituitaria, láminas de Rexed I, II, V y X, tracto gastrointestinal, sistema nervioso simpático, médula adrenal.

Existen una serie de factores que influyen en el acceso a los receptores como son: el pH, el pKa y la liposolubilidad. Todos los analgésicos agonistas son aminas básicas, y por lo tanto altamente lipofílicos (con excepción de la morfina). El aumento de la albúmina incrementa proporcionalmente el porcentaje de fijación, y es directamente proporcional a la concentración. Los opioides se fijan de un 30-50% a las proteínas⁽²⁾.

Efectos cardiovasculares. Los efectos cardiovasculares se presentan con dosis elevadas y fundamentalmente con

opioides histaminoliberadores. Producen bradicardia sinusal por estimulación parasimpática. Todos los opioides que estimulan a los receptores “mu” producen una disminución de la frecuencia cardíaca, esta disminución es dependiente de la velocidad de administración, y no siempre es atenuada por la atropina.

Efectos respiratorios. Todos los analgésicos del tipo de la morfina deprimen la ventilación, en parte por un efecto directo sobre en los centros respiratorios del tallo cerebral. El mecanismo primario de la depresión respiratoria consiste

en una reducción de la capacidad de reacción de los centros respiratorios del tallo encefálico al CO₂, deprimen también los centros continuos y bulbares que participan en la regulación del ritmo respiratorio, y en la capacidad de reacción de los centros respiratorios bulbares a la estimulación eléctrica. Producen un aumento de la presión arterial y alveolar de CO₂, disminuyen la respuesta a la hipoventilación y a la hipoxia.

Fenómenos neuroexcitadores. Los analgésicos opiodes pueden originar fenómenos neuroexcitadores como nistagmo, movimientos oculares inespecíficos a la flexión de una extremidad y actividad tónica clónica de una o varias extremidades en dosis elevadas.

Termorregulación. Los analgésicos opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de modo que la temperatura corporal suele disminuir un poco. Sin embargo, una dosificación crónica alta puede incrementar la temperatura corporal.

Acciones sobre el sistema gastrointestinal y renal. Los opiodes alteran la actividad del esfínter esofágico inferior, retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periférico (receptores opiodes del plexo miéntérico y las terminaciones colinérgicas).

Aumentan la incidencia de náuseas y vómito ya que estimulan la zona quimiorreceptora del área postrema de la médula potenciada por la activación de los núcleos vestibulares. Estos efectos se controlan con antieméticos, aumentan las secreciones gastrointestinales, reducen la actividad del sistema gastrointestinal y prolongan el tiempo de vaciado gástrico.

Sistema endocrino. Los analgésicos opiodes actúan a nivel del hipotálamo, inhibiendo la descarga de hormona liberadora de gonadotropinas y factor liberador de corticotropina, disminuye las concentraciones de hormona (LH), FSH, y beta endorfina.

Efectos sobre la musculatura esquelética y la unión neuromuscular. En dosis clínicas no afectan la musculatura pero a altas dosis de fentanyl por vía intravenosa puede producir un cierto grado de rigidez, apareciendo en dosis de 80-200 mg/kg. El mecanismo que lo produce no está totalmente clarificado.

Los analgésicos opiodes comúnmente usados son morfina y fentanyl, son agonistas de forma no selectiva de los receptores μ , sin escapar de sus efectos adversos (náusea, vómito y depresión respiratoria)⁽²⁾.

El clorhidrato de nalbufina es un opioide semisintético mixto agonista-antagonista que está químicamente relacionado con oximorfina y naloxona. El cual es agonista de los receptores κ y sus propiedades analgésicas se deben a la interacción con este receptor, antagonista de los receptores μ_2 , y dentro de sus efectos adversos incluyen sedación, disforia, y retención urinaria⁽²⁻⁵⁾.

Su metabolismo es hepático por conjugación a glucorónido, su mayor metabolito es 14-hidroxi-7,8-dihidronorfina, 14-hidroxi-7,8-dihidro-N-ciclobutilmetilnormorfona, su excreción es fecal al igual que la de sus metabolitos y solamente un 7% es excretado por la orina sin cambios; su vida media de eliminación es de 3-6 horas⁽²⁻⁵⁾.

