

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

**Tolerabilidad de tapentadol contra tramadol en analgesia
posoperatoria en pacientes sometidos a anestesia
general balanceada en el CHMH**

TESIS

PRESENTADA POR

Julio César Torres Valladares

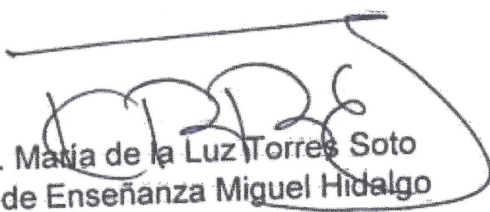
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR (ES)

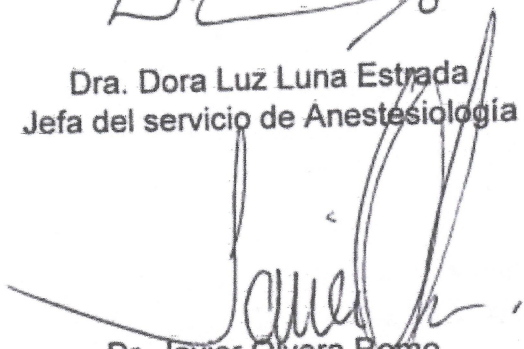
**Dr. Javier Olvera Romo
Dr. Juan Eduardo Salazar Torres
Biol. Edgar Montes Servin**

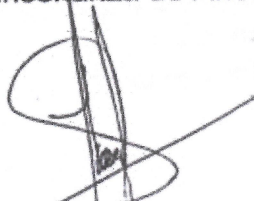
Aguascalientes, Ags., Febrero del 2019

Autorizaciones


Dra. María de la Luz Torres Soto
Jefa de Enseñanza Miguel Hidalgo


Dra. Dora Luz Luna Estrada
Jefa del servicio de Anestesiología


Dr. Javier Olvera Remo
Jefe de Enseñanza de Anestesiología


Dr. Juan Eduardo Salazar Torres
Asesor médico de la investigación


Biol. Edgar Montes Servin
Asesor Metodológico de la investigación



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION Y
COMITE DE INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI76/CI45/18

Aguascalientes, Ags., a 30 de Octubre de 2018

**Dr. Julio César Torres Valladares
Dr. Juan Eduardo Salazar Torres
Dr. Javier Olvera Romo
Investigadores**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su sesión del 17 de Mayo de 2018, revisó y decidió Aprobar con número de identificación **2018-R-10**, el proyecto de investigación que a continuación se describe:

"TOLERABILIDAD DEL EFECTO DE TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL EN ANALGESIA POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL BLANCEADA"

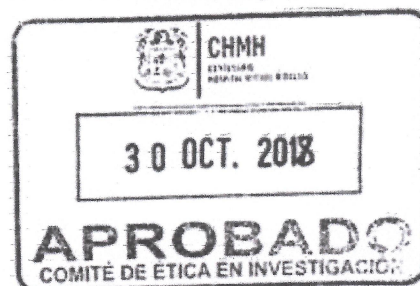
Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. Una vez transcurrido un año de la realización del estudio, en caso de permanecer activo, es necesario solicitar su reaprobación.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.



ATENTAMENTE

**DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITE DE INVESTIGACIÓN
SECRETARIO TECNICO DEL COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



JMAG/cmva*

2AV GÓMEZ MORIN S/N
COL. LA ESTACIÓN - ALAMEDA
C.P 20259 AGUASCALIENTES, AGS.



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



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

23 de noviembre de 2018

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Julio César Torres Valladares, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

**"TOLERABILIDAD DE TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL EN ANALGESIA
POSTOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA GENERAL BALANCEADA EN
ELCENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO"**

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

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

ATENTAMENTE

Dr. Juan Eduardo Salazar Torres
Asesor clínico de la Investigación

Dr. Javier Olvera Romo
Asesor clínico de la investigación

Dr. Edgar Montes Servín
Asesor metodológico de la investigación



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

JULIO CÉSAR TORRES VALLADARES
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:

**“TOLERABILIDAD DE TAPENTADOL CONTRA TRAMADOL EN ANALGESIA
POSTOPERATORIA EN 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.

