



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**COMPARACIÓN DEL EFECTO DE TAPENTADOL CONTRA  
TRAMADOL EN ANALGESIA POSTOPERATORIA EN  
PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL  
BALANCEADA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL  
HIDALGO**

**TESIS**

**PRESENTADA POR  
Juan Eduardo Salazar Torres**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

**ASESOR(ES)  
Dr. Javier Olvera Romo  
Dra. María de los Ángeles Martínez Arenas  
Biol. Edgar Montes Servín**

**Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE AGUASCALIENTES

JUAN EDUARDO SALAZAR TORRES  
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA  
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DEL EFECTO DEL TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL, EN ANALGESIA POSTOPERATORIA, DE PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Anestesiología**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 16 de Enero de 2017.

**DR. JORGE PRIETO MACÍAS**  
**DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

9 de enero de 2017

**PRESENTE**

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Juan Eduardo Salazar Torres, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

***"COMPARACIÓN DEL EFECTO DE TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL, EN ANALGESIA POSTOPERATORIA, DE PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"***

Nos permitimos informarle que una vez leído y corregido el documento, consideramos que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovechamos la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**Dr. Javier Olvera Romo  
Médico Adscrito al Servicio de Anestesiología  
Asesor de Tesis  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

**Dra. María De Los Ángeles Martínez Arenas  
Jefe del Servicio de Clínica del Dolor y Cuidados Paliativos  
Asesor de Tesis  
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH  
c.c.p. Archivo



**PROGRESO  
para  
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS  
DE  
POSADA**  
CENTENARIO LUCTUOSO 1913 - 2013

## COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/069/16

Aguascalientes, Ags., a 29 de Marzo de 2016

DR. JUAN EDUARDO SALAZAR TORRES  
MEDICO RESIDENTE III DE ANESTESIOLOGIA  
P R E S E N T E .

Estimado Dr. Salazar Torres:

En cumplimiento de las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de Investigación Clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del día 22 de Marzo de 2016, revisó y decidió aprobar para que se lleve a cabo en este Hospital su Protocolo de tesis, titulado:

“USO DE TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL, EN EL MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO, EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”.

Agradeceré enviar a este Comité, informes periódicos sobre el avance y reporte final una vez concluido.

ATENTAMENTE

*secret*  
DR. CARLOS ALBERTO DOMÍNGUEZ REYES  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA.- Jefe del Dpto. Enseñanza  
DR. PAUL LÓPEZ CHAVEZ.- Jefe del Servicio de Anestesiología.  
DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO.- Profra. Titular del Posgrado de Anestesiología.  
DR. JOSÉ DEMETRIO SANTIAGO ROMERO.- Asesor de Tesis.

CADR/cjg\*





**CHMH**

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA**  
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. EDNITA CASTRO RODRÍGUEZ**  
JEFA DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO**  
PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DR. JAVIER OLVERA ROMO**  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA  
ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES MARTÍNEZ ARENAS**  
JEFE DEL SERVICIO DE CLÍNICA DEL DOLOR Y CUIDADOS PALIATIVOS  
ASESOR DE TESIS  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**BIOL. EDGAR MONTES SERVÍN**  
UNIDAD FUNCIONAL DE ONCOLOGÍA TORÁCICA Y LABORATORIO DE  
MEDICINA PERSONALIZADA  
ASESOR METODOLÓGICO  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

GALEANA SUR NO. 465  
COL. OBRAJE  
C.P. 20230, AGUASCALIENTES, AGS.

(449) 994-67-20 SECTOR CIVIL  
(449) 994-67-52 SECTOR PRIVADO

## AGRADECIMIENTOS

---

Este trabajo está dedicada principalmente a mis amados padres, quienes siempre han confiado en mí y han sido el principal motor para seguir en este duro camino, sin ellos no sería la persona en la que me he convertido, por eso doy gracias a Dios y a la vida por permitirme tenerlos a mi lado siempre, como los he extrañado, pero ha valido la pena. Los amo. A mis hermanos: Gris, César y Saúl, que, aunque me hacen enojar, esta vida no sería lo mismo sin ustedes. Me enorgullece ser hermano de personas tan grandiosas, y que seguirán logrando todo lo que se proponen como hasta ahora.

A mis abuelitos: Mamá Julia y Papá José, que siempre se alegran de verme, y mi Abuelita Sofía y Abuelito Sabino, que, aunque ya están en el cielo, sé que me siguen cuidando. A toda mi familia: mis tíos y tías que nunca les falta una palabra de aliento. Gracias infinitas.

A mis amigos y compañeros de la residencia: Cheo, Bere, Gaby, Karla y Gina, que sin ustedes este camino hubiera sido más difícil de lo que fue, gracias por los buenos momentos juntos, ustedes son mi segunda familia. Los quiero.

Mis amigos: Juan Francisco y Alejandrina que siguen siendo mis cómplices. Y mi gran amigo Edgar que es parte de este trabajo, con su ayuda, lo logramos.

A mis maestros, infinitamente les agradezco, por todas sus enseñanzas, que durante estos tres años alimentaron mi mente y mi alma, y me ayudaron a crecer como profesionista y en ocasiones como persona. Sin ustedes esto no hubiera sido posible. Al Dr. Olvera y Dra. Ángeles mis asesores, que formaron parte importante y crucial en la realización de este trabajo, ya que confiaron en esto, tanto como yo. Y al Dr. Santiago de quien salió la idea de este proyecto. Gracias por su amistad y enseñanzas. A la Dra. Torres que siempre ha estado al pendiente de nosotros y que gracias a su esfuerzo ha llevado este posgrado hasta lo que es ahora

**INDICE GENERAL**

---

INDICE GENERAL.....	1
INDICE DE FIGURAS.....	3
INDICE DE TABLAS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
CAPITULO 1.....	7
INTRODUCCIÓN.....	7
MARCO TEORICO.....	9
1.1 FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR.....	9
1.2 GENERALIDADES DE LOS OPIOIDES.....	16
Clasificación.....	17
1.3 PÉPTIDOS Y RECEPTORES OPIOIDES.....	17
Mecanismo de transducción de señal.....	20
1.4 RECEPTORES ADRENERGICOS EN CONTROL DEL DOLOR.....	23
1.5 MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO.....	24
1.6 TAPENTADOL.....	32
Farmacocinética.....	34
Dosis y presentación.....	35
Interacciones farmacológicas.....	35
Contraindicaciones.....	36
Indicaciones.....	36
Efectos adversos.....	36
1.7 TRAMADOL.....	37
Farmacología.....	37
Tramadol y el Síndrome de Serotonina.....	39
Indicaciones.....	41
Contraindicaciones.....	42
1.8 COMPARACION DE LA EFICACIA DE TAPENTADOL Y TRAMADOL.....	42
CAPITULO 2.....	48

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	48
2.2 JUSTIFICACIÓN .....	48
2.3 HIPÓTESIS. ....	49
2.4 OBJETIVOS. ....	49
Objetivo General.....	49
Objetivo específicos .....	49
2.5 MÉTODOS. ....	49
Diseño del estudio. ....	49
Metodología experimental .....	51
Pacientes con Tapentadol .....	51
Pacientes con Tramadol.....	51
2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	52
2.7 RESULTADOS.....	53
Características generales de los grupos estudiados. ....	53
2.8 DISCUSIÓN .....	57
2.9 CONCLUSIONES. ....	58
GLOSARIO .....	59
BIBLIOGRAFIA .....	61
APENDICE I.....	67
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	67
APENDICE II.....	68
Estudio clínico .....	68



**INDICE DE FIGURAS**

---

Figura 1. Mecanismos de sensibilización periférica y central causada por el dolor postoperatorio. .... 10

Figura 2. Transducción de los estímulos a el asta posterior. .... 12

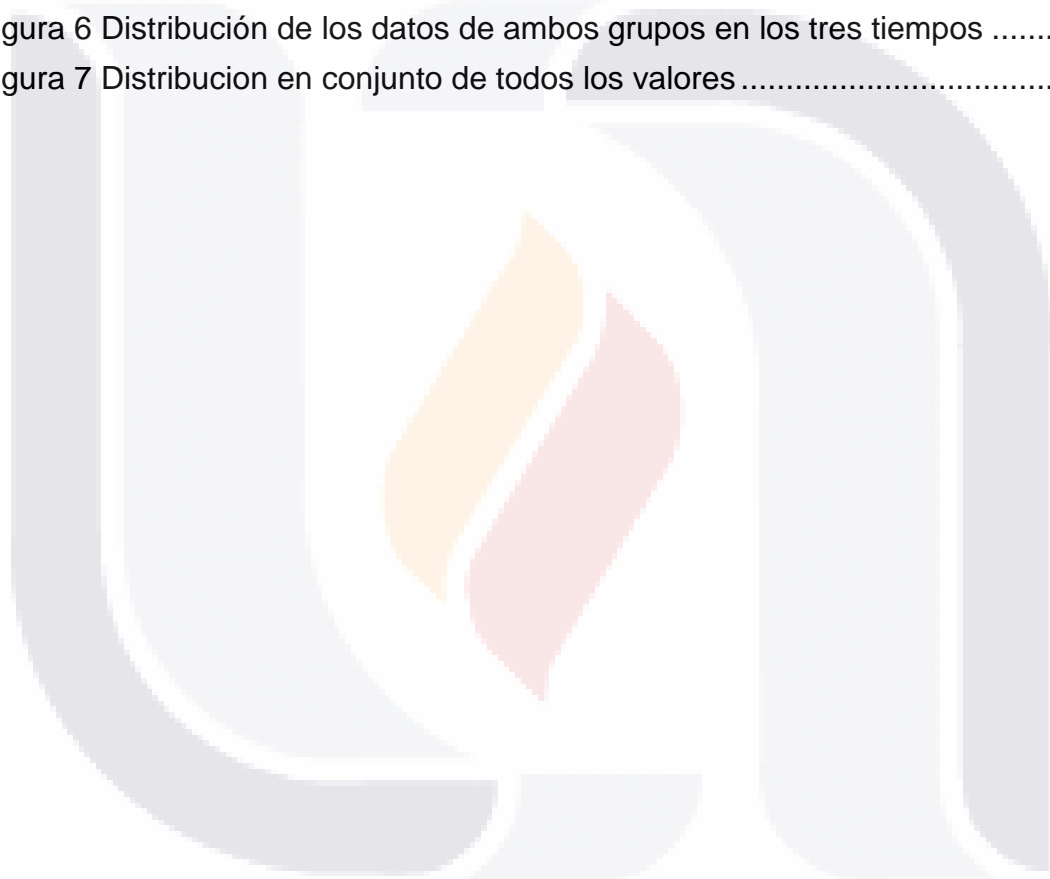
Figura 3. Vías Ascendentes y estructuras corticales implicadas en la transmisión del dolor. .... 14

Figura 4. Mecanismo de acción de los opioides..... 21

Figura 5. Síntesis y metabolismo de serotonina en el Síndrome de Serotonina ... 39

Figura 6 Distribución de los datos de ambos grupos en los tres tiempos ..... 56

Figura 7 Distribucion en conjunto de todos los valores ..... 56



**INDICE DE TABLAS**

---

Tabla 1. Clasificación de los compuestos opioides .....	17
Tabla 2. Comparación del efecto de Tramadol Vs Tapentadol .....	47
Tabla 3. Características generales de los pacientes estudiados.....	55
Tabla 4. Comparación del EVA y los efectos adversos entre ambos fármacos, al salir de cirugía, al egreso de la UCPA, y a las 24 horas.. .....	55



## RESUMEN

---

**INTRODUCCION:** El uso del Tramadol endovenoso es de gran uso en el control del dolor postoperatorio, muy utilizado por nuestro servicio de anestesiología. Sin embargo, se ha asociado a eventos adversos en especial náusea y vómito durante su administración, principalmente en las 24 horas del postoperatorio. Una alternativa es el Tapentadol, que en estudios recientes se ha asociado con una tasa de éxito superior al Tramadol u otros opioides en el dolor postoperatorio, con una menor incidencia de eventos adversos.

**OBJETIVO:** evaluar y comparar el dolor post operatorio en dos grupos de pacientes tratados con Tapentadol vía oral contra Tramadol endovenoso, así como evaluar y comparar la incidencia de eventos adversos entre estos medicamentos.

**METODOLOGIA:** En un estudio clínico experimental, con diseño prospectivo, longitudinal y comparativo, se tomaron pacientes, de cirugía general y traumatología bajo anestesia general, en un periodo que comprende enero y diciembre del 2016. Se designaron dos grupos: A para Tapentadol y B para Tramadol de forma aleatorizada. Se premedicó con dexametasona 8mg y metoclopramida 10 mg vía endovenosa. Se administró: Al grupo A una tableta de 50mg de Tapentadol vía oral 60 minutos previo a la inducción anestésica y al grupo B Tramadol a dosis de 1mg/kg posterior a la inducción anestésica. Ambos grupos fueron medicados con metamizol 10mg/kg posterior a la inducción. El dolor postoperatorio se evaluó con la escala de EVA al salir de quirófano, al salir de la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) y a las 24 horas, al igual que la presencia de náusea y vómito. El uso de algún otro analgésico, se evaluó a las 24 horas.

**RESULTADOS:** Con una cohorte de 22 pacientes incluidos en el estudio, 10 pacientes para el grupo A y 12 para el grupo B, se puede observar que tiene un mejor beneficio en la escala de dolor el uso de Tapentadol contra Tramadol Post Cirugía y a las 24 hrs.

**CONCLUSIONES:** La evidencia clínica del estudio orienta que el Tapentadol es superior al Tramadol en el manejo del dolor postoperatorio, sin embargo, el Tramadol fue superior con menor incidencia de eventos adversos.

**ABSTRACT**

---

**INTRODUCTION:** The use of intravenous Tramadol it has been extensible used in the control of postoperative pain, and widely used by our anesthesiology service. However, it has been associated with adverse events, especially nausea and vomiting during its administration, mainly at the 24 hours postoperatively. An alternative drug is Tapentadol, which in recent studies has been associated with a higher success rate than Tramadol or other opioids in postoperative pain, with a lower incidence of adverse events.

**OBJETIVE:** In this study, evaluate and compare postoperative pain and adverse events between the drugs that we tested in two groups of patients treated with Tapentadol orally against Tramadol intravenous.

**METHODOS:** In an experimental clinical study, with prospective, longitudinal and comparative design, patients were taken from general surgery and traumatology under general anesthesia, during a period between January and December of 2016. Two groups were designated: A for Tapentadol and B for Tramadol In a randomized manner. In both groups, 8 mg dexamethasone and metoclopramide 10 mg intravenously were premedicated. Group A received a tablet of 50 mg Tapentadol orally 60 minutes prior to anesthetic induction. Group B was administered Tramadol at a dose of 1 mg / kg post anesthetic induction. Both groups were medicated with metamizole 10mg / kg after induction. Postoperative pain was evaluated with the EVA scale when leaving the operating room, after leaving the Post-Anesthetic Care Unit (UCPA) and at 24 hours, as well as the presence of nausea and vomiting. The use of another analgesic was evaluated at 24 hours.

**RESULTS:** With a cohort of 22 patients included in the study, 10 patients for group A and 12 for group B, it can be observed that it has a better benefit in the pain scale the use of Tapentadol against Tramadol Post Surgery and at 24 hrs.

**CONCLUSIONS:** The clinical evidence from the study indicates that Tapentadol is superior to Tramadol in the management of postoperative pain, however, Tramadol was superior with a lower incidence of adverse events.

## CAPITULO 1

### INTRODUCCIÓN

---

Uno de los principales retos de los anestesiólogos a lo largo de los años, ha sido proporcionar una analgesia postoperatoria adecuada o ideal en todos los pacientes que diariamente son sometidos a los distintos procedimientos quirúrgicos. Se ha convertido en un gran reto, debido a que las complicaciones asociadas a un mal manejo del dolor o a un manejo inapropiado, que se incluyen desde aumento en los gastos hospitalarios, así como un aumento en la estancia hospitalaria, hasta complicaciones que agraven el estado de salud del paciente, como alteraciones en la coagulación que predispongan a trombosis venosa o pulmonar o el desarrollo de dolores crónicos, de mayor complejidad en su tratamiento.

Es por esto que el conocimiento de la fisiopatología del dolor agudo postoperatorio (DAPO) es importante, para poder conocer las vías nerviosas involucradas en el desarrollo del dolor agudo. Este conocimiento general, nos permite conocer también los diferentes mecanismos de los distintos fármacos utilizados para una adecuada analgesia, lo que nos da la oportunidad de evaluar las vías que vamos a bloquear con estos fármacos.