La equipotencia de nalbufina es de 0.15 mg en comparación con 10 mg de morfina; sin efectos de depresión respiratoria. Sin embargo dosis mayores de 0.45 mg/kg de nalbufina se asocian con efectos secundarios mayores (depresión respiratoria), sin mejorar su calidad analgésica; esto se conoce como efecto techo⁽²⁻⁵⁾.

Uno de los usos de la nalbufina es antagonizar la depresión respiratoria inducida por los agonistas μ , conservando los efectos analgésicos; además de no presentar efectos hemodinámicos y endocrinos⁽²⁻⁵⁾.

El clorhidrato de tramadol fue introducido en la clínica en 1994 en Inglaterra, y en 1995 en Estados Unidos de América. Se emplea en el tratamiento del dolor moderado a severo, como complemento de la analgesia multimodal, y en el dolor neuropático⁽⁶⁻⁹⁾.

El clorhidrato de tramadol es un derivado del aminociclohexanol. Presenta dos mecanismos de acción complementarios. Se une moderadamente a los receptores μ_1 y 2 , e inhibe a la noradrenalina, la recaptación de serotonina y 5 hydroxitriptamina; además de potencializar la inhibición de las vías del descendentes del dolor.

En el postoperatorio, el clorhidrato de tramadol tiene propiedades analgésicas similares que la morfina, con una menor depresión respiratoria y sedación, sin embargo, vértigo, náusea y vómito no tiene diferencias significativas. La administración intravenosa de clorhidrato de tramadol de 50-150 mg es equipotente a la eficacia analgésica de 5-15 mg de morfina.

Éste se absorbe cuando se administra por vía oral con adecuadas concentraciones plasmáticas a los 15 minutos y cuando se administra por vía intravenosa es rápidamente distribuido; tiene un volumen de distribución de 203-306 L, se fija 20% a proteínas, atraviesa la placenta, es metabolizado en el hígado, siendo por dos vías: a) fase I (O- desmetilación), y b) fase II es conjugado a mono-N-demetil tramadol. Su excreción es de un 90% por el riñón y un 10% por las heces fecales. En animales de experimentación (ratas), el clorhidrato de tramadol no induce tolerancia en contraste con nalbufina, buprenorfina, y morfina .

En el paciente pediátrico el clorhidrato de tramadol se ha usado como analgesia preventiva e intraoperatoria a dosis de 1 a 3 mg/kg en combinación con diferentes anestésicos inhalados, teniendo como resultado la disminución de la agitación durante la emersión y recuperación de la anestesia, además de reducir el dolor postoperatorio.

El clorhidrato de tramadol a dosis 1-2 mg/kg IV comparado con morfina a dosis de 0.1 mg/kg IV, tiene menor incidencia de náusea y vómito, con propiedades analgésicas similares, por lo que es una alternativa para el control del dolor en el paciente pediátrico con menos efectos secundarios.

En otro estudio el clorhidrato de tramadol a dosis de 1-2 mg/kg/dosis causa una menor depresión respiratoria que la petidina, postulando que el clorhidrato de tramadol tiene una afinidad sobre el receptor μ 600 veces menor que morfina y, 10 veces menor que la codeína.

La eficacia del clorhidrato de tramadol en el manejo del dolor postoperatorio pediátrico ha sido demostrado; en niños de 1-12 años, la equipotencia analgésica es de 0.75-1 mg/kg en comparación con la morfina de 0.1-0.2 mg/kg, y a clorhidrato de nalbupina de 0.1 mg/kg, sin embargo los efectos en la frecuencia respiratoria fueron más marcados con clorhidrato de nalbupina.

El clorhidrato de tramadol no tiene efectos secundarios clínicos relevantes, en cuanto a parámetros respiratorios y cardiovasculares, además se demostró que no modifica el tránsito orogástrico e intestinal en comparación con otros opioides.

En diversos estudios las dosis recomendadas en pacientes pediátricos son de 1-2 mg/kg/dosis IV, las cuales son seguras sin los efectos adversos mencionados anteriormente. Sin embargo, cuando se incrementa la dosis, al no diluirse y administrarse en forma rápida se presenta náusea y vómito.