A T E N T A M E N T E

“SE LUMEN PROFERRE”

Aguascalientes, Ags., a 7 de Diciembre de 2018.

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

Resumen

Introducción. Tramadol se utiliza para controlar el dolor postoperatorio moderado a severo; asociado a náusea y vómito en las 24 horas del postoperatorio. Una alternativa es Tapentadol. Estudios recientes indican una tasa de éxito similar a Tramadol, con menor incidencia de eventos adversos

Objetivo. Evaluar y comparar el dolor postoperatorio en dos grupos de pacientes tratados con Tapentadol vía oral contra Tramadol endovenoso, así como evaluar y comparar la incidencia de eventos adversos.

Metodología. Estudio clínico experimental, prospectivo, longitudinal y comparativo. Tomamos pacientes de cirugía maxilofacial bajo anestesia general. Designamos dos grupos: A para Tapentadol y B para Tramadol de forma aleatorizada. Premedicamos con dexametasona 8 mg y ondansetron 4 mg vía endovenosa. Grupo A, Tapentadol 50 mg vía oral 60 minutos previo a la inducción anestésica y al grupo B, Tramadol 1mg/kg posterior a la inducción anestésica. Medicamos ambos grupos con paracetamol 10mg/kg. Evaluamos el dolor postoperatorio con la escala de EVA al salir de quirófano, de la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) y a las 24 horas, así como la náusea y vómito. El uso de otro analgésico, se evaluó a las 24 horas.

Resultados. Incluimos 17 pacientes en el estudio, 7 para el grupo A y 10 para el grupo B, Comparamos entre grupos la medición del EVA post cirugía, post UCPA, así como náusea y vómito, no encontramos diferencias significativas entre los grupos.

Conclusiones. La evidencia clínica del estudio orienta que Tapentadol es equipotente a tramadol, sin diferencias significativas en la presentación de efectos adversos.

Palabras clave: Tolerabilidad, tapentadol, tramadol, náusea, vómito, dolor

Abstract

Introduction. Tramadol is use for moderate to severe postoperative pain. It's associated with nausea and vomiting, mainly within 24 hours of the postoperative period. An alternative is Tapentadol. Recent studies associated a success rate similar to Tramadol, with a lower incidence of adverse events.

Objective. To evaluate and compare postoperative pain in two groups of patients treated with Tapentadol orally against intravenous Tramadol, as well as to evaluate and compare the incidence of adverse events.

Methodology. Experimental, prospective, longitudinal and comparative clinical study, patients were taken, of maxillofacial surgery under general anesthesia. Two groups were designated: A for tapentadol and B for Tramadol in a randomized manner. We premedicated with dexamethasone 8 mg and ondansetron 4 mg intravenously. We administered: Group A, 50 mg of Tapentadol orally 60 minutes prior to anesthetic induction. Group B, Tramadol 1 mg/kg after anesthetic induction. Both groups were medicated with paracetamol 10 mg/kg after induction. Postoperative pain was assessed with the EVA scale when leaving the operating room, Post-Anesthesia Care Unit (PACU) and at 24 hours, as well as the presence of nausea and vomiting. The use of other analgesic was evaluated at 24 hours.

Results. We included 17 patients in the study, 7 patients for group A and 10 for group B. When compared. measurements VAS post surgery, post anesthesia care unit were compared between groups, as well as nausea and vomiting, no significant differences were found.

Conclusions. Clinical evidence from the study indicates that Tapentadol is equipotent to tramadol, with no significant differences in the presentation of adverse effects.

Key words: Tolerability, tapentadol, tramadol, nausea, vomiting, pain

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que estuvieron involucradas a lo largo de este camino, mi familia, amigos, compañeros y profesores.