Este trabajo se centra en un grupo de fármacos y que continúa siendo el estándar de oro en el manejo de la analgesia multimodal, como lo son los opioides. Nos centramos en el Tramadol, que continúa siendo uno de los opioides de primera elección en el manejo del DAPO, que, por su acción dual, se cubren dos tipos de mecanismos de generación del dolor. Un segundo fármaco opioide, y que se ha ido innovando en el manejo del dolor crónico, es el Tapentadol, un fármaco que también ofrece un mecanismo de acción dual, y que ha venido ofreciendo ventajas en los eventos adversos, que con frecuencia se observan con Tramadol y algunos otros opioides. Se ha observado en varios estudios clínicos que el Tapentadol al ser un medicamento vía oral, puede ofrecer una mayor analgesia cuando se agrega a los

esquemas de analgesia multimodal que el Tramadol cuando se administra vía endovenosa.

En la actualidad, ya se encuentran a disposición una gran cantidad de estudios y guías de práctica clínica, que pueden orientar al anestesiólogo para administrar un adecuado manejo del dolor postoperatorio y a una adecuada administración y manejo de los fármacos opioides y así poder evitar los principales eventos adversos que frecuentemente se observan.



## MARCO TEORICO.

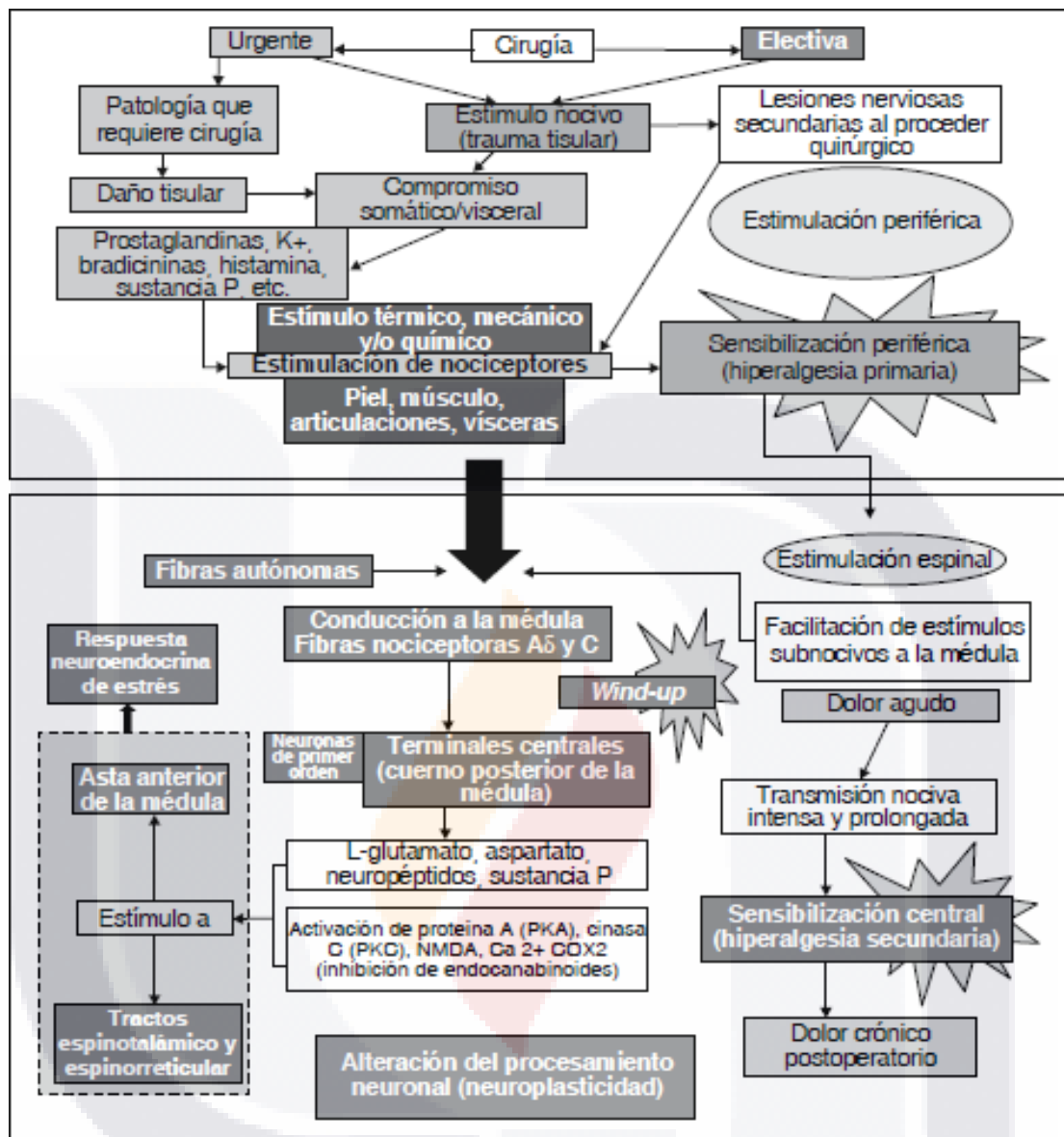
---

### 1.1 FISIOPATOLOGIA DEL DOLOR.

La International Association for the Study of Pain (IASP), ha definido el dolor como una experiencia sensorial y emocional desagradable, que se asocia a un daño tisular real o potencial. El DAPO está asociado un estímulo nocivo, a un componente de lesión y daño tisular con o sin algún compromiso visceral que activa el mecanismo del dolor a través de los nociceptores. La intensidad y la característica del DAPO varia con el tipo de cirugía, y algunos pueden evolucionar hasta la cronicidad (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiondo, 2014).

La nocicepción se usa principalmente para describir la respuesta neural a los estímulos traumáticos o nocivos. El dolor nociceptivo se produce por estimulación de los receptores sensitivos específicos o nociceptores localizados con densidad variable en tejidos como la piel, los músculos, las articulaciones y las vísceras.

Las distintas clases de fibras nerviosas periféricas que conducen las señales en dolor fueron descritas desde 1906 por Sherrington. Posteriormente se han descrito varias clases de fibras nerviosas que transmiten la información sobre el tipo de estímulos dolorosos (Brooks & Tracey, 2005). Las fibras nociceptoras son: las fibras pequeñas miélicas A-delta, responden a cambios en la temperatura y a estímulos mecánicos. Sin embargo, se pueden clasificar en nociceptores que reflejan si son adaptativos rápidos o lentos y si tienen un umbral de actividad alto o bajo. Y las fibras C, mecano-receptores calientes C; estos con amielínicos y tienen una conducción lenta y transmiten sensación térmica, mecánicos o químicos (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiondo, 2014) y (Brooks & Tracey, 2005).



**Figura 1.** Mecanismos de sensibilización periférica y central causada por el dolor postoperatorio. (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiondo, 2014).

Los nociceptores son los más abundantes en el organismo, que poseen umbrales de alta reacción y descarga persistente a estímulos supra umbrales sin adaptación y se relacionan con cambios receptivos pequeños y terminales de fibras nerviosas aferentes pequeñas. En la cirugía de partes blandas hay una estimulación de receptores cutáneos y en cirugía articular y muscular se produce una estimulación de receptores específicos localizados en estas estructuras y se transmite vía nervios

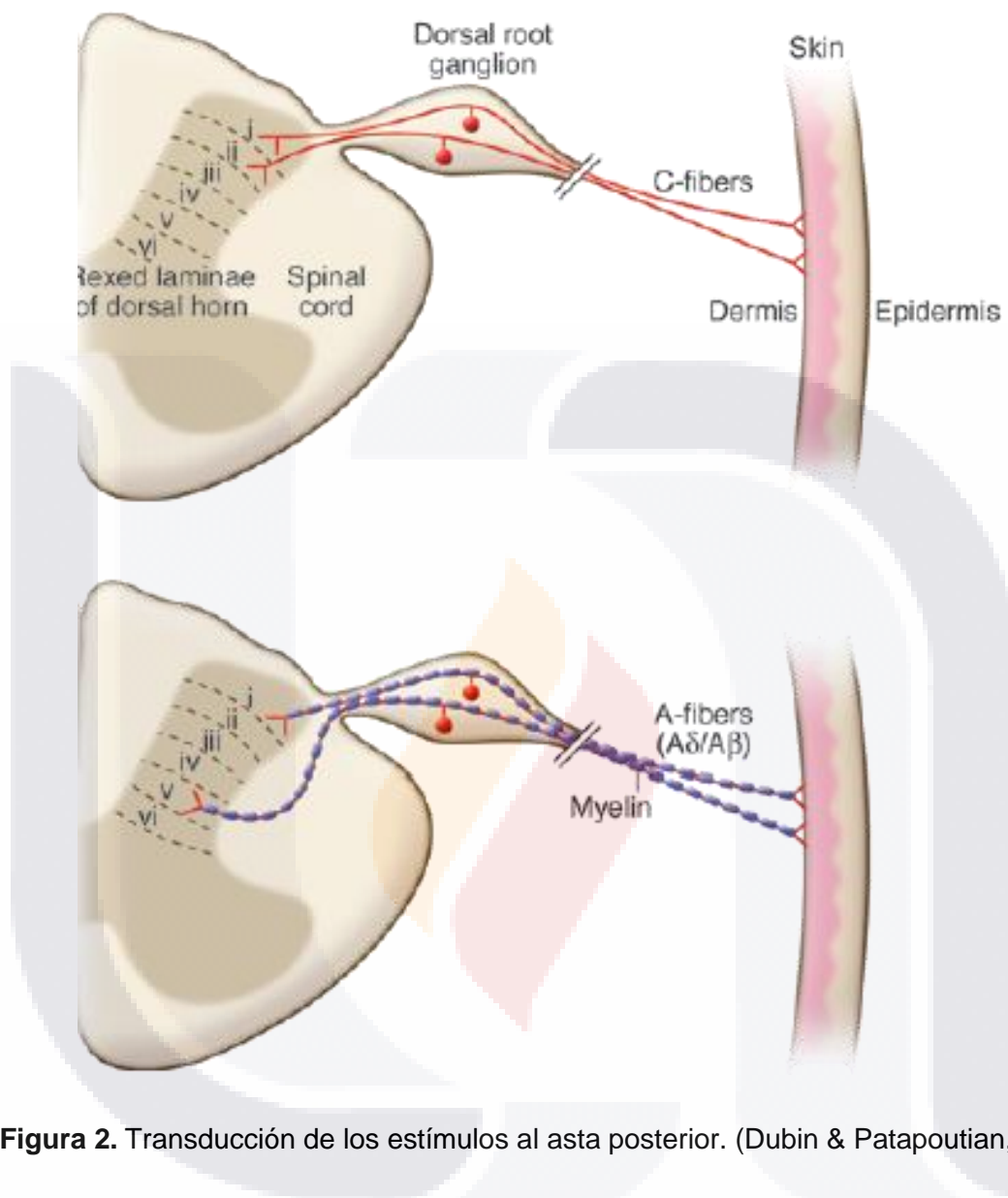


TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

somáticos. En la cirugía visceral se estimulan los nociceptores C que acompañan a las fibras simpáticas y parasimpáticas, y el dolor resultante de esta activación no suele tener una ubicación precisa.

También juega un papel muy importante la inflamación secundaria al procedimiento quirúrgico, la cual producirá una sensibilización periférica, en el que participan sustancias algogénicas, como las prostaglandinas, potasio, bradicininas, histamina, sustancia P y otras. Estas aumentan la sensibilidad de los nociceptores al aumentar la permeabilidad de los canales iónicos, y disminuyendo el umbral de activación aferente y posteriormente eferente. (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiondo, 2014) (Figura 1). Los estímulos nocivos son transducidos por los nociceptores periféricos y transmitidos por las fibras nerviosas A-d y C, desde las vísceras y las localizaciones somáticas hasta las astas posteriores de la medula espinal, donde se produce la integración de la nocicepción periférica y las aferencias moduladoras descendentes, es decir, serotonina, noradrenalina, ácido gamma-amino-butírico y encefalina (Hurley, Murphy, & Wu, 2016) (Figura 2).

Las fibras aferentes primarias que inervan los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, alcanzando sus ramas centrípetas la medula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. Por lo que la primera neurona de las vías del dolor, tiene su extremo distal en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y el extremo proximal en el asta posterior de la medula espinal (Willis, 1994). Algunos impulsos pasan hasta las astas anteriores y anterolaterales para iniciar respuestas reflejas espinales, que se asocian con un aumento del tono del músculo esquelético, una inhibición de la función del nervio frénico o incluso una disminución de la motilidad gastrointestinal. Algunos son transmitidos a centros más altos por los tractos espinotalámicos y espinoreticulares, donde producen respuestas suprasegmentarias y corticales que dan lugar en última instancia a la percepción y al componente afectivo del dolor (Hurley, Murphy, & Wu, 2016).



**Figura 2.** Transducción de los estímulos al asta posterior. (Dubin & Patapoutian, 2010)

La activación de los nociceptores requiere que un estímulo adecuado despolarice las terminales periféricas con una amplitud y duración suficiente. Esto asegura que, a pesar de cualquier atenuación y ralentización potencial del receptor por una propagación pasiva entre los sitios de transducción y la generación del potencial de acción, información como la intensidad de un estímulo será codificado en una serie de impulsos.

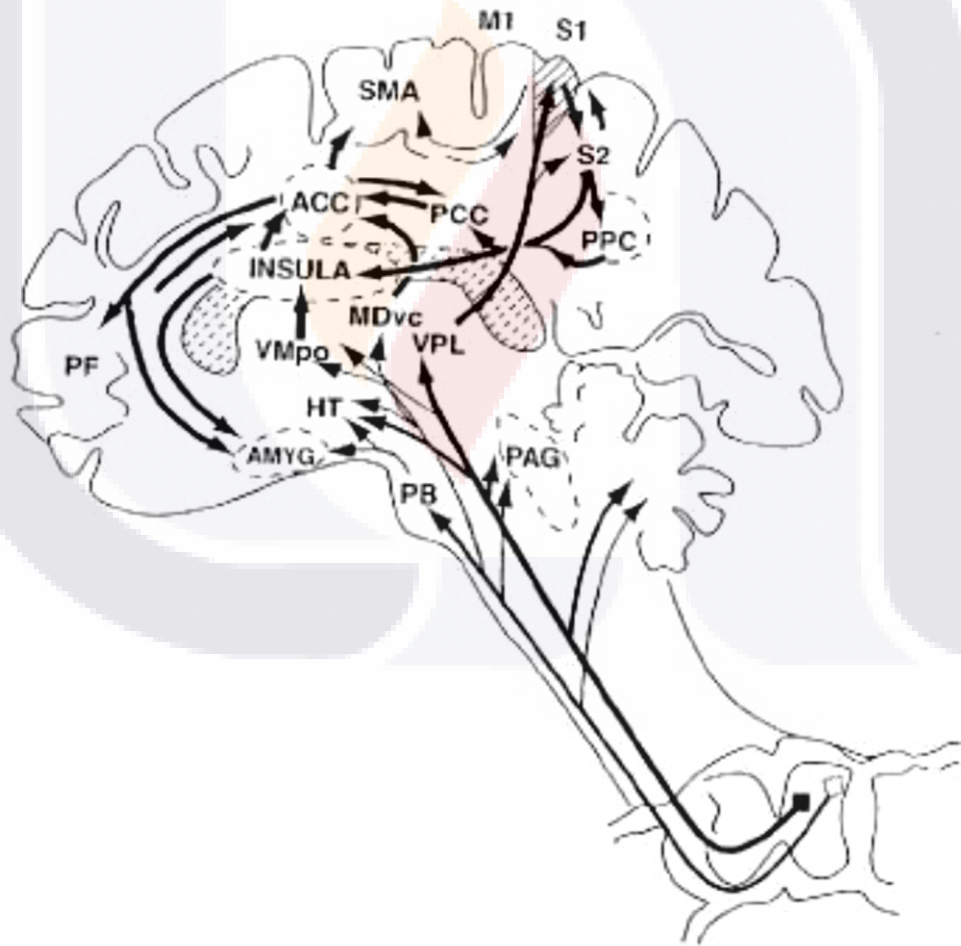
Además, la distancia de la iniciación del potencial de acción no está conocida por fibras que inervan la piel, la generación del potencial de acción ha sido propuesta de estar en o cerca del sitio de transducción en las fibras Ad, esto observado en modelos animales en cornea de cobaya.