Existen reportes del uso de clorhidrato de tramadol en analgesia postoperatoria en el paciente pediátrico comparándolo contra AINES y otros analgésicos (paracetamol) teniendo valores más bajos en la escala de dolor de CHEOPS, menos dosis de rescate y recuperación.

En conclusión, todos los reportes en el paciente pediátrico utilizando el clorhidrato de tramadol, es un fármaco de uso eficaz y seguro en el control del dolor postoperatorio en las vías clásicas de administración (oral, IV en bolos e IM), sin embargo no hay reportes en la administración de tramadol en infusión en niños.

EXPERIENCIA CLÍNICA DEL TRAMADOL VS LA NALBUPINA

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIM) se ha incrementado la programación de procedimientos quirúrgicos cada vez más complejos, lo que condiciona que un mayor número de pacientes presente un estímulo doloroso agudo de intensidad moderado a severo durante el postoperatorio. Esto obliga a diseñar esquemas analgésicos por vía intravenosa que cubran estas necesidades; sin embargo, la disponibilidad de analgésicos potentes que carezcan de efectos secundarios es limitada. El uso de fármacos opioides brinda la posibilidad de tratamiento para dolor moderado a severo, dando la posibilidad de diseñar esquemas analgésicos diversos.

Recientemente ha sido probado para uso pediátrico un agonista opioide con efectos secundarios mínimos, el clorhidrato de tramadol. Se ha descrito el uso del fármaco por vía oral y en bolos con los efectos secundarios como náusea, vómito y estreñimiento. Sin embargo, la frecuencia con la que se presentan efectos adversos con el clorhidrato de tramadol parece ser mayor que con el clorhidrato de nalbupina.

La infusión intravenosa de fármacos ha sido descrita y aceptada ampliamente por sus ventajas de disminución de dosis, mejor titulación del efecto deseado y menores efectos secundarios.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se comparó la administración del clorhidrato del tramadol y el clorhidrato de nalbupina en infusión continua durante 72 horas, valorando su eficacia y seguridad, en 24 niños ASA I-III, de 1-10 años de edad, programados para cirugías con trauma quirúrgico de moderado a severo (toracotomías y laparotomías etc.). Fueron excluidos pacientes con obesidad mórbida (con índice de masa corporal mayor del 36%), con retraso en el desarrollo psicomotor, con algún tratamiento analgésico opioide previo a la cirugía, y niños con enfermedad de reflujo gastroesofágico que estén recibiendo tratamiento médico⁽¹⁰⁾.

ESCALA FACIAL DEL DOLOR

- Cara 0 = Sin dolor.
- Cara 1 = Herida pequeña, duele sólo un poco.
- Cara 2 = Duele un poco más.
- Cara 3 = Dolor constante, duele aún más.
- Cara 4 = Dolor total constante, duele mucho.
- Cara 5 = Dolor máximo.



Se administraron clorhidrato de tramadol 1 mg/kg como dosis inicial y se continuó con una infusión a dosis de 2 µg/kg/min con un rango de 2-4 µg/kg, comparándolo con clorhidrato de nalbufina 100 mg/kg como dosis inicial, continuando con una infusión a dosis de 0.2 µg/kg con un rango de 0.2-.4 µg/kg.

La escala de evaluación que se empleó para valorar eficacia analgésica fue la Escala Facial del dolor, en niños menores de 14 años y para los niños mayores de 5-10 años se utilizó la escala de CHEOPS.