Índice

Introducción.....	8
Sensibilización e hiperalgesia	9
Modelos clínicos de dolor postoperatorio	10
Generalidades de los opioides	13
Los opioides en la fisiología y neuroquímica del dolor	13
Opioides en el manejo del dolor músculoesquelético	14
Tapentadol	15
Farmacocinética.....	16
Absorción.....	16
Distribución.....	16
Metabolismo y eliminación.....	17
Dosis y presentación.....	17
Interacciones farmacológicas	18
Contraindicaciones	18
Indicaciones.....	18
Efectos adversos	19
Tramadol	19
Farmacología	20
Absorción y distribución	20
Metabolismo y eliminación.....	20
Efectos adversos	21
Tramadol y el Síndrome de Serotonina	21
Indicaciones.....	23
Contraindicaciones	24
Experiencia clínica.....	24
Estudios comparativos de tramadol vs tapentadol	25
Planteamiento del problema.....	29
Justificación.....	30
Hipótesis.....	30
Objetivos	30

Objetivo General	30
Objetivo específicos	31
Métodos	31
Diseño del estudio.....	31
Criterios de inclusión.....	31
Criterios de exclusión.....	32
Criterios de eliminación.....	32
Consideraciones éticas	32
Metodología experimental.....	32
Pacientes con Tapentadol.....	33
Pacientes con Tramadol	33
Análisis estadístico.....	34
Resultados	34
Características generales	34
Análisis bivariado de las características generales y los grupos estudiados	34
Evaluación EVA transanestesico y postoperatorio.....	35
Evaluación de Náusea y Vómito transanestesico y postoperatorio.....	35
Uso de analgésicos transanestesico y postoperatorio	36
Discusión de resultados	41
Conclusiones.....	42
Bibliografía	43

Índice de tablas

Tabla 1. Características generales.....37

Tabla 2. Evaluación EVA transanestesico y postoperatorio.....38

Tabla 3. Evaluación de Náusea y Vómito postoperatorio.....39

Tabla 4. Uso de analgésicos transanestesico y postoperatorio.....40



Introducción

La Sociedad Americana de anestesiólogos, en sus guías de práctica para el manejo del dolor agudo en el entorno preoperatorio, define al dolor agudo como un dolor presente en un paciente después de un procedimiento quirúrgico. 1 La Organización Mundial de la Salud y la Asociación Internacional para el estudio del dolor han reconocido el alivio del dolor como un derecho humano. 2

Más de 230 millones de personas se someten a cirugía cada año, en todo el mundo y el número va en aumento. 3 Las encuestas continúan revelando que el dolor postoperatorio es insuficientemente tratado en el primer mundo, y mucho menos en los países en vías de desarrollo. Una encuesta estadounidense de más de 20 años mostró que solo uno de cada cuatro pacientes tenía un adecuado alivio del dolor postoperatorio. Esto ha llevado a que en la sala de recuperación, se incluya el dolor como un quinto signo vital que necesita ser abordado antes de que los pacientes sean dados de alta. 4

En México, la incidencia y prevalencia es poco conocida. En la literatura internacional, se estima una incidencia de 20-70%, incluyendo los servicios de cirugía de corta estancia. Existe una amplia variedad disponible de analgésicos de diversos tipos, por lo que esta alta incidencia no está justificada y su disminución forma parte de los estándares de calidad asistencial. 5

En 2011, se realizó un estudio para medir la prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía electiva de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, en el cual, se demostró que la prevalencia del dolor agudo postoperatorio de intensidad moderada, severa e insoportable; oscila entre un 47% en la unidad de cuidados postanestésicos hasta un 64% en actividad a las 8:00 a.m. del primer día postoperatorio, lo cual es consistente con resultados de evaluaciones en Estados Unidos de América, Canadá y España.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Asimismo, a su arribo a la unidad de recuperación postanéstesica 47% de los pacientes presentaron dolor entre moderado, severo e insoportable. Esto refleja el hecho de que el papel que juega el anestesiólogo en el control del dolor no se está llevando a cabo. 6

El dolor después de la cirugía es una entidad muy específica; no es ni el resultado de un proceso inflamatorio solo, ni el resultado de una lesión aislada a los nervios. Aunque inflamación y daño tisular se produce, la fisiopatología del dolor postoperatorio es único y las consecuencias específicas. 3

El dolor agudo postoperatorio no se debe considerar simplemente como un síntoma incómodo que desaparece cuando sanan las heridas quirúrgicas. En cambio, el dolor refleja una compleja constelación de efectos en evolución a niveles periféricos, espinales y cerebrales que involucran varios neurotransmisores y moduladores, incluido el sistema inmunitario.7

El adecuado control del dolor agudo posoperatorio constituye una de las piedras angulares para conseguir una rápida recuperación posquirúrgica, lo que en términos clínicos implica una disminución de la morbilidad y, en términos de gestión, una disminución de la estancia intrahospitalaria y, por lo tanto, una reducción sustancial de los costos en salud. 8