En este modelo, el potencial de acción puede generarse a diferentes distancias de las terminaciones finales dependiendo de la extensión de la despolarización de la fibra y resultando en la activación de canales dependientes de voltaje involucrados en la conducción. La despolarización potencial del receptor puede ser acompañada por múltiples cambios en la conductancia de membrana y actividad de la bomba eléctrica. Desde que el gradiente electrogénico del sodio, calcio y cloro son más positivos que el resto del potencial de membrana en neuronas sensoriales, la apertura de canales iónicos permeables a estos iones va a causar el potencial de membrana cambiar en dirección positiva (Dubin & Patapoutian, 2010).

La localización anatómica en la medula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed, por el cual la sustancia gris está dividida en diez laminas o capas de las cuales las seis primeras laminas constituyen el asta posterior de la medula espinal, aunque funcionalmente la X, situada en el canal central también está incluida. Las fibras Ad terminan fundamentalmente en la lámina I y V, mientras que las fibras de tipo C terminan exclusivamente en la lámina II ipsilateral, aunque poseen terminaciones en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares terminan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de nociceptores C viscerales o hacen en las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral (Willis, 1994). El proceso del dolor del asta dorsal es un gran campo de investigación. El proceso de la estimulación del dolor agudo y prolongado permite una respuesta inflamatoria y una continua descarga periférica de los nociceptores, que ocasiona cambios en la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal, y conduce a dos grandes componentes del dolor clínico: hiperalgesia y alodinia. Un estímulo agudo va a

disparar una serie de eventos que conducen a señales de dolor excitadoras que suben al cerebro por el cordón espinal.

Más allá del nociceptor periférico y el asta dorsal, dependiendo del tipo de nociceptor activado, la información dolorosa asciende en el tracto espino-talámico lateral, pero también hay conexiones directas de la medula al cerebro por la vía de los tractos espino-reticular y espino-mesencefálico y al hipotálamo por el tracto espino-hipotalámico las células en las láminas del asta posterior envían sus proyecciones axonales ascendentes a través de la comisura dorsal o ventral del cordón espinal y forman haces de sustancia blanca que conectan el tronco encefálico y al tálamo (Brooks & Tracey, 2005).



**Figura 3.** Vías Ascendentes y estructuras corticales implicadas en la transmisión del dolor. Tomado de (Price, 2000)

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, reticular mesencefálico, sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo. La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la medula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos anatómicamente mejor definidos son el espino-talámico, espino-reticular y espino-mesencefálico, aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas (Villanueva & Nathan, 2000) (Figura 3).

Aunque estudios de los cambios hemodinámicos relacionados al dolor proporcionan una resolución espacial imprecisa de 2 a 15 mm, alguna información ha sido obtenida en relación a la organización somatotrófica del dolor en el cerebro humano. Dicha organización ha sido observada primariamente en la corteza somatosensorial primaria (S1). Ninguna organización somatotópica clara se ha reportado para entradas dolorosas en la corteza somatosensorial secundaria (S2), pero un número de imágenes por resonancia magnética han encontrado una organización topográfica de S2 para entradas somatosensoriales no dolorosas. Sugiriendo que dicha organización podría existir también para entradas nociceptivas (Apkarian, Bushnell, Treede, & Zubieta, 2005), (Del Gratta, y otros, 2002).

La sensación del dolor se produce a la estimulación de las terminaciones nerviosas, generalmente inducida por lesión tisular local, también tienen en cuenta el papel que juega en ello la inflamación secundaria al procedimiento quirúrgico, la cual producirá una sensibilización periférica fenómeno en el que participan sustancias algogénicas, como las prostaglandinas, el potasio, las bradicininas, la histamina, la sustancia P, entre otras. Estas aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de los canales iónicos y son llamadas mediadores tisulares de lesión, disminuyendo así el umbral de activación aferente y posteriormente eferente (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiando, 2014), (Voscopoulos & Lema,

2010). Como los nociceptores periféricos son sensibilizados por mediadores tisulares de lesión, aumentan la excitabilidad y la frecuencia de descarga neural. Esta respuesta, mejor conocida como hiperalgesia primaria, permite que estímulos previamente sub nocivos que ingresan a la medula por el cuerno posterior generan potenciales de acción y sean transducidos ortodrómicamente en la médula espinal.

La facilitación de la transducción del impulso en las neuronas de primer orden no solo es mediada por sustancias nocivas liberadas por los tejidos dañados, también los reflejos axonales exacerbaban esta reacción al liberar sustancia P (neurotransmisor localizado en vesículas sinápticas de las fibras no mielinizadas C) que causa vasodilatación, desgranulación de mastocitos y a la vez, esto libera histamina y serotonina y aumenta efectivamente la recepción del campo periférico para incluir tejido adyacente no lesionado. La transmisión de los signos aferentes nociceptivos está determinada por influencias moduladoras complejas en la medula espinal. En estas terminales centrales de las neuronas de primer orden, intervienen aminoácidos excitatorios L-glutamato, aspartato y varios neuropéptidos, incluyendo el péptido intestinal vasoactivo, la colecistocinina, el péptido liberador de gastrina, la angiotensina II, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la señalada sustancia P (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiondo, 2014).

## **1.2 GENERALIDADES DE LOS OPIODES.**

Opioide es el término empleado para definir cualquier sustancia endógena o sintética que produce efectos similares a la morfina y que se bloquea por un antagonista. El término opiáceo, que es más antiguo, hace referencia a sustancias morfínicas sintéticas que poseen una estructura no peptídica, se aplica a las sustancias derivadas del opio, se encuentra morfina y codeína principalmente (Fletcher, 2011), (Villarejo-Díaz, Murillo, & Alvarado, 2000).

**Clasificación**

Se pueden clasificar como naturales, semi-sintéticos y sintéticos (Tabla 1). Los naturales se pueden dividir en dos clases químicas: fenantrenos (morfina y codeína) y las bencilisoquinolinas (papaverdina). Los semi-sintéticos son derivados de la morfina. Los sintéticos se clasifican en cuatro grupos: derivados de la morfina, derivados difenílicos o de la metadona, benzomorfanos y derivados de fenilpiperdina (meperidina, fentanilo, alfentanilo, sufentanilo y remifentanilo) (Fukuda, 2016).

**Tabla 1.** Clasificación de los compuestos opioides Adaptado de (Fukuda, 2016)

NATURALES	SEMISINTETICOS	SINTETICOS
<b>Morfina</b>	Heroína	Serie de morfina (levorfanol y butorfanol)
<b>Codeína</b>	Dihidromorfona, morfinona	Serie de difenilpropilaminas (metadona)
<b>Papaverdina</b>	Derivados de la tebaína (etorfina y buprenorfina)	Serie de benzomorfanos (pentazocina)
<b>Tebaína</b>		Serie de fenilpiperidinas (meperidina, fentanilo, sufentanilo, alfentanilo y remifentanilo)

**1.3 PÉPTIDOS Y RECEPTORES OPIOIDES**

El sistema opioide endógeno (SOE), es un sistema neuroquímico compuesto por receptores y sustancias transmisoras (péptidos opioides endógenos), de los cuales están distribuidos en el SNC y SNP, y se encuentran en estrecha relación con las

vías sensoriales que conducen la información nociceptiva. Participan en diferentes funciones fisiológicas, como el comportamiento, el apetito, el estrés y el choque. La caracterización del SOE se ha realizado basados en el examen de efectos farmacológicos de los alcaloides opioides.

Los péptidos opioides endógenos se caracterizan por ser péptidos con una secuencia de aminoácidos similares en su molécula. Hay 3 precursores: Pro-opiomelanocortina (POMC), proencefalina (proencefalina A) y prodinorfina (proencefalina B) (Rincon Gómez & Godinez, 2009), (Foley, 2003). La POMC se encuentra en el lóbulo anterior de la hipófisis y en el núcleo infundibular del hipotálamo basal.

Este precursor da lugar a la formación de corticotropina, hormona melanoestimulante y lipotropina B. De esta última se derivan las 3 endorfinas: endorfina a, endorfina B, y encefalina. La que produce mayor analgesia por ser más potente es la endorfina B.

La proencefalina A se encuentra en casi todo el SNC, sobre todo en las estructuras relacionadas al dolor, en especial el asta dorsal, sustancia gris periacueductal, núcleo del rafe magno, y también en aparato digestivo y médula suprarrenal.

La proencefalina B exhibe una amplia distribución, al igual que la proencefalina A, pero además en el lóbulo anterior de hipófisis y el núcleo supraóptico del hipotálamo. De ella derivan dinorfinas, que están en la sustancia gris periacueductal, formación reticular mesencefálica y asta dorsal.

La endorfina B actúa sobre receptores E, las encefalinas en los receptores opioides mu y delta, mientras que las dinorfinas lo hacen sobre los receptores kappa. La potencia analgésica de los opioides endógenos está directamente relacionada con su afinidad por el receptor Mu.



La encefalina y la dinorfina se producen a nivel de la sinapsis, por lo que su efecto es breve dada la presencia de los mecanismos de recaptación e inhibición sinápticos, es por ello que con la liberación de encefalinas y dinorfinas no se produce analgesia más allá de 3 minutos. La endorfina B se produce en la hipófisis y llega a la circulación junto con la mayoría de las hormonas de la glándula. Se inactiva lentamente por lo que su tiempo de acción es más largo y produce un periodo de analgesia de aproximadamente 30 minutos. (Rincon Gómez & Godinez, 2009).

Se ha postulado la existencia de tres tipos de receptores opioides, a los que se denominó: Mu, el receptor del tipo morfina, Kappa el receptor del tipo cetociclazocina y Sigma el receptor tipo N-alilnormetazocina. Además, en los vasos del conducto deferente del ratón se encontraron receptores de gran afinidad por las encefalinas, a los que se denominó receptores Delta.

Se ha propuesto la existencia del receptor E como el sitio de unión a la B-endorfina en los vasos del conducto deferente de rata (Fukuda, 2016). Entre otros, el sistema opioide está involucrado en la regulación del dolor, funciones vegetativas, mecanismos de recompensa y adicción a drogas (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015). Actualmente son tres los receptores clásicos o mejor definidos, Mu, kappa y delta. El receptor Sigma está dirigido para las Fenciclidinas y sus análogos (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015), (Monassier & Bousquet, 2002).

Se han aislado 4 tipos diferentes de ADN complementario como miembros de la familia de los receptores opioides. Se demostró que tres de ellos corresponden a los receptores definidos farmacológicamente como receptores opioides mu, delta y kappa. Posteriormente un péptido nuevo, denominado nociceptina u orfanina FQ, se identificó como un agonista endógeno del cuarto miembro de la familia de los receptores opioides. Estos comparten un 50% de homología en la secuencia de aminoácidos (Fukuda, 2016). Un análisis de la estructura primaria de los receptores

predijo que poseen siete dominios transmembrana. Esta es una característica estructural típica del receptor acoplado a la proteína G.

Se ha propuesto una clasificación farmacológica adicional al receptor Mu en subtipos Mu1, Mu2 y Mu 3, pero la identidad molecular de estos subtipos de receptor aún tiene que clasificarse (Dietis, Rowbotham, & Lambert, 2011).

#### **Mecanismo de transducción de señal**

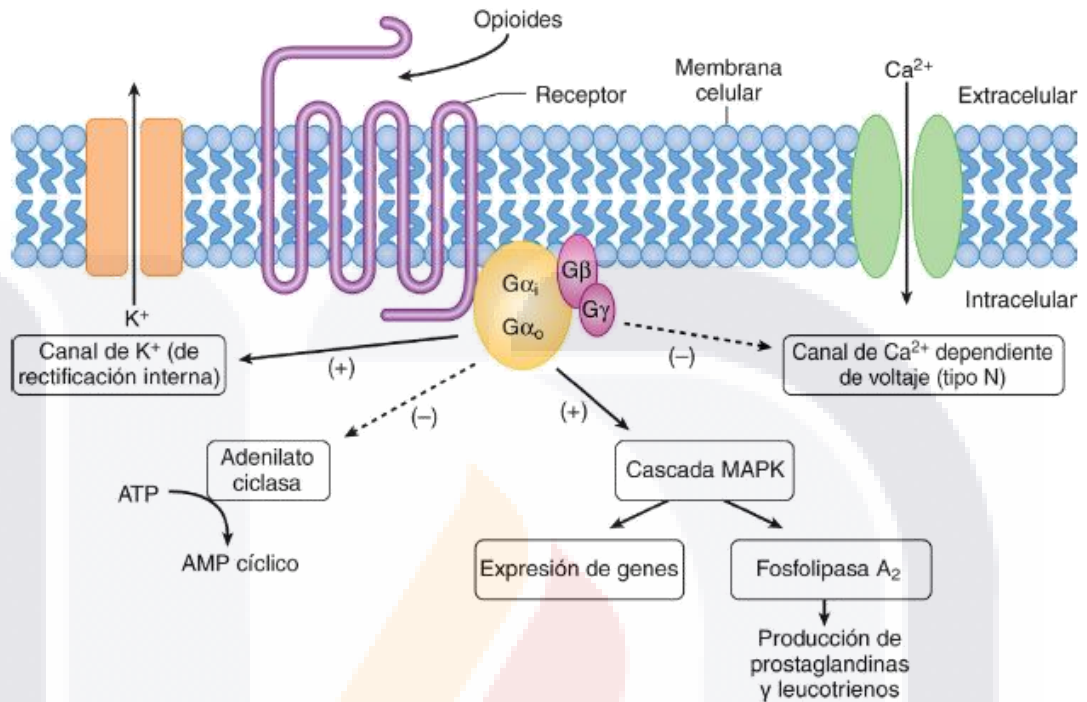
Los receptores opioides pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteína G. Se ha probado que la activación de los receptores activa a las proteínas G sensibles a la toxina pertussis (Gi o Go) (Figura 4), La activación del receptor opioide inhibe la adenilato ciclasa y reduce el contenido celular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

Se ha demostrado que, mediante el receptor de los opioides, se inhiben los canales de Calcio dependientes de voltaje y se activan los canales de Potasio (Fukuda, 2016), (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015). Como resultado, la activación de estos receptores produce una reducción de la excitabilidad neuronal. También se ha afirmado que los opioides pueden estimular la entrada de calcio en células neuronales cultivadas (Fukuda, 2016).

La activación inducida por los opioides de la cinasa relacionada con la señal extracelular puede incrementar la liberación de ácido araquidónico y la expresión de los genes precoces c-fos y junB (Shoda, Fukuda, & Uga, 2001), (Fukuda, 2016). Al incrementar el flujo extracelular de potasio e inhibir la entrada de Ca, se inhibe a nivel pre sináptico la liberación de diferentes neurotransmisores como GABA, noradrenalina, acetilcolina o dopamina (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015).

Debido a estas vías de señalización el receptor opioide regula importantes funciones fisiológicas y patológicas como la analgesia, euforia, dependencia física, motilidad gastrointestinal, desordenes psiquiátricos, memoria y aprendizaje, respiración y

termorregulación, apetito, bebida y otras funciones (Bodnar, 2013), (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015).



**Figura 4.** Mecanismo de acción de los opioides. (Fukuda, 2016)

**Funciones de los receptores**

Los receptores opioides, están ampliamente distribuidos a través del cerebro y la periferia. En la periferia se encuentran en musculo liso: íleo y conducto deferente; plexo mientérico del intestino y en la medula adrenal, corazón, retina y placenta. Generalmente los receptores Mu o Delta son receptores selectivos agonistas para analgesia y recompensa, y kappa son de disforia (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015), (Waldhoer, Bartlett, & Whistler, 2004).

- 1. Receptores Delta.** Estos receptores tienen actividad analgésica, integración motora, motilidad gastrointestinal, ligera depresión respiratoria, olfato, función cognitiva, comportamiento por estado de ánimo. Receptores delta a nivel medular se encuentran en las lamina I, II y IV tiene una importante participación en regulación cardiovascular, a nivel supra-espinal en la sustancia gris periacueductal, núcleos

del trigémino y del tracto solitario y sistema límbico, donde median la conducta emocional del dolor (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015), (Rincon Gómez & Godinez, 2009). En la actualidad existen dos subtipos de receptores delta 1 y 2.