ESCALA DE CHEOPS

Apartado	Comportamiento	Puntos	Definición
Llanto	Sin llanto	1	El niño no llora.
	Gemidos	2	El niño gime o vocaliza suavemente; llanto silencioso.
	Llanto	2	El niño llora, pero el llanto es suave o un lloriqueo.
	Gritos	3	El niño llora a pleno pulmón, son sollozos; puede puntuarse con quejas o sin quejas.
Facial	Sonrisa	0	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva.
	Compuesta	1	Expresión facial neutra.
	Muecas	2	Sólo se califica si existe una expresión facial claramente positiva.
Niño (verbal)	Ninguna	1	Expresión facial.
	Otras quejas	1	El niño se queja, pero no sobre el dolor p. ej. "Quiero que venga mamá".
	Quejas dolorosas	2	El niño se queja de dolor.
	Ambos tipos de quejas	2	El niño se queja del dolor; p. Ej. "Me duele; quiero que venga mamá".
	Positivo	0	El niño hace afirmaciones positivas o habla de otras cosas sin quejarse.
Torso	Neutral	1	Cuerpo en reposo, torso inactivo.
	Desviado	2	Cuerpo con movimientos de desviación o serpenteantes.
	Tensión	2	Cuerpo arqueado o rígido.
	Temblor	2	El cuerpo se estremece o se agita involuntariamente.
	Rigidez	2	El niño en posición erecta.
	Sujeción	2	El cuerpo está sujeto.
Tacto	Sin tocar	1	El niño no se toca.
	Alcance	2	El niño llega pero no toca la herida.
	Tacto	2	El niño toca suavemente la herida o el área próxima.
	Agarre	2	El niño agarra vigorosamente la herida.
	Sujeción	2	Los brazos del niño están sujetos.
Piernas	Neutral	1	Las piernas pueden estar en cualquier posición pero relajadas; puede haber movimientos de serpenteo.
	Retorcimiento	2	Movimientos claramente violentos o inquietos en las piernas.
	Levantadas/tensas	2	Piernas tensas o apretadas al cuerpo, sin moverlas.
	De pie	2	De pie, agachado o de rodillas.
	Sujeción	2	Las piernas del niño están sujetas.

CHEOPS: A behavioural scale for rating postoperative pain in children. *Adv. Pain Res Ther* 1985;9:395-402.

La seguridad del estudio se valoró como estabilidad hemodinámica, y a la presencia o ausencia de efectos adversos. Los efectos adversos valorados fueron: depresión respiratoria, náusea, vómito, prurito, rash y retención urinaria.

Los resultados obtenidos fueron los siguientes: a) Un mayor número de pacientes del grupo de la nalbufina (3:1) requirieron de bolos adicionales en las primeras 12 del postoperatorio; b) Un número similar de pacientes requirieron

incrementos en la tasa de infusión (Tramadol 7 vs Nalbufina 8); c) Un número similar de pacientes presentaron sedación sedados (Tramadol 1 vs Nalbufina 2), sin embargo fue más intensa con nalbufina; y d) Un mayor número de pacientes del grupo de tramadol presentaron vómito (Tramadol 4 vs Nalbufina 2). En nuestra experiencia ambos fármacos brindaron una calidad analgésica aceptable y pocos efectos secundarios a las dosis utilizadas⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Moyao-García D. Fisiopatología del dolor en el niño. En: Guevara-López UM. Dolor por especialidades. 1ª ed, Ed Corinter, México D.F. ISBN. 968-7827-76-9. p. 313-328.
2. Rushton RA, Sneyd JR. Opioid analgesic. Br J Hosp Med 1997;57:105-106.
3. Thomas JG, Cosmo AD, Jeffrey M. Analgesic and respiratory depressant activity of nalbuphine a comparison with morphine. Anesthesiology 1982;57:367-374.
4. Lake LC, Duckworth NE, Difazio AC, Durbin GC, Magruder RM. Cardiovascular effects of nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease. Anesthesiology 1982;57:498-503.
5. Zucker RJ, Neuenfeldt T, Freud RP. Respiratory effects of nalbuphine and butorphanol in anesthetized patients. Anesth Analg 1987;66:879-81.
6. Scott JL, Perry MC. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000;60:139-176.
7. Barsoum WM. Comparison of the efficacy and tolerability of tramadol, pethidine and nalbuphine in children with postoperative pain. Clin Drug Invest 1995;9:184-90.
8. Bösenberg TA, Ratcliffe S. The respiratory effects of tramadol in children under halothane anaesthesia. Anaesthesia 1998;53:950-964.
9. Bloch BM, Dyer AR, Heijke AS. Tramadol infusion for postthoracotomy pain relief: A placebo. Controlled comparison with epidural morphine. Anesth Analg. 2002;94:523-8.
10. Hernández-Palacios JC, Moyao-García D, Ramírez-Mora JC. Estudio comparativo de los efectos analgésicos del tramadol vs nalbufina en infusión continua para analgesia postoperatoria en niños. Tesis de Anestesia Pediátrica. UNAM 2005.