Sensibilización e hiperalgesia

Se reconoce que la lesión causa dos cambios en la capacidad de respuesta de el sistema nociceptivo, la sensibilización periférica y la sensibilización central. Juntos, estos cambios en el procesamiento de nociceptivos y no nociceptivos se hipotetiza que la información contribuye al dolor postoperatorio agudo. La sensibilización periférica implica las fibras aferentes primarias y se caracteriza al disminuir el umbral de respuesta, un aumento en la magnitud de la respuesta a estímulos supra-umbral, un aumento en la actividad espontánea y un aumento en el tamaño del campo

receptivo (es decir, el área desde la cual los estímulos pueden evocar potenciales de acción aferentes).

Experimentalmente, se han mostrado nociceptores para sensibilizar a la estimulación térmica. Sensibilización de fibras aferentes periféricas (es decir, nociceptores) a la estimulación mecánica (que se correlaciona con la posquirúrgica hiperalgesia mecánica), sin embargo, ha sido difícil de identificar. Esto hizo que muchos especularan que la sensibilización periférica puede no jugar un papel importante en la hiperalgesia mecánica en el dolor postoperatorio. Entrada nociceptiva, sin embargo, puede mejorar las respuestas de las neuronas de transmisión del dolor en el sistema nervioso central sistema. Este fenómeno se denomina sensibilización central. Un ejemplo de sensibilización central es el aumento de las respuestas al dolor evocado en el cuerno dorsal neuronas por estímulos desde fuera del área de la lesión. La sensibilización periférica conduce a hiperalgesia primaria, definida como una exageración respuestas que provocan dolor en el sitio de la lesión. La sensibilización central conduce a la hiperalgesia secundaria, definida como el aumento de las respuestas al dolor evocadas por estímulos desde fuera del área de la lesión. La mayoría de los estudios indican que secundaria hiperalgesia a estímulos mecánicos (hiperalgesia mecánica secundaria), pero no a los estímulos térmicos, se produce después de la lesión y no es causada por la sensibilización de fibras aferentes primarias en el tejido ileso. Dolor espontáneo en el área inmediatamente alrededor de la incisión y la hiperalgesia mecánica primaria son quizás lo más relevante para el dolor agudo clínico y la mejoría en el resultado en el periodo perioperatorio. 9

[Modelos clínicos de dolor postoperatorio](#)

Después de los procedimientos quirúrgicos que involucran la piel y las estructuras más profundas, se produce dolor en reposo y con estímulos como la presión y el tacto, que generalmente no son dolorosos. Estas respuestas exageradas se pueden medir mediante el uso de presión (por ejemplo, algometría de presión

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

después de la histerectomía y la toracotomía) o el tacto (p. ej., dolor inducido por filamentos de von Frey después de una histerectomía, colectomía y nefrectomía). Además, la sensibilidad en un área no lesionada está presente después de la incisión. Para comprender el dolor incisional y los mecanismos para el dolor causado por las incisiones, Kawamata et al sometieron a los voluntarios a una pequeña incisión en el antebrazo volar, un área frecuentemente utilizada para pruebas sensoriales en humanos. En estos voluntarios, el dolor en reposo disminuyó y desapareció dentro de las 2 horas posteriores a la incisión experimental. Respuesta del dolor a estímulos mecánicos en la incisión (es decir, mecánica primaria hiperalgesia), sin embargo, estuvo presente durante varios días. Kawamata y otros encontró que el área de hiperalgesia (incluida la zona ilesea) causada por la la incisión fue similar a la observada en pacientes postoperatorios. Mediante el examen algunas de las bases fundamentales para el dolor incisional, puede ser posible desarrollar un vínculo entre los modelos animales básicos y el dolor clínico postoperatorio. 9