**2. Receptoras Kappa.** Estos receptores tienen actividad en nocicepción, diuresis, alimentación y secreción neuroendocrina, control de función inmunitaria, termorregulación y modulación de la función cardiorrespiratoria (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015). Están relacionados con respuestas de analgesia espinal, sedación, miosis y ligera depresión respiratoria. Se concentran en capas profundas de la corteza, donde las células se proyectan al tálamo modulan el influjo sensorial a la corteza. A nivel medular se localizan en las láminas superficiales, (I y II). A nivel supra espinal en el núcleo accumbens, hipocampo y tálamo.

**3. Receptores Mu.** Estos receptores son agonistas tiene potente actividad para fármacos anti-nociceptivos. Presentan actividad importante en la respiración, función cardiovascular, tránsito intestinal, alimentación, aprendizaje y memoria, actividad locomotora, termorregulación, secreción hormonal, y función inmune, y se deprimen por la estimulación del receptor (Rincon Gómez & Godinez, 2009).

La depresión respiratoria del receptor Mu agonista resulta de una disminución en la sensibilidad de los centros respiratorios por hipercapnia (Benyhe, Zádor, & Otvos, 2015). Se localizan en la lámina superficial de la medula I y II y en la sustancia gris periacueductal, núcleos dorsal y mediano del rafe, estriado, corteza (capas I y III), hipocampo y tálamo. Los Mu 1, produce la analgesia y los Mu 2 inducen depresión respiratoria (Villarejo-Díaz, Murillo, & Alvarado, 2000) (Rincon Gómez & Godinez, 2009).

Los opioides estimulan los receptores estero específicos cerca o en el canal de sodio de las membranas celulares excitables que producen una depresión de la conductancia activa del sodio.

Producen además un efecto anestésico local a nivel de las células excitables e impiden el aumento de la conductancia de las membranas al potasio y bloqueo de la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje, lo que causa hiperpolarización de la membrana e impide la despolarización y, por lo tanto, la neurotransmisión.

También están involucrados otros neurotransmisores: las vías serotoninérgicas modulan la analgesia mediada por los opioides y algunos efector que se producen en los receptores GABA (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiando, 2014).

Dentro de este grupo, el Tramadol posee propiedades adicionales al actuar a nivel presináptico afectando la liberación de neurotransmisores acetilcolina, dopamina, noradrenalina, sustancia P, ATP glutamato y el péptido relacionado con el gen de calcitonina y disminuyendo la re-captación de serotonina por la terminal postsináptica (Bujedo, Bizueta, Santos, & Garde, 2007), (Navarrete, 2006).

#### **1.4 RECEPTORES ADRENERGICOS EN CONTROL DEL DOLOR**

Solo los receptores adrenérgicos alfa2 y en particular los alfa2A, concentrados principalmente en el asta dorsal, han sido involucrados en las acciones anti-nociceptivas espinales de la noradrenalina. Aunque la noradrenalina tiene efectos facilitadores sobre las neuronas motoras, la evidencia indica que la que proviene de las fibras descendentes, ejerce efectos inhibitorios en el procesamiento nociceptivo a nivel medular (Rosa-Díaz, Navarrete-Zuazo, & Díaz-Mendiando, 2014).

La norepinefrina liberada en las vías descendientes en el asta dorsal del cordón espinal juega un papel importante en la modulación del dolor. La norepinefrina se une al receptor alfa2 adrenérgico, localizado en neuronas presináptica (nociceptor) y postsináptica (espinotalámico), inhibiendo la transmisión sináptica con mecanismos idénticos a los descritos para los receptores opioides (bloqueando los

canales de calcio presinápticos y la activación de los canales de potasio postsinápticos.

Así Tapentadol permite que noradrenalina se acumule en las sinapsis de la medula espinal. La estimulación concomitante del receptor Mu y alfa2, tiene varias ventajas: sinergia en el efecto inhibitorio en la sinapsis espinal, efecto de ahorro en el receptor Mu, con la consiguiente reducción de los efectos adversos que se mencionaran más adelante, y un mejor control del dolor, como en algunas condiciones donde existe un componente neuropático y nociceptivo y que responde mejor a noradrenalina y opioides respectivamente (Hartrick & Rozek, 2011), (Fornasari, 2014).

### **1.5 MANEJO DEL DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO**

El dolor agudo se define como el dolor que se presenta en un paciente quirúrgico después de la cirugía. Este dolor puede ser el resultado del trauma del procedimiento quirúrgico o complicaciones relacionadas al procedimiento. El manejo del dolor en el perioperatorio, se refiere en acciones antes, durante y después del procedimiento que están encaminados a reducir o eliminar el dolor postoperatorio antes de que comience (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

El dolor agudo posterior en una cirugía es común y se asocia a secuelas clínicas importantes como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, neumonía, isquemia coronaria, íleo, mala cicatrización, insomnio y dolor crónico. También a estancia prolongada en hospital y larga recuperación. Entre uno y tres de cada 4 pacientes se reporta pobre control de dolor y va de moderado a severo (Lee, y otros, 2014). En EUA, donde se realizan cerca de 70 millones de cirugías al año, más del 80% de los pacientes reportan dolor postoperatorio de moderado a severo. Esto es importante desde que podemos reconocer que el pobre control del dolor agudo

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

prologa los tiempos de convalecencia y puede desarrollar estados dolorosos persistentes (Vadivelu, y otros, 2013).

El dolor agudo no controlado puede causar ansiedad, trastornos del sueño y desmoralización y puede interferir con la actividad mental normal y las interacciones sociales. Aumenta claramente la frecuencia cardiaca, la presión arterial, suprime las funciones inmunológicas y reduce la función pulmonar, permitiendo un aumento del riesgo de desarrollar complicaciones graves incluyendo isquemia miocárdica, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar hipoxia neumonía y EVC (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010). En tanto el dolor se convierte en una experiencia subjetiva que involucra sensaciones, tiene comportamiento emocional y factores del comportamiento asociadas con la lesión actual o potencial al tejido (Shah, S. B., & Bhavsar, 2013).

Los efectos fisiológicos y psicológicos del dolor agudo no controlado, pueden resultar en una mayor estancia hospitalaria y a un re internamiento posterior a la cirugía. En un estudio retrospectivo de registros médicos de 20, 817 paciente que fueron sometidos a cirugía el mismo día en 1999, se encontró que el dolor fue la causa más común de que los pacientes fueran hospitalizados inmediatamente después de la cirugía o regresaban al hospital dentro de los 30 días siguientes a la cirugía, registrando 38% de admisiones hospitalarias postoperatorias no programadas. Aún más, el dolor agudo por tiempo prolongado puede causar sensibilización del sistema nervioso periférico, ocasionando el desarrollo de dolor crónico, que es incluso más difícil y costoso de tratar (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010).

Los anestesiólogos que ofrecen los servicios de analgesia perioperatoria deben proveer, en colaboración con otros profesionales de la salud, educación y entrenamiento para asegurarse que el personal del hospital tiene el conocimiento y las habilidades para llevar acabo con seguridad y efectividad las opciones disponibles de tratamiento dentro de la institución. La educación debe contener

desde la evaluación del dolor en cama hasta técnicas de manejo del dolor más sofisticadas y técnicas no farmacológicas. Los anestesiólogos y otros profesionales de la salud, debe proveer el uso estandarizado y validado de instrumentos que faciliten la evaluación regular y la documentación de la intensidad del dolor, los efectos de la terapia de dolor y los efectos adversos de la terapia (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

Las técnicas de analgesia incluyen los efectos adversos que podrían requerir una evaluación médica inmediata. Los anestesiólogos responsables de la terapia del dolor deben estar disponibles en todo momento para consultar en conjunto, con enfermeras, cirujanos o algún otro médico involucrado. Los anestesiólogos que deben proveer analgesia perioperatoria debe de hacerlo en conjunto con el servicio de dolor y participar en el desarrollo estandarizado de procedimientos y políticas institucionales (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012). Las complejidades fisiológicas y bioquímicas de la transmisión del dolor, causan muchos síndromes de causas multifactoriales, que involucran la activación neurológica de las vías.

Aunque las guías han sido desarrolladas para mejorar el manejo del dolor agudo, el alivio del dolor continúa siendo subóptimo para muchos pacientes (Shah, S. B., & Bhavsar, 2013). Un factor importante para el manejo subóptimo del dolor es el exceso de confianza que se tiene en los agonistas opioides potentes y la asociación dosis dependiente de los eventos adversos (Vadivelu, y otros, 2013). Algunas encuestas realizadas a los pacientes de cirugía ambulatoria indicaron que 30-40% de los pacientes experimentaron dolor moderado a severo. En pacientes hospitalizados quienes recibieron tratamiento en varias áreas hospitalarias o fueron sometidos a cirugías mayores, el porcentaje fue mayor entre 52-80%, de ellos el 86% presento dolor de moderado a extremo.

Los beneficios analgésicos del control del dolor postoperatorio son generalmente maximizados cuando una estrategia multimodal se implementa al paciente. Los



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

principios de la analgesia multimodal incluyen; control del dolor postoperatorio para permitir una movilización temprana, reducir los requerimientos de analgésicos, inicio temprano de la vía oral y la atenuación de la respuesta al estrés perioperatorio esto con la combinación de los fármacos analgésicos e incluso el uso de técnicas de anestesia regional (Vadivelu, y otros, 2013).

Las guías de la ASA recomiendan que una historia directa, un examen físico y un plan del control del dolor, se deben incluir en la evaluación anestésica preoperatoria. Por lo tanto, se recomienda.

La preparación del paciente para un manejo perioperatorio debe incluir un ajuste apropiado de los medicamentos para evitar un síndrome de abstinencia, el tratamiento preexistente del dolor, o el inicio preoperatorio de la terapia para manejo de dolor postoperatorio.

Los anestesiólogos quienes manejan el dolor perioperatorio deben usar opciones terapéuticas como uso de opioides a nivel central, opioides sistémicos, y técnicas periféricas después de haber considerado los riesgos y beneficios de manera individual. La técnica seleccionada debe reflejar la experiencia del anestesiólogo, tan bien como la capacidad para la seguridad de la aplicación de cada técnica. Esta capacidad incluye la habilidad para reconocer y tratar los efectos adversos que emergen después de haber iniciado la terapia (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

Otra de las condiciones importantes del uso de agonistas opioides es en manejo del dolor crónico, que puede ser originario de una variedad de enfermedades o síndromes, como el cáncer, el dolor de espalda baja, alteraciones musculoesqueléticas, o neuropatías (Mercier, Claret, Prins, & Bruno, 2014).

Las opciones actuales en el tratamiento para el dolor incluyen, opioides, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y paracetamol. Los AINES están limitados por sus efectos techo, y son útiles en dolor leve a moderado. Están contraindicados

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

en pacientes con enfermedades ácido pépticas, enfermedades renales y pacientes con antecedentes de sangrado. Inhibidores selectivos de la COX 2 no presentan estos efectos adversos, pero algunos incrementan el riesgo cardiovascular, incluyendo el riesgo de infarto al miocardio (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010), (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

Las técnicas multimodales, siempre que sea posible, los anestesiólogos deben administrar este método para manejo de dolor. Los bloqueos regionales centrales con anestésicos locales, deben considerarse. A menos que estén contraindicados, los pacientes deben recibir regímenes de COXIBEs, AINEs o paracetamol. La dosificación de los regímenes debe ser administrados de manera eficaz mientras se han minimizado el riesgo de los efectos adversos. La elección de la medicación, la dosis, la ruta y la duración de la terapia debe ser individualizada (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

Cabe mencionar rápidamente a las subpoblaciones que tienen un riesgo especial en lo que se refiere a un control inadecuado o que incluso pueden presentar consideraciones adicionales en el manejo analgésico. Dentro de estas poblaciones se encuentran los pacientes pediátricos, geriátricos y los pacientes críticos o con alteraciones cognitivas o con alguna otra alteración que impida una adecuada comunicación (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

La terapia analgésica debe desarrollarse dependiendo de la edad, el peso y las comorbilidades, y a menos que haya contraindicación se debe involucrar en un manejo multimodal. Sedación, analgésicos y anestésicos locales son todos componentes importantes de un manejo apropiado analgésico en procedimientos dolorosos. El que muchos analgésicos hagan sinergia con algunos agentes sedantes, es imperativo el monitoreo apropiado durante el procedimiento y la recuperación (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

En los pacientes geriátricos que muchas veces sufren de condiciones como artritis o cáncer que los someten más comúnmente a cirugía, estas guías creen que estos pacientes pueden ser más vulnerables a los efectos deletéreos de sub-tratamientos. Los cambios cognitivos, psicológicos, sociales y emocionales tienen un gran impacto en el manejo del dolor. El manejo del dolor y la terapia deben ser integrados en el cuidado perioperatorio del paciente geriátrico. Los anestesiólogos deben reconocer que los pacientes geriátricos pueden responder diferente que los pacientes jóvenes al dolor y a la medicación analgésica. La titulación de la dosis es necesaria para asegurar un tratamiento adecuado, mientras que se evitan los efectos adversos como somnolencia en este grupo tan vulnerable, que muy a menudo toman otra medicación (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

El anestesiólogo debe reconocer que, en pacientes con enfermedades críticas, con alteraciones cognitivas o que tienen alguna dificultad en su comunicación, podrían requerir intervenciones adicionales para asegurar un manejo perioperatorio óptimo. El anestesiólogo debe considerar terapias analgésicas en pacientes con aumentos en la presión arterial o la frecuencia cardiaca o con agitación psicomotriz cuando otras causas ya han sido excluidas (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

Los opioides son el estándar de oro en el cuidado de dolor moderado a severo en el postoperatorio (Lee, y otros, 2014), (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013). Sin embargo, son subutilizados en la práctica clínica, tanto por los médicos que se rehúsen a usarlos y los pacientes a utilizarlos debido al riesgo de múltiples efectos adversos, abuso, tolerancia y responsabilidad de tomarlos (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013). La prescripción de los opioides ha aumentado dramáticamente en la última década, aumentando los eventos descritos previamente, principalmente la aparición de sobredosis en pacientes con dolor crónico (Mercier, Claret, Prins, & Bruno, 2014).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Nuevos analgésicos duales como el Tramadol y más recientemente el Tapentadol, proveen una analgesia multimodal opioide y no opioide en la misma molécula, y pueden ofrecer mejor tolerancia que aquella que se observada con los agonistas opioides tradicionales (Vadivelu, y otros, 2013).

Muchos opioides usados en la práctica clínica producen analgesia por la activación de los receptores mu en las neuronas con vías de transmisión del dolor. Sin embargo, estos se asocian con efectos adversos incluyendo náusea, vómito, constipación, mareos y somnolencia que pueden producir un mal tratamiento del dolor en un esfuerzo para minimizar estos efectos (Lee, y otros, 2014).

Los opioides ejercen su efecto analgésico primariamente a través de la interacción agonista de los receptores opioides Mu en las neuronas en las vías del dolor, que conducen a una reducción en la liberación de neurotransmisores y asociación del dolor. Sin embargo, la interacción agonista responsable de la actividad del opioide no está limitada a las neuronas en las vías del dolor. Los receptores opioides están presentes a través del todo el sistema nervioso, y su interacción con los receptores opioides no analgésicos son los responsables de los efectos adversos asociados con el tratamiento a base de opioides, un ejemplo es cuando se induce vómito y náusea por estimulación directa en los receptores de los quimiorreceptores de la zona gatillo y el aparato vestibular (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010).

Los opioides actúan de manera estero-específica sobre receptores situados en el sistema nervioso central (SNC) y medula espinal. Actúan a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhibe la liberación de la sustancia P, dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC. A nivel postsináptico induce la disociación de las proteínas G con lo que la fracción a que disminuye 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 (Gordillo, y otros, 2005).

En una revisión sistemática de ensayos controlado, aleatorizados, de opioides en el postoperatorio, encontró que los efectos adversos más comunes, fueron los gastrointestinales, efectos en el sistema nervioso central, prurito y retención urinaria. El prurito ocurre en un 18.3% de los pacientes tratados con opioides, posterior a la cirugía y fue más común cuando se administró vía epidural; a nivel de SNC la sedación fue el más común, con una incidencia de 2-90%, dependiendo de la ruta de administración y el tipo de opioide; los efectos gastrointestinales incluyeron náusea, vómito y constipación, siendo estos los eventos adversos más comunes asociados a al uso de opioides. Es por esto que el uso de los opioides por los servidores de la salud para aliviar el dolor puede verse subestimado, por la preocupación de inducir eventos adversos con las subsecuentes repercusiones en la evolución del paciente.