Se desarrollo y caracterizó un modelo para el dolor postoperatorio en ratas. Una incisión hecha en la porción plantar de las patas traseras de rata persistentes, reducidos los umbrales de retirada a mecánicos estímulos que sugieren hiperalgesia (disminución al umbral de dolor a estímulos supra-umbral). La hiperalgesia primaria, aumento el dolor a estímulos mecánicos y térmicos en el área de la incisión, y la hiperalgesia secundaria, aumento el dolor solo a los estímulos mecanicos adyacentes al área de lesión tisular, están presentes después de una incisión quirúrgica en este modelo⁶ y en varios estudios clínicos Porque la primaria hiperalgesia es causada por la sensibilización de nociceptores aferentes primarios y se produce hiperalgesia secundaria por sensibilización de neuronas centrales, periféricas y la sensibilización central probablemente contribuya al dolor después de una incisión. De acuerdo con esto, Pogatzki et al mostraron que las fibras A-delta y C fueron sensibilizados por una incisión y que la conversión de nociceptores silenciosos insensibles mecánicos a las fibras mecánicamente activas probablemente tengan un papel en el mantenimiento de la hiperalgesia después de

una incisión. Además, registrando potenciales de acción desde las neuronas del asta dorsal muestran que las neuronas de amplio rango dinámico se sensibilizan después de una incisión y mediar el umbral de retirada reducido observado en estudios de comportamiento. En contraste con otras lesiones más persistentes e intensas de los tejidos como la inflamación o lesión nerviosa, la sensibilización de las neuronas del asta dorsal se mantienen al menos inicialmente por excitación de fibras aferentes primarias (sensibilización periférica).

Se investigó el papel del aminoácido receptore excitador (EAA), N-metil-D-aspartato (NMDA) y no NMDA (AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-ácido-5-metil-4-isoxazol-propiónico y kainato), para el desarrollo y mantenimiento del dolor postoperatorio. Los antagonistas del receptor NMDA espinal inhiben comportamientos de dolor exagerados en la mayoría de los modelos de dolor persistente y son críticos para la plasticidad actividad dependiente y sensibilización central. No se encontro efecto en los comportamientos de dolor después de la incisión plantar de acuerdo con estudios clínicos realizados. Sorprendentemente, la administración intratecal de antagonistas del receptor no NMDA bloquearon el dolor relacionado después de la incisión. Estudios clínicos han examinado el efecto de antagonistas del receptor AMPA-kainato en pacientes con dolor persistente; más estudios sobre este grupo de receptores EAA se deben realizar.

Otros medicamentos administrados por vía espinal que producen analgesia en este modelo incluye antagonistas del receptor del canal calcio de tipo L, antagonistas adrenoceptor alfa-2, y agonistas del receptor de adenosina. Porque la sensibilización central puede ser importante para el dolor postoperatorio, muchos han propuesto que el bloqueo de entrada nociva a la médula espinal antes la lesión tisular reducirá el dolor postoperatorio más que bloqueo después de una lesión, analgesia preventiva. La utilidad de la analgesia preventiva ha sido reportada en varios modelos animales de inflamación, irritación química o dolor neuropático pero los resultados de estudios clínicos en el dolor postoperatorio ha sido decepcionante.

En nuestro modelo de comportamientos de dolor inducido por incisión, la administración espinal de morfina, bupivacaína, y antagonistas del receptor de EAA no redujo los comportamientos de dolor más allá la duración esperada del efecto analgésico. Estos datos indican que cuando el efecto temprano de un tratamiento farmacológico disminuye, el dolor de la herida quirúrgica parece capaz de generar comportamientos de dolor equivalente al grupo no tratado. Esto puede explicar por qué los estudios clínicos que usan tratamientos intentan para prevenir el desarrollo de dolor postoperatorio ha arrojado resultados principalmente negativos. La duración del tratamiento, puede tener un rol más relevante, más que el tiempo de inicio. 10

Generalidades de los opioides

Los opioides en la fisiología y neuroquímica del dolor

Denominamos *Opiáceo*, a los productos obtenidos del jugo de la adormidera del opio (*Papaver somniferum*), y a los productos químicamente derivados de la morfina. Sin embargo, se denomina *Opioide*, a cualquier sustancia endógena o exógena con afinidad por el receptor específico que interactúa con el de manera estereoespecífica y desplazable por el fármaco antagonista naloxona.

El sistema opioide está compuesto por péptidos endógenos y receptores opioides. Los opioides actúan sobre los componentes nociceptivos y emocionales o afectivos que conforman la sensación dolorosa. Esta acción se desarrolla sobre receptores celulares específicos localizados a lo largo del sistema nervioso central y periférico. A partir de esta acción, ejercen su efecto analgésico, y potencialmente desencadenan sus efectos adversos.

Los receptores opioides se clasifican dentro de los receptores de ligandos endógenos, siendo los mejor caracterizados: μ (MOR en la nomenclatura molecular, o bien OP-3 (μ) según la nomenclatura de la Unión Internacional de

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Farmacología, kappa (KOR, OP-2 (κ), y delta (DOR, OP-1 (δ)). A nivel periférico, los opioides bloquean la formación del estímulo doloroso, y modulan la sensación dolorosa a nivel de las astas posteriores de la medula espinal; mientras que a nivel central elevan el umbral del dolor y modifican las respuestas orgánicas que este origina. El efecto analgésico es más intenso para los agonistas μ , porque este receptor es el más numeroso. No existen agonistas δ , para su administración clínica. Los κ presentan un techo analgésico bajo y efectos indeseables, que los descartan.

11,12

Tradicionalmente los opioides se introducen siguiendo la escalera analgésica de la OMS, en un segundo nivel, después del empleo de analgésicos y/o antiinflamatorios, empezando con los llamados opioides débiles. De tal manera que comenzando por los peldaños inferiores, se pasa a un escalón superior cuando el dolor no se controla. Sin embargo, el esquema del ascensor terapéutico, posiciona a los opioides desde el inicio del tratamiento del dolor, respondiendo a la intensidad del dolor con un analgésico de potencia adecuada, considerando que el opioide puede asociarse a los analgésicos no opioides no antiinflamatorios, a los antiinflamatorios, o también como monoterapia, en función de la intolerancia, contraindicación o fracaso de los primeros, como una opción terapéutica preferente.

13

Opioides en el manejo del dolor músculoesquelético

La analgesia con opioides sigue siendo el fármaco primario de intervención para controlar el dolor postoperatorio y dolor de cáncer. El uso creciente de opioides en el dolor crónico no maligno se ha vuelto más problemático. El tratamiento con opioides es complicado por los riesgos planteado por efectos adversos, especialmente trastornos cognitivos, depresión respiratoria, pero también el riesgo de tolerancia, el abuso de opioides y las interacciones entre las drogas y las enfermedades. Si un opioide causa efectos adversos graves o no proporciona

analgesia, uno de los procedimientos comunes es disminuir la dosis, disminuir el opioide y reemplazarlo con otro opioide. 14

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 15. 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. 16

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 16,17. Se ha observado una débil acción inhibitoria de la recaptura de serotonina en estudios in vitro, sin embargo, no contribuye a los efectos analgésicos 18. La combinación de agonistas del receptor Mu con inhibidores de la recaptación de noradrenalina o junto con agonistas del adrenorreceptor -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. 18

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 oxicodona o la morfina 17 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. 16,17

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. 18

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. 16

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. 16

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 glucorónidos; tapentadol-O-glucorónido es el principal metabolito, no tiene actividad sobre los receptores opioides, los sistemas de recaptación en sinaptosomas ni otros sitios de unión 18. También es metabolizado a N-desmetil tapentadol por la CYP2C9 y CYP2C19 y a hidrocytl 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 17. 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. 17

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 4-6 horas. Está disponible en formulaciones de liberación inmediata y de liberación retardada. Su presentación intravenosa no está aprobada actualmente. 20

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. 20

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 19. 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. 16

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. 16

Indicaciones.

Dolor agudo moderado a severo

Dolor crónico

Dolor neuropático 16

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. 20

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. 21

Tramadol

El Tramadol es un opioide atípico 22, 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. 23

El Tramadol es un analgésico de acción dual, utilizado en el tratamiento de una gran variedad de síndromes dolorosos 24. 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.

25

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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. 25

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% 23. 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 24. 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 24. El riñón es responsable del 90% de la excreción y el 10% por heces fecales del Tramadol y sus metabolitos.

23,24 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. 24

Debido a su metabolismo hepático y aclaramiento renal, alteraciones en estos sistemas va a requerir modificaciones en las dosis. 24

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 causó 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. 26

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.