La analgesia para el alivio del dolor agudo, aún tiene la tendencia de desarrollarse a partir de los opioides tradicionales, aspirina y los analgésicos no esteroideos, paracetamol y anestésicos locales (Power, 2011). Por eso es que las nuevas formulaciones de opioides continuaran siendo la piedra angular en el manejo del dolor, las preparaciones mixtas, los inhibidores en la recaptura de noradrenalina y el uso de antagonistas opioides. Cada una de las guías basadas en evidencia existentes sobre el alivio del dolor agudo dirigen la eficacia y la seguridad en diferentes maneras, pero el objetivo ha sido el mejorar la eficacia de los fármacos como morfina y reducir drásticamente sus efectos adversos (Power, 2011). Así las náuseas relacionadas a opioides, vomito, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, sedación y depresión del SNC ha acelerado la búsqueda para fármacos analgésicos con mejor eficacia en el alivio del dolor y pocos efectos adversos (White, 2008).

Los fármacos como Tramadol y ahora Tapentadol hacen uso de las vías moduladoras endógenas del dolor, que ocurren en respuesta al daño tisular, siendo el sitio de acción farmacológico para muchos de los nuevos fármacos (Power, 2011).

Quizá la más exitosa introducción de las diferentes preparaciones de opioides ha sido el uso de fármacos ya conocidos en nuevos dispositivos de administración. Los parches transdérmicos que dosifican a los opioides directamente a través de la piel, han permitido el uso de bajas dosis en terapias individualizadas que se pueden usar para mejorar analgesia mientras se observan menos efectos adversos. Los parches transdérmicos de fentanil y buprenorfina son ahora parte de la rutina en las terapias para dolor agudo (Power, 2011).

En resumen, el manejo del dolor en el perioperatorio, se refiere en acciones antes, durante y después del procedimiento que están encaminados a reducir o eliminar el dolor postoperatorio antes de que comience. Las guías de la ASA en el manejo del dolor agudo postoperatorio, publicadas en el 2012 establecen como propósito de:

- 1) Facilitar la seguridad y efectividad del manejo de dolor agudo en el perioperatorio
- 2) Reducir el riesgo de efectos adversos
- 3) Mantener las habilidades funcionales del paciente, así como un buen estado físico y psicológico
- 4) Mejorar la calidad de vida del paciente con dolor agudo durante el periodo perioperatorio.

Los efectos adversos pueden ser el resultado de pobre tratamiento, incluyendo complicaciones tromboembólicas y pulmonares, tiempo adicional en una unidad de cuidados intensivos u hospitalización, readmisión hospitalaria para su posterior manejo del dolor, y el desarrollo de dolor crónico, como ya se ha ido mencionando previamente (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute, 2012).

#### **1.6 TAPENTADOL**

El Tapentadol se aprobó en el 2008, para el alivio del dolor agudo moderado a severo en pacientes de 18 años o mayores para el alivio del dolor moderado a severo. (Mercier, Claret, Prins, & Bruno, 2014). Es una molécula no racémica. Sintetizado por primera vez en los Estados Unidos. Su efecto dual contribuye a un efecto ahorrador de opioide. Es un inhibidor en la recaptura de serotonina débil,

pero este mecanismo no contribuye a su efecto analgésico (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

El Tapentadol es un analgésico de acción central con dos mecanismos de acción; agonista Mu-opioide y un inhibidor en la recaptura de noradrenalina aumentando los niveles de noradrenalina por lo que proporciona analgesia por activación de los receptores inhibitorios Alfa 2 (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010), (Nossaman, Ramadhyani, Kadowitz, & Nossaman, 2010), (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013). Se ha observado una débil acción inhibitoria de la recaptura de serotonina en estudios in vitro, sin embargo, no contribuye a los efectos analgésicos (Leotau, 2011). La combinación de agonistas del receptor Mu con inhibidores de la recaptación de noradrenalina o junto con agonistas del adrenerreceptor -alfa 2, producen analgesia después de la administración sistémica o intratecal en modelos de dolor nociceptivo y neuropático. Los inhibidores de la recaptación de monoaminas están entre las opciones de tratamiento de primera línea para el dolor crónico, ya que la efectividad de los agonistas Mu está limitada en condiciones de dolor crónico de etiología somática o inflamatoria. Por lo tanto, el combinar ambos mecanismos de acción en una sola molécula puede suponer una eficiente estrategia para dolores neuropáticos crónicos (Leotau, 2011).

En estudios de unión a receptores opioides se encontró que tiene una afinidad moderada para el receptor Mu opioide, en relación a los agonistas puros, como la oxycodona o la morfina (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010). A pesar de la diferencia aproximada de 50 veces en la afinidad de unión para el receptor Mu en relación a la morfina, el Tapentadol demostró solo 2-3 veces una reducción en la potencia analgésica, en series de modelos animales de dolor agudo y persistente a pesar de su menor afinidad y eso es debido a su mecanismo noradrenérgico adicional (Afilalo, Stegmann, & Upmalis, 2010), (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

El componente inhibidor de la recaptura de noradrenalina puede producir un efecto opioide moderado, suficiente para generar una adecuada analgesia y reducir los efectos adversos producidos por los opioides. Conduce a la activación de adrenorreceptores alfa 2 localizados en las células postsinápticas de la asta dorsal y en las terminales aferentes primarias. El incremento de la disponibilidad de noradrenalina sináptica en la medula espinal previniendo su recaptura bien puede ser la llave de la efectividad de los antidepresivos en el dolor, más allá del incremento del contenido en serotonina (Leotau, 2011).

### **Farmacocinética**

#### ❖ *Absorción.*

Se absorbe rápidamente; la biodisponibilidad vía oral después de una sola dosis es del 32% debido a un metabolismo de primer paso muy extenso. La concentración plasmática se alcanza en 25-30 horas cuando se administra vía oral cada 6 horas (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

#### ❖ *Distribución.*

Se distribuye ampliamente en el cuerpo. Después de una dosis intravenosa, el volumen de distribución es de 540L, solo el 20% del fármaco se une a proteínas plasmáticas (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

#### ❖ *Metabolismo y eliminación.*

Se metaboliza ampliamente a sus metabolitos inactivos (97% de la dosis administrada). La vía principal de metabolismo es la conjugación con ácido glucorónico para producir glucoronidos; tapentadol-O-glucoronido es el principal metabolito, no tiene actividad sobre los receptores opioides, los sistemas de recaptación en sinaptosomas ni otros sitios de unión (Leotau, 2011). También es metabolizado a N-desmetil tapentadol por la CYP2C9 y CYP2C19 y a hidrocil tapentadol por CYP2D6, que es metabolizado posteriormente por conjugación. Ninguno de los metabolitos contribuye a su acción analgésica. Tapentadol no inhibe o induce la actividad de ninguna de las isoformas de la CYP (Singh, Nag, Shetti, &



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Krishnaveni, 2013). El Tapentadol sigue una cinética de eliminación de primer orden. El Tapentadol y sus metabolitos son excretados casi exclusivamente por el riñón en un 99%. Su vida media es de 4 horas. Su aclaramiento es de 1520ml/min (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

### **Dosis y presentación**

Está disponible en tabletas orales de 50, 75 y 100 mg. Su dosis máxima es de 600-700mg en dosis divididos cada 4-6horas. Está disponible en formulaciones de liberación inmediata y de liberación retardada. Su presentación intravenosa no está aprobada actualmente (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

Grupos especiales la seguridad de Tapentadol en el embarazo, la lactancia, y en pacientes pediátricos menores de 18 años aún no está bien establecido. No está recomendado su uso en pacientes con falla renal severa. Se debe usar con precaución y reducir la dosis en pacientes con enfermedad hepática moderada y no es recomendada para su uso en enfermedades hepáticas graves. Se recomienda empezar con menores dosis de las dosis recomendadas, en pacientes ancianos (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

### **Interacciones farmacológicas**

Tiene una baja unión a proteínas. Tiene baja potencia para interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. No sufre cambios en su concentración plasmática cuando se administra con paracetamol, naproxeno o aspirina (Smit, y otros, 2010). No hay interacciones entre Tapentadol y metoclopramida y entre omeprazol y probenecid. Paciente que reciben otros opioides, anestesia general, fenotiazinas, hipnóticos, sedantes u otros depresores del SNC como alcohol junto con tapentadol pueden potenciar la depresión del SNC, que puede manifestarse como depresión respiratoria, hipotensión o sedación profunda (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013)

### **Contraindicaciones**

Pacientes con función pulmonar dañada, como asma bronquial aguda, o depresión respiratoria, en pacientes sin monitoreo o en ausencia de equipo de reanimación. También en íleo paralítico, uso o reciente uso (dentro de 14 días) de IMAO's, debido al potencial incremento de noradrenalina, lo cual puede ocasionar efectos adversos cardiovasculares (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

### **Indicaciones.**

- Dolor agudo moderado a severo
- Dolor crónico
- Dolor neuropático (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013)

El Tapentadol de liberación inmediata es efectivo para aliviar el dolor agudo moderado a severo en adultos, y ha sido evaluado en pacientes postquirúrgicos y en dolor osteoarticular. Dosis de Tapentadol de 50 y 75mg fueron equi-analgésicos con dosis de oxicodona de liberación inmediata de 10mg en pacientes con enfermedad articular en estadio final, pero a estas dosis Tapentadol tuvo mejor tolerabilidad gastrointestinal (Biondi, y otros, 2013).

### **Efectos adversos**

Estudios adicionales en pacientes quirúrgicos como no quirúrgicos, se ha documentado la eficacia analgésica de Tapentadol y la reducción de los efectos adversos gastrointestinales incluyendo pacientes con osteoartritis, dolor quirúrgico y neuropatía diabética. En un meta-análisis aleatorizado, de pacientes que recibieron opioides para dolor moderado. Severo, revelo que el 80% de los pacientes experimento por lo menos un tipo de evento adverso, con constipación y nausea. No fue claro por qué los participantes quienes el tránsito intestinal se disminuía de la misma manera en los pacientes del grupo de Tapentadol, estos no experimentaban los típicos efectos adversos de los agonistas Mu como nausea o mareo (Jeong, y otros, 2012).

## 1.7 TRAMADOL

El Tramadol es un opioide atípico (Hassan, Inam, Satar, & Arif, 2012), ha sido uno de los analgésicos más recientes y más utilizados en los últimos años para el manejo del dolor postoperatorio. Ha demostrado tener afinidad, aunque baja, por los receptores opioides Mu, Kappa y Delta. Su segundo mecanismo de acción conocido y demostrado ampliamente, es la de impedir la receptación de noradrenalina y serotonina, que complementa al igual que en Tapentadol, su acción analgésica (González, Salgado Borges, Valle Alonso, & Díaz Arteaga, 2005).

El Tramadol es un analgésico de acción dual, utilizado en el tratamiento de una gran variedad de síndromes dolorosos (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015). El clorhidrato de Tramadol es un analgésico de acción central, es una mezcla racémica de dos enantiómeros. El (+)-enantiómero tiene una afinidad moderada por el receptor opioide Mu, mayor que el (-)-enantiómero. El (+)-enantiómero inhibe la recaptura de serotonina y el (-)-enantiómero inhibe la recaptura de noradrenalina en las terminaciones nerviosas (Gordillo, y otros, 2005).

Su mecanismo de acción dual consiste en acción a nivel central como agonista de los receptores opioides y a nivel de sistema nervioso central como inhibidor de la recaptura de serotonina y noradrenalina. El enantiómero (+) tiene actividad a nivel de los receptores Mu es alrededor de 10 veces menor que la codeína con su metabolito el O-desmetil-tramadol (M1) que tiene 300 veces más afinidad por el receptor Mu que el compuesto (-). La inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina mejora la inhibición de las vías descendentes asociadas en la transmisión del dolor en el SNC (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015).

### **Farmacología**

#### ❖ *Absorción y distribución*

Tiene una biodisponibilidad del 41-84%, una vida media de 6 horas. Su inicio de acción es de 5-10 minutos después de una aplicación intravenosa. Su metabolismo

después de su administración vía oral es ampliamente por el hígado hasta en un 85% (González, Salgado Borges, Valle Alonso, & Díaz Arteaga , 2005). Es administrado por vía oral, rectal, liberación prolongada y solución intravenosa e intramuscular. Después de una administración oral, se absorbe rápidamente y alcanza una distribución con concentraciones plasmáticas máximas después de dos horas. Es capaz de atravesar la barrera placentaria y se han detectado cantidades pequeñas de Tramadol y su metabolito en la leche materna (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015). La vida media de Tramadol es de 5-6 horas y de 8 horas para M1.

❖ *Metabolismo y eliminación*

Presenta un metabolismo extenso de primer paso dentro del hígado por reacciones O- y N- desmetilación y conjugación. Las reacciones de desmetilación son catabolizadas por la enzima Citocromo P450 CYP2D6 y CYP3A4/CYP2B6 a sus metabolitos O- y N- desmetil Tramadol respectivamente (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015). El riñón es responsable del 90% de la excreción y el 10% por heces fecales del Tramadol y sus metabolitos (González, Salgado Borges, Valle Alonso, & Díaz Arteaga , 2005), (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015). De los 23 metabolitos que se han identificado M1, M2 y M5 son los metabolitos principales y el M1 es el único con propiedades analgésicas (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015).

Debido a su metabolismo hepático y aclaramiento renal, alteraciones en estos sistemas va a requerir modificaciones en las dosis (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015).

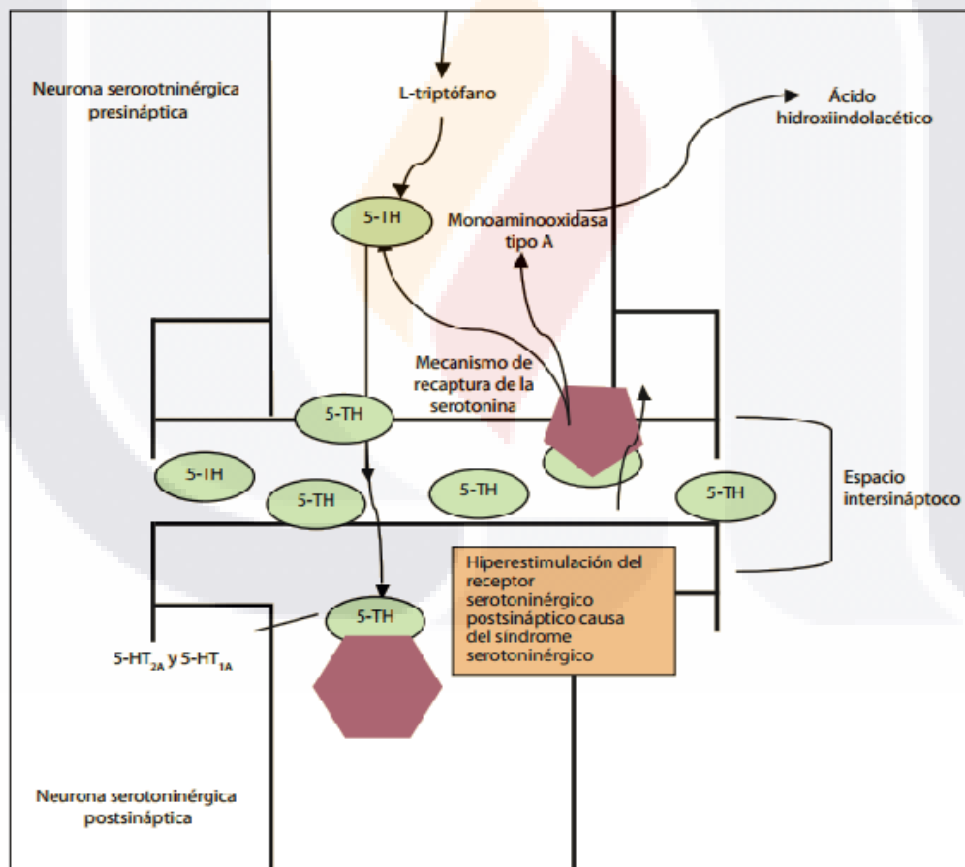
❖ *Efectos adversos*

Ha mostrado tener menor riesgo de adicciones con el uso crónico cuando se compara con otros opioides. Los eventos adversos más comunes incluyen náusea, vómito, sudoración, fatiga sedación y boca seca. Los efectos adversos más severos incluyen angioedema, aumenta el efecto de anticoagulantes y toxicidad por serotonina. Cuando se comparó con morfina, se observó una menor incidencia de náusea y vómito, con propiedades analgésicas similares a dosis de 1-2mg/kg vs

0.1mg/kg de Tramadol y morfina respectivamente. En otro estudio causo menor depresión respiratoria que la petidina, postulando que el Tramadol tiene una afinidad sobre el receptor Mu 600 veces menor que la morfina y 10 veces menor que la codeína (Hernández-Palacios, Moyao, & Ramírez, 2007).