Es consecuencia de una sobre-activación central y periférica de los receptores de serotonina, especialmente de 5-HT_{1A} y 5HT_{2A}. La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es derivada de la descarboxilación y la hidroxilación de triptófano. 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-HT1A y 5-HT2A. 24.27

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, tremor, 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.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

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 benzodiazepinas 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. 24

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. 22, 23

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. 22

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. 26

Contraindicaciones

Debe evitarse en pacientes con trauma craneal o historia de adicción. Debe evitarse en pacientes que consumen IMAO's. 28

Experiencia clínica

El tramadol se ha convertido en un analgésico opioide débil que utiliza un agonista del receptor opioide, además, inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina. El acetaminofén añadido al tramadol también se prescribe comúnmente para mejorar la eficacia de la analgesia central. La mezcla es única en su acción sobre el sistema nervioso central (SNC), pero solo es efectiva en casos sin reacción inflamatoria periférica, en la que son preferibles los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Sin embargo, el tramadol tiene un potencial de abuso significativo, un mayor riesgo de convulsiones del síndrome serotoninérgico en la administración crónica, y frecuentemente causa mareo, náusea y somnolencia. 29

Respecto al tapentadol; se han realizado estudios para demostrar su eficacia y seguridad para el manejo del dolor agudo. En un ensayo de fase III: Daniels SE y su colega, realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia y seguridad de dosis múltiples de tapentadol IR (50 o 75 o 100 mg), oxicodona HCl IR (10 mg) y placebo en pacientes de bunionectomía postoperatoria. 603 pacientes fueron aleatorizados para recibir tapentadol IR 50 o 75 o 100 mg, oxicodona HCl IR 10 mg o placebo por vía oral cada 4 a 6 horas durante un período de 72 horas después de la bunionectomía. Se observó una reducción en la intensidad del dolor del 50% o más en 30% del grupo placebo, 56.7% a 70.3% de los pacientes asignados a tapentadol y en 72.8% de los pacientes que recibieron oxicodona ($p < 0.001$ versus placebo). El porcentaje de pacientes que usaron medicación de rescate fue del 49% en el grupo de placebo, del 10% al 19% en los grupos de tapentadol y del 9% en el grupo de oxicodona. Los pacientes que recibieron tapentadol también obtuvieron alivio del dolor más rápidamente que aquellos que

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

recibieron placebo ($P < 0.005$). La incidencia de efectos adversos informados fue del 70% con tapentadol 50 mg; 75% con tapentadol 75 mg; 85% con tapentadol 100 mg; 87% con oxicodona IR 15 mg; y 41% con placebo. La incidencia de efectos gastrointestinales fue menor con el tapentadol en comparación con la oxicodona. Se concluyó que las dosis múltiples de tapentadol redujeron significativamente el dolor agudo posquirúrgico en comparación con el placebo. Además, la eficacia de tapentadol 100mg es comparable y la tolerabilidad gastrointestinal potencialmente superior a la de la oxicodona IR 15. 30

Estudios comparativos de tramadol vs tapentadol

En 60 pacientes de CABG (cirugía de revascularización coronaria) divididos al azar e igualmente en dos grupos. El TTE grupal (Tab. Tapentadol: epidural torácico, $n = 30$) recibió tableta oral Tapentadol a través de un tubo NG (nasogástrico) en el momento del traslado del paciente a la sala postoperatoria junto con Tramadol mediante un catéter epidural torácico. En el Grupo TPD (Tramadol-Paracetamol - Dlofenaco, $n = 30$) recibieron Tramadol IV, Paracetamol IV en el momento del cambio de paciente. Si el puntaje de dolor es demasiado alto (> 4), entonces se administró analgesia adicional con diclofenaco solo si el perfil renal y hepático preoperatorios eran normales. Los pacientes fueron monitoreados por la duración de la analgesia de rescate, total no. de dosis de analgésicos en las primeras 72 horas, consumo total de analgésicos y respuesta a fisioterapia. Resultados: la duración de la necesidad de analgesia de rescate fue significativamente mayor en el grupo TTE ($p < 0,05$) mientras que el total no. de las dosis de rescate fueron significativamente más en el grupo TPD ($p < 0.001$). También observamos que los pacientes del grupo TTE se recuperaron más temprano, la respuesta a la fisioterapia torácica fue significativamente mejor y, por lo su estancia en UCI se redujo ($p < 0,05$).