**Tramadol y el Síndrome de Serotonina**

El síndrome de Serotonina es el resultado de un exceso de serotonina en el receptor 5-HT, es una enfermedad clásica producida por fármacos que se caracteriza por cambios en el estado mental, en la función autonómica y en la actividad neuromuscular. Se presenta con una alta variabilidad en los síntomas y puede variar en su severidad desde benigno hasta poner en peligro la vida. Se ha reportado en todos los grupos de edad.



**Figura 5.** Síntesis y metabolismo de serotonina en el Síndrome de Serotonina. (Carrillo-Esper, Garnica, Rocha, & Carrillo, 2011)

Es consecuencia de una sobre-activación central y periférica de los receptores de serotonina, especialmente de 5-HT<sub>1A</sub> y 5HT<sub>2A</sub>. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es derivada de la descarboxilación y la hidroxilación de triptófano (Figura 5). Se libera en las terminaciones sinápticas donde se ha visto que se une al menos 7 receptores que modulan el comportamiento, termorregulación y la atención a nivel central, mientras que en la periferia influyen la motilidad gastrointestinal, broncoconstricción y la agregación plaquetaria. De los 7 receptores, este síndrome se ha asociado principalmente con 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A</sub> (Carrillo-Esper, Garnica, Rocha, & Carrillo, 2011) (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015).

Se asocia con el uso de fármacos serotoninérgicos, que incluyen aquellos que influyen en la inhiben su recaptura, su metabolismo, síntesis, liberación y actividad a nivel de receptor; también con fármacos que interfieran con el metabolismo del citocromo P450 específicamente CYP2D6 y CYP3A4. Los antidepresivos inhibidores de la recaptura de serotonina son los que más se ha reportado que están asociados con el síndrome. Se ha reportado en pacientes que inician con una sola dosis o con un cambio reciente de la dosis y por sobredosis.

El diagnóstico es a base de clínica, sin estudios de gabinete que sean específicos. El diagnóstico mediante toxicología es el estándar de oro. Sin embargo, la clínica, la historia y el examen físico-neurológico, es esencial. Usualmente los síntomas se desarrollan dentro de las primeras 24 horas de la medicación serotoninérgica, adición, inicio, cambio de dosis o sobredosis. Se debe valorar la función renal, ya que esta puede estar condicionando el síndrome. Se debe poner atención en pacientes que estén medicados con inhibidores de la mono-amino-oxidasa (IMAO's).

Se presentan signos de cambios en el estado mental, como agitación, ansiedad, desorientación, excitación e inquietud. Anormalidades neuromusculares que incluyen, temblor, clonus, hiperreflexia, rigidez muscular, Babinski bilateral y e hiperactividad autonómica que se presenta con hipertensión, taquicardia, taquipnea,

hipertermia, vómitos, diarrea, arritmias y temblores. Pacientes con síntomas leves que comúnmente se presenta con hipertensión y taquicardia, midriasis, diaforesis, temblores, tremor y mioclonías e hiperreflexia, sin hipertermia. Con síntomas moderados comienzan con hipertermia de hasta 40°C, aumento de los ruidos intestinales, agitación, y clonus ocular horizontal.

Casos severos se presenta con hipertermias arriba de 41°C, inestabilidad hemodinámica, delirio y rigidez muscular. Complicaciones incluyen convulsiones, rabdomiólisis, arritmias y paro respiratorio. Tratamiento Ver tabla. Los síntomas mejoran usualmente después de 24 horas de suspender el medicamento serotoninérgico. El tratamiento es un manejo de la sintomatología, apoyo vital en inestabilidad hemodinámica, con un monitoreo continuo, líquidos endovenosos y soporte de oxígeno, mantener una saturación mayor de 93%. En agitación se prefiere el uso de benzodicepinas y considerar el uso de antagonistas de serotonina. Cuando se resuelva el síndrome, se debe evaluar el riesgo-beneficio de continuar con la terapia serotoninérgica (Beakley, Kaye, & Kaye, 2015).

### **Indicaciones**

Es útil en dolores tumorales, en infarto al miocardio, dolor postoperatorio, postraumático, parto, y en procedimientos invasivos. Produce escasa depresión cardiorrespiratoria, baja tolerancia y dependencia. La dosis siempre dependerá de la intensidad del dolor y de la sensibilidad de cada paciente. Como dosis máxima 400mg-600mg en 24hrs (González, Salgado Borges, Valle Alonso, & Díaz Arteaga, 2005) (Hassan, Inam, Satar, & Arif, 2012)].

Se puede utilizar para analgesia perioperatorio y postoperatorio. Se ha comparado con morfina como analgesia primaria en un doble ciego, haciendo uso de la Analgesia Controlada por el Paciente, permitiendo a los pacientes valorar sus necesidades analgésicas y balanceando la aparición de eventos adversos (Hassan, Inam, Satar, & Arif, 2012).

En el paciente pediátrico, se ha usado como analgesia preventiva e intraoperatoria a dosis de 1-3mg/kg en combinación con diferentes anestésicos inhalados, obteniendo como resultado la disminución de la agitación durante la emersión y la recuperación de la anestesia, además de reducir el dolor postoperatorio (Hernández-Palacios, Moyao, & Ramírez, 2007).

### **Contraindicaciones**

Debe evitarse en pacientes con trauma craneal o historia de adicción. Debe evitarse en pacientes que consumen IMAO's (Shankariah, Mishra , & Kamath, 2012).

### **1.8 COMPARACION DE LA EFICACIA DE TAPENTADOL Y TRAMADOL**

El Tapentadol supone una ventaja sobre el tramadol, pues cualquier efecto pronocieptivo tras aumentas la concentración de noradrenalina después de una neuropatía hace que esta desaparezca, sin el inconveniente de los efectos adversos derivados del aumento de los niveles de 5-HT, además su efecto dual mejora el potencial terapéutico de los opioides y diluye los efectos adversos, principalmente los gastrointestinales, que de otra manera podrían limitar sus dosis. El Tapentadol es capaz de reducir las respuestas mecánicas térmicas y eléctricas neuronales producidas en modelos de ratas con ligadura de nervio espinal y ratas, y a diferencia de la morfina, retiene su eficacia después de la lesión neural. (Leotau, 2011).

La eficacia de Tapentadol para el alivio del dolor agudo moderado a severo, ha sido evaluada en varios ensayos aleatorizados doble ciego, estudios fase tres. En un estudio, el dolor postoperatorio, los pacientes recibieron Tapentadol 50 o 75mg, oxicodona 10mg o placebo cada 4-6horas por 72 horas, posteriormente a una bunionectomía, en otros estudios de dolor postoperatorio, los pacientes recibieron Tapentadol 50, 75 o 100mg, oxicodona 15 mg o placebo cada 4-6 horas, por 72 horas, post bunionectomía.

En ambos estudios se mejoró la intensidad del dolor con Tapentadol, y fue similar en los observados con oxicodona. En un estudio con dolor dental postquirúrgico



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

pacientes bajo extracción de 3er molar, fueron aleatorizados en recibir dosis únicas de Tapentadol 50, 75 100 o 200mg, morfina 60mg, ibuprofeno 400mg o placebo. El resultado de este estudio demostró, que una sola dosis de Tapentadol 75mg o mayor, redujo el dolor en dosis respuesta, y fue bien tolerado en relación a la morfina (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013).

En un estudio que enrolo a hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de Lumbalgia aguda con asociación de dolor radicular, con inicio de acción no más de 30 días antes de la selección. Se valoró también el grado de dolor radicular en alguna extremidad. Fue un estudio aleatorizado, en pacientes externos, doble ciego, multicéntrico, de grupos paralelos. Se dividió en dos estratos, dependiendo de la categoría del algoritmo de desórdenes espinales.

Cada estrato se aleatorizó en relaciones 1:1, para recibir Tapentadol de liberación inmediata (50,75 o 100mg) u oxicodona (5, 10 o 15 mg) cada 4-6 horas como sea necesario para el dolor Se demostró y confirmo la hipótesis que la analgesia con Tapentadol no fue inferior que oxicodona, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa, entre ambos fármacos, pero si se encontró mejor analgesia para el dolor radicular en las extremidades con Tapentadol vs oxicodona.

Los eventos adversos se observaron con mayor incidencia en el grupo con oxicodona en especial las gastrointestinales. De los efectos adversos graves, los observados con Tapentadol no fueron considerados para los autores relacionados al fármaco (Biondi, y otros, 2013). En un estudio en Corea del Sur, donde se realizó un estudio controlado-placebo, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, donde se evaluó el alivio del dolor agudo postoperatorio. Se estudiaron hombres y mujeres de 20-80 años de edad, incluyeron a pacientes que se sometieron a corrección de Hallux Valgus, donde se manejó con anestesia regional, de bloqueo ciático poplíteo. Se utilizaron 3 grupos, Tapentadol 50mg, Tapentadol 75mg y placebo, se encontró una mejoría del dolor postoperatorio en ambos grupos de Tapentadol, sin

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

diferencias significativas entre las dosis utilizadas, sin embargo, los eventos adversos se vieron mayormente en la dosis de 75mg (Lee, y otros, 2014).

Este estudio nos muestra como incluso a dosis bajas se puede lograr la misma analgesia, que cuando se administran dosis mayores, e incluso a dosis mayores se empiezan a observar los efectos adversos antes mencionados.

En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo, en el alivio del dolor post toracotomía, demostró que el Tramadol intravenoso en forma de bolo seguido de una infusión continua, era tan efectivo como la morfina peridural. Se vio que una dosis en bolo de 100mg, seguida de 12mg/hr en infusión continua demostró excelentes resultados (Hassan, Inam, Satar, & Arif, 2012).

En un estudio donde se comparó la eficacia de Tramadol versus paracetamol en pacientes que eran sometidos a cirugía de columna, se encontró que las escalas de dolor postoperatorio fueron similares entre los dos fármacos, sin embargo, en los pacientes con paracetamol requirieron analgesia adicional, aunque con efectos adverso menores, aunque sin diferencias significativas. Demostró que el paracetamol por sí solo no tenía el efecto analgésico deseado, a diferencia del Tramadol (Yilmaz, y otros, 2015).

El Tramadol ha probado ser un efectivo y bien tolerado analgésico en el manejo del dolor moderado a severo en adultos. Un bolo intravenoso de 100mg, seguido de la valoración del paciente, o de 50mg cada 10-20 minutos a una dosis total de 250mg, es altamente recomendado como un esquema inicial. Posteriormente dosis subsecuentes de 50-100mg cada 4-6horas (Hassan, Inam, Satar, & Arif, 2012). Sin embargo, en el 2015, en un estudio donde incluyeron 80 pacientes adultos de ambos sexos, donde compararon los efectos de nalbufina y tramadol, donde se observó que nalbufina presentaba mejor analgesia en dolor moderado a severo en cirugía de ortopedia, con una mejor sedación mejor estabilidad hemodinámica y menor incidencia de nausea y vomito cuando se comparó con tramadol. Nalbufina

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

también demostró un efecto techo para depresión respiratoria, es decir se administró la dosis de nalbufina y los pacientes presentaron depresión respiratoria manteniendo 12 por minuto, con  $SO_2 >92\%$  y con dosis subsecuentes esta condición se mantuvo (Solanki, y otros, 2015).

En un modelo basado en meta análisis, donde se comparó la eficacia y la tolerabilidad del Tramadol y Tapentadol, para el tratamiento del dolor crónico no maligno (osteoartritis, dolor de espalda baja, y dolor neuropático), se sugirió que el riesgo beneficio de Tramadol a dosis de 300mg y Tapentadol 100-250mg son similares, con una eficacia ligeramente mayor con Tramadol y un perfil de seguridad un poco mejor con Tapentadol. Se observó una reducción de la intensidad del dolor de una escala inicial de 6.9 a 3.7 después de 12 semanas de tratamiento con Tramadol y una reducción de la escala del dolor a 4.3 con Tapentadol. Se observó un riesgo significativamente mayor en la presencia de constipación y vomito en pacientes tratados con Tramadol y un riesgo ligeramente mayor de mareo en pacientes tratados con Tapentadol. A pesar de una eficacia clínicamente significativa de un gran número de pacientes expuestos a estos dos opioides, confirma que uno de cinco pacientes va a abandonar el tratamiento debido a la poca tolerancia a los eventos adversos, principalmente constipación o náusea.

Shah et al, en el 2013, compararon la analgesia multimodal de Bloqueo peridural con Tapentadol Vía oral contra Tramadol con paracetamol vía endovenosa en cirugía de bypass coronario.

Encontraron que los pacientes que fueron tratados con Tapentadol a 50mg vía oral cada 6 horas por 3 días presentaron mejor manejo del dolor (en especial para la recolección de vena safena que puede llegar a ser muy doloroso y que el bloqueo torácico no alcanza a cubrir), sobre todo en la rehabilitación pulmonar y el retiro de los drenajes torácicos y un inicio temprano en la deambulaci3n.

Se observó que en el grupo con Tramadol que se utilizó a 1.5mg/kg con paracetamol a 15mg/kg y si el paciente presentaba dolor demasiado intenso. Se demostró que los pacientes con Tramadol y paracetamol requirieron mayor rescate con

analgésicos y presentaron mayores efectos adversos, en particular náuseas, vomito, taquicardia, gastritis y mareos (Shah, S. B., & Bhavsar, 2013).

En el 2015 se realizó una comparación de los efectos de Tramadol y Tapentadol en cirugía cardíaca, donde un total de 60 pacientes, dividido en dos grupos de 30 pacientes cada uno, donde en el grupo de Tapentadol se administró 50mg vía oral tres veces al día y en el de Tramadol 100mg vía oral con un total de 6 dosis cada uno todos los pacientes recibieron 650mg de paracetamol vía oral 4 veces al día. Tomar en cuenta que en este estudio ambos medicamentos fueron vía oral.

Las náuseas postoperatorias empezaron a aparecer después de 22 dosis de Tramadol comparadas con las 5 primeras dosis de Tapentadol y de manera casi similar los vómitos postoperatorios. Otros resultados interesantes es el uso de ventilación no invasiva en 3 pacientes del grupo de Tramadol contra 2 pacientes del grupo de Tapentadol. En sus resultados los autores describen que en las primeras 3 horas después del procedimiento quirúrgico, una disminución del dolor significativamente menor con Tapentadol en comparación con Tramadol (2.68 vs 3.91). Las náuseas y vómitos postoperatorios ocurrieron en 4 de los 30 pacientes del grupo de Tapentadol y en 12 del grupo de Tramadol.

Un paciente en el grupo de Tramadol desarrollo psicosis después de la administración de la 6ta dosis de Tramadol, por lo que tuvo un manejo por la Unidad de Cuidados Intensivos. Tramadol causo un poco más de mareo que Tapentadol. Por lo tanto, concluyen que una combinación de Tapentadol y paracetamol, tiene mayores efectos analgésicos que la combinación Tramadol y paracetamol (Iyer, Mohan, Ramakrishnan, & Theodore , 2015).

Incluso en pacientes crónicos, donde se tratan previamente con Tramadol como se comparó en un estudio de dolor por cáncer fase 3, y que requirieron la rotación a Tapentadol, tuvieron una adecuada tolerabilidad comparándolo con pacientes ya tratados con Tapentadol, y experimentaron una disminución de la intensidad del

dolor al final del tiempo de titulación y rotación, sin la necesidad de rescates excesivos (Krees, y otros, 2016).

**Tabla 2.** Comparación del efecto de Tramadol Vs Tapentadol (Singh, Nag, Shetti, & Krishnaveni, 2013)

Característica	Tapentadol	Tramadol	Ventaja
<b>Actividad Opiode</b>	Potente	Débil	Mejor analgesia con tapentadol
<b>Acción Adicional</b>	Inhibición de recaptura de NA y débil inhibición e recaptura de serotonina	Inhibición en recaptura de serotonina y noradrenalina	Mejoría en los efectos adversos con tapentadol
<b>Metabolito activo</b>	Fármaco activo	Pro fármaco; metabolito activo es O-desmetil-tramadol	Inicio de acción temprano con tramadol
<b>Tiempo de acción</b>	32 minutos	Dentro de 60 minutos	Tiempo de acción menor con tapentadol
<b>Interacción farmacológica</b>	Interacción con CYP 450	Metabolizado por enzimas del CYP 450	Menor riesgo de interacciones farmacológicas con tapentadol.

## CAPITULO 2

### 2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

---

El uso del Tramadol endovenoso es de gran uso en el control del dolor postoperatorio, muy utilizado por nuestro servicio de anestesiología en el CHMH. Sin embargo, se ha asociado a eventos adversos en especial náusea y vómito durante su administración, principalmente en las 24 horas del postoperatorio e incluso en el postoperatorio inmediato en el área de recuperación.

Se administra vía endovenosa e incluso se ha visto manejo en infusión por servicio tratante lo que podría manifestar con mayor intensidad y frecuencia sus eventos adversos, aunados a mayor uso de fármacos para aliviar los mismos. Por este motivo se ha buscado otras alternativas, como lo es el Tapentadol, que originalmente es de utilidad en el dolor crónico, sin embargo, estudios recientes lo han asociado al manejo del dolor postoperatorio con una tasa de éxito superior al tramadol u otros opioides, asociado a que se ha descrito menor incidencia de eventos adversos y una mejor calidad en la analgesia usando la vía oral como vía de administración con mejor tolerabilidad gastrointestinal.

### 2.2 JUSTIFICACIÓN

---

El dolor postoperatorio continúa siendo un problema muy importante para su manejo en el postoperatorio principalmente en las primeras 24 horas, con los fármacos habituales, debido a los eventos adversos relacionados sobre todo a los fármacos opioides, por lo que se quiere demostrar que a menores dosis de Tapentadol podemos mejorar el dolor postoperatorio con menor incidencia de náusea y vómito.

### 2.3 HIPÓTESIS.

---

El tapentadol administrado por vía oral mitiga el dolor post operatorio más eficazmente que el tramadol IV, provocando menores eventos adversos específicamente en las primeras 24 horas del postoperatorio.

### 2.4 OBJETIVOS.

---

#### **Objetivo General**

Evaluar y comparar el dolor post operatorio en dos grupos de pacientes tratados con Tapentadol vía oral contra Tramadol endovenoso.

#### **Objetivo específicos**

- Registrar y comparar la intensidad del dolor post operatorio de los pacientes de ambos grupos mediante la EVA, en el postoperatorio inmediato y previo a su egreso de UCPA (Unidad de Cuidados Post Anestésicos).
- Registrar y comparar la frecuencia de eventos adversos adjudicables (nausea, vómito) en ambos grupos, en el postoperatorio inmediato, previo a su egreso de UCPA y a las 24 horas.
- Registrar y comparar la tolerancia a la vía oral dentro de las primeras 24 horas del post operatorio.

### 2.5 MÉTODOS.

---

#### **Diseño del estudio.**

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, longitudinal, experimental que incluyó a 22 pacientes programados para procedimientos de cirugía general y traumatología. A quienes se les administre anestesia general en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Enero a diciembre de 2016.

Los pacientes fueron captados en la programación diaria de cirugía.

❖ *Pacientes*

*Criterios de inclusión*

1. Se incluyeron aquellos pacientes que entendieron y firmaron el consentimiento informado.
2. ASA I y II
3. Cirugía electiva
4. Edad  $\geq 18$  años.
5. Que sean sometidos a Anestesia General Balanceada, en Cirugía general o traumatología.

*Criterios de exclusión*

1. Pacientes de urgencia
2. Historia de intolerancia a opioides Alergia a Tramadol, Tapentadol, metamizol y/o metoclopramida.
3. Historia de abuso de opioides
4. Paciente portador de sonda nasogástrica
5. Contraindicación para el uso de dexametasona.
6. Cirugía ambulatoria.

*Criterios de eliminación*

1. Retiro del consentimiento informado
2. Paciente que, por algún motivo, no pueda ser extubado en el post operatorio inmediato o que requiera pasar a Terapia Intensiva.
3. Paciente al que, por razones de la cirugía, no se le indique inicio de vía oral dentro de las 24 horas posteriores al procedimiento.

*Consideraciones éticas*

Este proyecto, así como las cartas de consentimiento informado para sujetos sanos y pacientes han sido sometidos a los Comités de Bioética de las instituciones participantes.



### **Metodología experimental**

Se incluyeron 22 pacientes en total y se aleatorizaón en los grupos A y B. Los pacientes del grupo A recibieron Tapentadol y los del grupo B Tramadol.

Se registraron los signos vitales en el preoperatorio y se premedicó con dexametasona 8mg IV, metoclopramida 10 mg IV y se administró Metamizol a 10mg/kg, posterior a la inducción anestésica.

Se utilizó Tapentadol (Palexia) 30 tabletas de liberación inmediata de 50mg y Tramadol ámpulas de 100mg. Autofinanciable.

#### **Pacientes con Tapentadol**

Los pacientes que fueron medicados con Tapentadol de liberación inmediata, se les administró una tableta de 50mg, 30 minutos antes de la inducción anestésica, y se les evaluó en el postoperatorio inmediato, y previo su egreso de UCPA (Unidad de Cuidados Post Anestésicos). Se les indicó Metamizol 10 mg/kg IV cada 6 horas. Se reportó si presentaron un EVA >4, y si se le dio manejo con algún otro analgésico, durante su estancia en UCPA y en las 24 horas del evento quirúrgico (datos recolectados por el investigador). Se registró náusea y vómito en el postoperatorio inmediato, previo a su egreso y durante las primeras 24 horas, se registró el inicio de la vía oral a en las primeras 24 horas del evento quirúrgico.

#### **Pacientes con Tramadol**

Pacientes que fueron medicados con Tramadol ámpulas de 100mg, se administró a dosis de 1mg/kg, posterior a la inducción anestésica, de igual manera se evaluó en el postoperatorio inmediato y previo a su egreso de UCPA, continuó con Metamizol a 10mg/kg cada 6 horas, y si presentan un EVA >4, se deberá reportar y si se manejó con algún otro analgésico en las 24 horas del evento quirúrgico. Los eventos adversos se trataron de la misma manera descrita previamente, y los mismos datos fueron recolectados como se describió en el apartado anterior.

## 2.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

---

Con el fin de describir los valores de las variables continuas se emplearon como medidas de tendencia central, a la media o la mediana y como medidas de dispersión, la desviación estándar o los valores mínimo y máximo, dependiendo de la distribución paramétrica o no de los datos.

La comparación entre las características generales de distintos grupos de pacientes incluidos en el estudio y variables continuas se realizó con la prueba t de Student o con su alternativa no paramétrica U de Man-Whitney cuando esté indicado de acuerdo a su distribución. El análisis de variables nominales u ordinales se efectuó con prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor significativo de  $P$  cuando éste sea  $\leq 0.05$ . Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS (V. 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

## 2.7 RESULTADOS

---

### **Características generales de los grupos estudiados.**

Se incluyeron un total de 22 pacientes. La media de edad de los pacientes fue de 42.23 años ( $\pm 12.1$  años), más del 60% eran mujeres. La media del peso de los pacientes fue de 81.09 Kg ( $\pm 16.9$  Kg) y la de la talla fue de 1.61 m ( $\pm 0.1$  m). Se calculó el IMC de los pacientes y su media fue de 31.50 ( $\pm 7.9$ ) por lo que la población general de estudio presentaba un grado de sobrepeso y obesidad.

Se dividieron a los grupos de pacientes de acuerdo a su IMC. Se observó que el 40% de los pacientes en el grupo A (Tapentadol) y el 16.7% del grupo B (Tramadol) estaban en IMC normal. El 30% del grupo A y el 8.3% del grupo B tenían sobrepeso. Y el 30% del grupo A y el 75% del grupo B tenían un grado  $\geq$  I de obesidad.

La cirugía más comúnmente realizada  $\geq 70\%$  en ambos grupos durante el estudio, fue una Colectomía Laparoscópica. Sólo un paciente presentó taquicardia, previo a la cirugía y 50 % del grupo A y 75% del grupo B presentaron taquipnea. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de estudio. (Tabla 3).

Cuando se compararon entre grupos las diferentes mediciones de EVA post cirugía, post UCPA y a las 24 hrs no se encontraron diferencias significativas entre los grupos (Tabla 4), pero al ver la distribución de los datos en la gráfica que se presenta en la figura 6, se observa mayor cantidad de pacientes presentaron mayor dolor en el grupo de Tramadol.

Al analizar de manera conjunta todos los valores de los pacientes por grupo (Figura 7) se puede observar que tiene un mejor beneficio en la escala de dolor el uso de Tapentadol Vs. Tramadol Post Cirugía y a las 24 hrs.

Al evaluar la náusea en los grupos, se observó que los pacientes del grupo A presentaron más casos comparados con el grupo B post cirugía, pero menos casos

a las 24 hrs. Pero los únicos dos casos de vómito a las 24 hrs fueron en el grupo A de Tapentadol. Todos los pacientes presentaron tolerancia a la vía oral a las 24 hrs.

Dos de los 10 pacientes incluidos en el grupo A Tapentadol, se les tuvo que administrar algún analgésico complementario post UCPA y 3 de los 10 pacientes se les administro a las 24 horas. En el grupo de Tramadol, una mayor cantidad de pacientes requirió que se les administrara un analgésico complementario, siendo 3 de 12 pacientes post UCPA y 5 de 12 pacientes a las 24 horas.

Variable	Tapentadol (A)	Tramadol (B)	P
	% (N)	% (N)	
<b>Edad (Años)</b>	42.23 ± 12.055		
≤ 40	50 (5/10)	50 (6/12)	0.999
> 40	50 (5/10)	50 (6/12)	
<b>Género</b>			
<b>Masculino</b>	40 (4/10)	33.3 (4/12)	0.999
<b>Femenino</b>	60 (6/10)	66.7 (8/12)	
<b>Peso (Kg)</b>	81.09 ± 16.849		
≤ 80.5	50 (5/10)	50 (6/12)	0.999
> 80.5	50 (5/10)	50 (6/12)	
<b>Talla (m)</b>	1.61 ± 0.093		
≤ 1.61	50 (5/10)	50 (6/12)	0.999
> 1.61	50 (5/10)	50 (6/12)	
<b>IMC</b>	31.50 ± 7.939		
<b>Obesidad</b>			
<b>Normal</b>	40 (4/10)	16.7 (2/12)	0.104
<b>Sobrepeso</b>	30 (3/10)	8.3 (1/12)	
<b>≥ Grado 1</b>	30 (3/10)	75 (9/12)	
<b>Cx</b>			
<b>CL</b>	70 (7/10)	75 (9/12)	0.999
<b>Otra</b>	30 (3/10)	25 (3/12)	
<b>TA</b>	135/74		
<b>FC</b>			
≤ 90	90 (9/10)	100 (12/12)	0.455
> 90 (Taquicardia)	10 (1/10)	0 (0/10)	
<b>FR</b>			

≤ 16	50 (5/10)	25 (3/12)	0.378
> 16 (Taquipnea)	50 (5/10)	75 (9/12)	

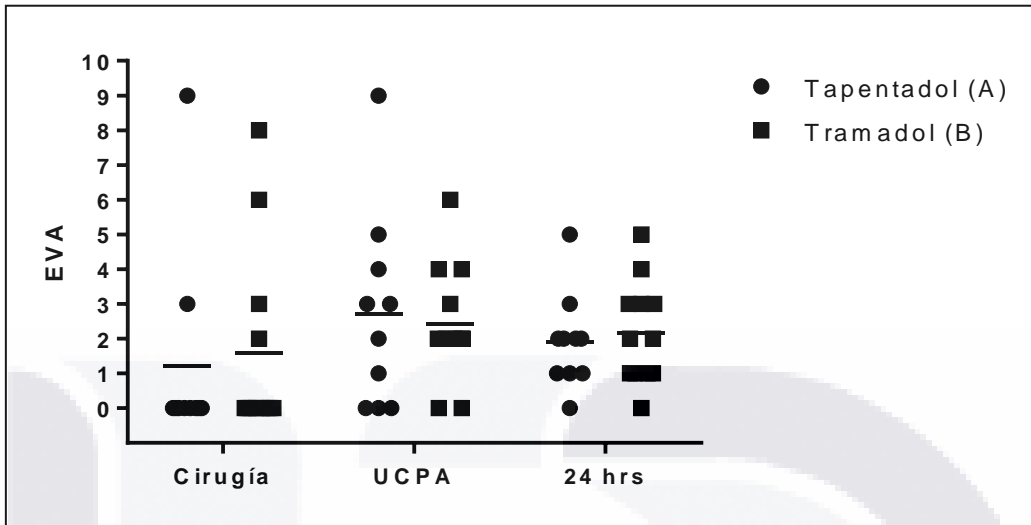
**Abreviaciones: IMC= Índice de Masa Corporal; Cx= Procedimiento quirúrgico; CL= Colectomía Laparoscópica; TA= Tensión Arterial; FC= Frecuencia Cardíaca; FR= Frecuencia Respiratoria.**

**Tabla 3.** Características generales de los pacientes estudiados.

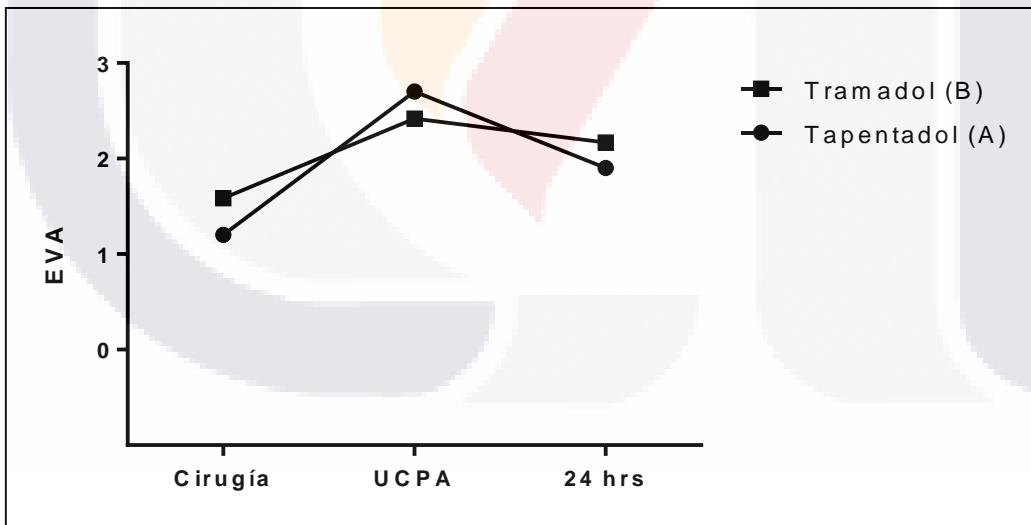
Variable		Tapentadol (A)	Tramadol (B)	P
EVA (Post)	Cirugía*	1.2	1.58	0.755
	UCPA*	2.7	2.42	0.785
	24 hrs*	1.9	2.17	0.665
Nausea (Post)	Cirugía+	2	1	0.438
	UCPA+	0	0	0.999
	24 hrs+	2	4	0.495
Vómito (Post)	Cirugía+	0	0	0.999
	UCPA+	0	0	0.999
	24 hrs+	2	0	0.112
TO	24 hrs+	10	12	0.999
AC (Post)	UCPA+	2	3	0.785
	24 hrs+	3	5	0.580

**\*= Medias; +=Número de pacientes positivos**

**Tabla 4.** Comparación del EVA y los efectos adversos entre ambos fármacos, al salir de cirugía, al egreso de la UCPA, y a las 24 horas. UCPA: Unidad de Cuidados Post Anestésicos; TO: Tiempo de inicio de Vía Oral; AC: Analgesia Complementaria.



**Figura 6.** Grafica que muestra la distribución de los datos de ambos grupos en los tres tiempos. Se observa que la mayoría de los pacientes con Tramadol presentaron mayor dolor principalmente a las 24 horas. *EVA: Escala Visual Análoga; UCPA: Unidad de Cuidados Post-Anestésicos.*



**Figura 7.** Grafica que muestra el análisis conjunto de todos los valores. Se presenta mayor escala de EVA en pacientes de Tramadol al final de la cirugía y a las 24 horas principalmente. . *EVA: Escala Visual Análoga; UCPA: Unidad de Cuidados Post-Anestésicos.*

## 2.8 DISCUSIÓN

---

Este trabajo fue basado en estudios previos descritos en la literatura internacional, donde describen como una opción a otros opioides para el manejo del dolor agudo postoperatorio, con un menor riesgo de aparición de eventos adversos, y menores estancias hospitalarias, logran demostrar la superioridad del Tapentadol frente al Tramadol, que durante algún tiempo ha sido de gran utilidad en el manejo del dolor postoperatorio pero se le ha asociado a una mayor incidencia de náusea y vómitos postoperatorios.

Las dosis de los fármacos estudiados, se reprodujeron de estudios previos, a dosis de Tapentadol 50mg y Tramadol 1mg/kg, siendo reportadas estas dosis equipotentes, reportándose con una buena respuesta analgésica.

Pretendemos mostrar al Tapentadol como una opción útil en el manejo del dolor postoperatorio, y que, con una sola dosis administrada, podemos tener buen manejo del dolor con menores dosis de otros analgésicos y reduciendo los efectos adversos de estos, sobre todo cuando se utilizan en piso y se ha observado combinaciones de hasta tres analgésicos.

Considero que el objetivo de este estudio se cumplió al demostrar mejor efectividad analgésica.

## 2.9 CONCLUSIONES.

---

Debido al tamaño de la muestra tan pequeño, no se pudieron obtener resultados estadísticamente significativos, por lo que no podemos concluir algo en concreto o darlo por correcto. Sin embargo, la evidencia clínica de este estudio puede mostrar una tendencia hacia los siguientes puntos:

1. Aunque no hay diferencia estadísticamente significativa, el Tapentadol parece ofrecer una mejor analgesia postoperatoria al egreso de la UCPA y principalmente a las 24 horas del evento quirúrgico.
2. Los pacientes tratados con Tapentadol, requieren una menor analgesia complementaria en UCPA y a las 24 horas
3. En la incidencia en náusea y vómito, el Tramadol aparentemente superó al Tapentadol, al presentarse en menos pacientes.
4. Ninguno de los dos fármacos interfirió en el inicio de la vía oral.

Debemos continuar con esta investigación ya que, no hay estudios suficientes similares que se hayan aplicado a nuestra población, y por lo obtenido, los resultados podrían no tener una similitud significativa con la literatura internacional en lo que refiere a los efectos adversos, aunque si se tiene una tendencia a la mejoría del dolor postoperatorio con Tapentadol.



## GLOSARIO

---

**ANESTESIA:** Estado inducido farmacológicamente, controlado, reversible, en el que se produce abolición de la respuesta al estímulo nociceptivo.

**ANESTESIA GENERAL BALANCEADA:** consiste en la utilización de una combinación de agentes intravenosos e inhalatorios para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Se le denomina balanceada, porque cada fármaco se utiliza para proporcionar, analgesia, amnesia, relajación neuromuscular e hipnosis y protección neurovegetativa.

**ANALGESIA:** eliminación de la sensación de dolor mediante el bloqueo artificial de las vías de transmisión del mismo y/o de los mediadores dolorosos, o por desconexión de los centros del dolor.

**ANGIOEDEMA:** condición en la cual pequeños vasos sanguíneos fugan líquido hacia los tejidos, causando hinchazón.

**DOLOR:** como una experiencia sensorial y emocional no placentera, asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de ese daño.

**DOLOR AGUDO POSTOPERATORIO:** el dolor que se presenta en un paciente quirúrgico después de la cirugía.

**ESCALA VISUAL ANÁLOGA (EVA):** es una medición unidimensional de la intensidad del dolor. Es una escala continua que comprende una línea recta vertical u horizontal, usualmente de 10cm de largo, donde se describen a lo largo de esta los síntomas a elegir por el paciente. Se mide de 0 a 10, siendo 0 no dolor, y 10 dolor muy intenso.

**FARMACOCINETICA:** Estudia los mecanismos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos en el organismo y la duración de sus efectos.

**FARMACODINAMIA:** relación entre la concentración del fármaco en plasma y su efecto farmacológico en el organismo.

**OPIáceo:** son medicamentos que derivan del opio, y entre ellos hay productos naturales como la morfina y la codeína, y algunos semi sintéticos que se producen de los naturales.

**OPIOIDES:** se refiere a todos los compuestos relacionados con el opio.

**UNIDAD DE CUIDADOS POSTANESTÉSICOS:** área de quirófano donde se realiza el cuidado postanestésico de todos los pacientes que hayan recibido sedación, anestesia general o regional, y que esté bajo la responsabilidad de los anesthesiólogos.

**BIBLIOGRAFIA**

---

- Afilalo, M., Stegmann, J.-U., & Upmalis, D. (2010). Tapentadol immediate release: a new treatment option for acute pain management. *Journal of Pain Research*, 3, 1-9.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute. (2012). Practice Guidelines for Acute Pain Management in the Perioperative Setting. An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*, 116, 248-273.
- Apkarian, A. V., Bushnell, M., Treede, R.-D., & Zubieta, J.-K. (2005). Human brain mechanism of pain perception an regulation on healt an disease. *European Journal of Pain*, 9, 463-484.
- Beakley, B. D., Kaye, A., & Kaye, A. (2015). Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician Journal*, 18, 395-400.
- Benyhe, S., Zádor, F., & Otvos, F. (2015). Biochemistry of opioid (morphine) receptors: binding, structure and molecular modelling. *Acta Biologica Szegediensis*, 59, 17-37.
- Biondi, D., Xiang, J., Benson, C., Etropolski, M., Moskovitz, B., & Rauschkolb, C. (2013). Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain. *Pain Phisician Journal*, 16, E237-E246.
- Bodnar, R. (2013). Endogenous opiates and behavior: 2012. *Peptides*, 50, 55-95.
- Brooks, J., & Tracey, I. (2005). From nociception to pain perception: imaging the spinal and supraspinal pathways. *Journal of Anatomy*, 207, 19-33.
- Bujedo, B., Bizueta, I., Santos , S., & Garde, R. (2007). Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperacion postoperatoria. *Revista Española de Anestesia y Reanimacion*, 54, 29-40.

- Carrillo-Esper, R., Garnica, M. A., Rocha, M. G., & Carrillo, C. A. (2011). Síndrome serotoninérgico. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 54, 46-53.
- Del Gratta, C., Della, P., Tartaro, A., Ferretti, A., Franciotti, R., & Pizzella, V. (2002). Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory cortices: comparison of fMRI and MEG findings. *Neuroimage*, 17, 1373-1383.
- Dietis, N., Rowbotham, D., & Lambert, D. (2011). Opioid receptor subtypes: fact or artifact? *British Journal of Anaesthesia*, 107, 8-18.
- Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway . *The Journal of Clinical Investigation*, 120, 3760-3772.
- Fletcher, D. (2011). Farmacología de los opioides. *EMC - Anestesia-Reanimación*, 37, 1-24.
- Foley, K. (2003). Opioids and chronic neuropathic pain. *New England Journal of Medicine*, 384, 1279-1280.
- Fornasari, D. (2014). Pain pharmacology: focus on opioids. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11, 165-168.
- Fukuda, K. (2016). Analgésicos opioides. En R. D. Miller, N. Cohen, L. Eriksson, L. Fleisher, J. Wiener-Kronish, & W. Young, *Miller Anestesia* (págs. 864-914). España: Elsevier.
- González, L. M., Salgado Borges, M., Valle Alonso, Y., & Díaz Arteaga , Y. (2005). Uso del tramadol como analgesico en el postoperatorio inmediato. *Revista de ciencias Medicas*, 9, 31-40.
- Gordillo, A., Juárez, E., Soto, B., Gómez, J., Marín , C., & Rancel, R. (2005). Uso de tramadol como analgesia postoperatoria en cesárea. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*, 10, 50-54.

- Hartrick, C. T., & Rozek, R. (2011). Tapentadol in pain management: a  $\mu$ -opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs*, 25, 359-370.
- Hassan, W., Inam, M., Satar, A., & Arif, M. (2012). Postoperative Analgesia With Tramadol in Orthopedic Surgery: Continuous Infusion Versus Repetitive Bolus Administration. *Journal of Surgery Pakistan*, 17, 147-151.
- Hernández-Palacios, J. C., Moyao, D., & Ramírez, J. (2007). Efectividad y efectos secundarios del tramadol y la nalbufina en infusión para analgesia postoperatoria. Anestesia en pediatría. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 30, 329-334.
- Hurley, R. W., Murphy, J., & Wu, C. (2016). *Miller Anestesia*. España: Elsevier.
- Iyer, S. K., Mohan, G., Ramakrishnan, S., & Theodore, S. (2015). Comparison of tapentadol with tramadol for analgesia after cardiac surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 18, 352-360.
- Jeong, I. D., Camilleri, M., Iturrino, J., Boldingh, A., Busciglio, I., Burton, D., . . . Zinsmeister, A. (2012). A randomised, placebo-controlled trial comparing the effects of tapentadol and oxycodone on gastrointestinal and colonic transit in healthy humans. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 35, 1088-1096.
- Krees, H., Koch, E., Kosturski, H., Steup, A., Karcher, K., Dogan, C., . . . Eederkens, M. (2016). Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *European Journal of Pain*, 20, 1513-1518.
- Lee, Y. K., Ko, J., Rhim, H., Lee, E., Karcher, K., Li, H., . . . Lee, H. (2014). Acute postoperative pain relief with immediate-release tapentadol: randomized, double-blind, placebo-controlled study conducted in South Korea. *Current Medical Research & Opinion*, 30, 2561-2570.

- Leotau, M. R. (2011). Tapentadol, una nueva opción terapéutica. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 375-385.
- Mercier, F., Claret, L., Prins, K., & Bruno, R. (2014). A Model-Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol an Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain and Therapy*, 3, 31-44.
- Monassier, L., & Bousquet, P. (2002). Sigma receptors: from discovery to highlights of their implications in the cardiovascular system. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 16, 1-8.
- Navarrete, V. (2006). Anestesia intravenosa. En E. Cabo de Villa, C. Brito, M. Barzaga , H. Cabrera, & R. Lois , *Anestesiología Clínica* (págs. 149-198). La Habana: Ciencias Médicas.
- Nossaman, V. E., Ramadhyani, U., Kadowitz, P., & Nossaman, B. (2010). Advances in perioperative Pain Management: Use of Medications with Dual Analgesic Mechanisms, Tramadol & Tapentadol. *Anesthesiology Clinics*, 28, 647-666.
- Power, I. (2011). An update on analgesics. *British Journal of Anaesthesia*, 107, 19-24.
- Price, D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 9, 1769-1772.
- Rincon Gómez, M. R., & Godinez, N. C. (2009). Farmacología de los opioides. En N. C. Godinez Cubillo, *Opioides: Uso clínico en el Alivio del Dolor* (págs. 27-45). México D.F.: Planeacion y Desarrollo Editorial.
- Rosa-Diaz, J., Navarrete-Zuazo, V., & Diaz-Mendiondo, M. (2014). Aspectos básicos del dolor postoperatorio y la analgesia multimodal preventiva. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 37, 18-26.
- Shah, H. A., S. B., J., & Bhavsar, M. (2013). A comparative study of oral tapentadol with thoracic epidural analgesia versus intravenous tramadol and

paracetamol combination por postoperative analgesia in off pump CABG. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2, 723-727.

Shankariah, M., Mishra , M., & Kamath, R. (2012). Tramadol Versus Ketorolac in the Treatment of Postoperative Pain Following Maxillofacial Surgery. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, 11, 264-270.

Shoda, T., Fukuda , K., & Uga, H. (2001). Activation of mu-opioid receptor induces expression of c-fos and junB via mitogen-activated protein kinase cascade. *Anesthesiology*, 95, 983-989.

Singh, D. R., Nag, K., Shetti, A., & Krishnaveni, N. (2013). Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 7, 322-326.

Smit, J., Oh, C., Rengelshausen , J., Terlinden, R., Ravenstijn , P., & Wang, S. (2010). Effects of acetaminophen, naproxen and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy*, 30, 25-34.

Solanki, R. N., Gosai, N., Joshi , G., Patel, B., Modi, H., & Jain , R. (2015). A Comparative Study of Intravenous Nalbuphine HCl and Tramadol HCl for Post-Operative Pain Relief Following Orthopaedic Surgeries. *Asian Pacific Journal of Health Sciences*, 2, 153-158.

Vadivelu, N., Huang, Y., Mirante, B., Jacoby, M., Braveman, F., Braveman, R., & Sinatra, R. (2013). Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug, Healthcare and Patient Safety*, 5, 151-159.

Villanueva, L., & Nathan, P. (2000). Multiple pain pathways. En R. M. Devor M, *Progress in Pain Research and Management Vol 16* (págs. 371-386). Seattle: IASP Press.

Villarejo-Diaz, M., Murillo, J. R., & Alvarado, H. (2000). Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educacion e Investigacion Clinica*, 1, 106-137.

Voscopoulos, C., & Lema, M. (2010). When does acute pain becomes chronic?. *British Journal of Anaesthesia*, 105, 69-85.

Waldhoer, M., Bartlett, S., & Whistler, J. (2004). Opioid receptors. *Annual Review of Biochemistry*, 73, 953-990.

White, P. (2008). Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 9, 76-82.

Willis, W. (1994). Central plastic responses to pain. *proceeding of the 7 World Congres on Pain, Progres in Pain Research and Management Vol 2* (págs. 301-324). Seattle: IASP Press.

Yilmaz, M., Sarihasan , B., Kelsaka, E., Tas, N., Caglar Torun, A., Koksal, E., & Kuruoglu, E. (2015). Comparison of the Analgesic Effects of Paracetamol and Tramadol in Lumbar Disc Surgery. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45, 438-442.





**APENDICE I**

Centenario Hospital Miguel Hidalgo

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los aspectos mencionados con el Artículo 21, se manifiesta que:

I. Se me ha explicado el procedimiento quirúrgico y anestésico al que seré sometido y que se me propone participar en el proyecto para estudiar el uso de tapentadol como alternativa para el manejo del dolor posterior a mi cirugía.

II. Se me ha informado que se me darán medicamentos previos o durante mi procedimiento quirúrgico, siendo estos una alternativa al tratamiento habitual para el manejo del dolor posterior a mi cirugía.

III. Se me informa de los posibles eventos adversos relacionados con los medicamentos que son: \_\_\_\_\_, y que serán atendidos por el médico a cargo durante mi estancia hospitalaria.

IV. Los resultados de este estudio ayudaran a tener un mejor manejo del dolor post quirúrgico en mi caso y en el de otros pacientes que sean sometidos a procedimientos quirúrgicos que involucren anestesia general.

V. Se me informa que dependiendo de un sorteo voy a participar en un grupo que recibe el medicamento llamado \_\_\_\_\_ sin que esto afecte o complique necesariamente mi enfermedad.

VI. Se me ha explicado que se me resolverán todas mis dudas y podre preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio, sus complicaciones y sobre mi participación en el.

VII. Se me aclaro que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital.

VIII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre ni se revelará mi identidad.

IX. En caso de que presente algún malestar debido al medicamento, se me brindara la oportunidad de cambiar a otro o en su caso abandonar el estudio y así poder recibir la mejor alternativa para mi tratamiento.

X. Los medicamentos utilizados en el estudio serán proporcionados gratuitamente por el investigador, durante el tiempo que me sean administrados.

Con fecha \_\_\_\_\_, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, yo \_\_\_\_\_ con número de expediente \_\_\_\_\_ acepto participar en el estudio titulado:

“Comparación del efecto del Tapentadol contra Tramadol, en analgesia postoperatoria, de pacientes sometidos a Anestesia General Balanceada en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo”

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente o responsable legal

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 1  
Dirección  
Relación que guarda con el paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre, y firma del testigo 2  
Dirección  
Relación que guarda con el paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Investigador  
Responsable o Principal

**APENDICE II**

**Estudio clínico**

Comparación del efecto del Tapentadol contra Tramadol, en analgesia postoperatoria, de pacientes sometidos a Anestesia General Balanceada en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo

No. de caso \_\_\_\_\_ Grupo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_ No. de expediente \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_

TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_

Variable	Al final de la cirugía		Al egreso de UCPA		A las 24 horas	
<b>EVA 0 a 10</b> (anotar el número referido por el paciente)						
<b>Náusea</b> (tachar la opción)	Sí	No	Sí	No	Sí	No
<b>Vómito</b> (tachar la opción)	Sí	No	Sí	No	Sí	No
<b>Tolerancia a la Vía Oral</b> (tachar la opción)					Sí	No
<b>Requerimiento de analgésico complementario, además del metamizol.</b> (tachar la opción)			Sí	No	Sí	No