31

En un estudio, se usaron metanálisis basados en modelos para caracterizar la dinámica del tiempo de intensidad del dolor y evaluar las proporciones de los eventos adversos más frecuentes (estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, y somnolencia) y abandonos (debido a eventos adversos, así como debido a la falta de eficacia) en cada grupo de tratamiento. Usando estos modelos, los tratamientos de investigación se compararon sobre la base de los resultados de simulación de Monte Carlo. Se extrajeron los datos de 45 estudios de Fase II y Fase III que representan un total de 81 tratamientos, es decir, aproximadamente 13,000 pacientes. El modelo de intensidad del dolor muestra que, después de ajustar las diferencias en la intensidad del dolor inicial y los efectos del placebo, el tramadol 300 mg una vez al día (qd) fue ligeramente más eficaz para reducir el dolor que el tapentadol 100-250 mg dos veces al día (oferta), con 46 % de cambio desde la línea base para la primera versus 36% para la segunda. Desde el punto de vista de tolerabilidad, ambos fármacos mostraron, como se esperaba, un mayor riesgo de eventos adversos en comparación con el placebo. Sin embargo, el tapentadol se asoció con riesgos levemente más bajos de estreñimiento y náuseas. 32

Sesenta adultos sometidos a cirugía cardíaca se dividieron en 2 grupos de 30 cada uno por asignación aleatoria computarizada (Grupo X = tapentadol 50 mg orales y Grupo Y = tramadol 100 mg orales). A los pacientes se les administró ya sea el fármaco X o el fármaco Y después de la extubación en este estudio simple ciego.. Todos los pacientes recibieron paracetamol via oral; ya sea se haya administrado la droga X o Y. La puntuación del dolor se observó en una escala analógica visual antes de cada dosis de fármaco, 3 h más tarde y al toser. La frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la presión arterial se registraron antes de la dosis del medicamento y 3 h más tarde. Se registraron las náuseas o vómitos posoperatorios (PONV), la temperatura y las lecturas modificadas de la escala de coma de Glasgow. Las lecturas anteriores se obtuvieron para 6 dosis (hasta 48 h después de la extubación). Los pacientes del grupo Tapentadol tuvieron una analgesia significativamente mejor 3 h después del medicamento y "al toser" que el grupo tramadol. La diferencia en sus efectos sobre los niveles de creatinina en sangre, la

temperatura, la hemodinámica, la saturación de oxígeno y la frecuencia respiratoria no fueron clínicamente significativas. Tapentadol produjo una somnolencia menor y vómitos menores que el tramadol. 33

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que analiza los datos nacionales de casos de Tapentadol (TAP) o tramadol (TRA) de medicamentos únicos informados desde junio de 2009 hasta diciembre de 2011. Resultados de casos, dicotomizados como severos versus leves; efectos clínicos; y el uso de naloxona se compararon. Hubo 217 casos TAP y 8566 TRA. Los resultados significativamente más graves se asociaron con exposiciones TAP para una comparación de todas las edades (riesgo relativo [RR] = 1.24, IC 95% = 1.04-1.48), y para el grupo de edad <6 años de edad (RR = 5.76; 95 % CI = 2.20-15.11). Los pacientes con exposiciones TAP tuvieron un riesgo significativamente mayor de depresión respiratoria (RR = 5.56, IC 95% = 3.50-8.81), coma (RR = 4.16, IC 95% = 2.33-7.42), somnolencia / letargo (RR = 1.38; 95% IC = 1,15-1,66), dificultad para hablar (RR = 3,51; IC del 95% = 1,98 a 6,23), alucinación / delirio (RR = 7,25; IC del 95% = 3,61 a 14,57), confusión (RR = 2,54; IC del 95% = 1.56-4.13) y el uso de naloxona (RR = 3.80; IC del 95% = 2.96-4.88). Las exposiciones TRA tuvieron un riesgo significativamente mayor de convulsiones (RR = 7.94, IC 95% = 2.99-20.91) y vómitos (RR = 1.96, IC 95% = 1.07-3.60). 34

Se realizó un estudio en cien pacientes que visitaron el Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial del Instituto Subbiah de Ciencias Odontológicas para la extracción de terceros molares mandibulares impactados para comparar la eficacia analgésica del tramadol y tapentadol en pacientes sometidos a extracción quirúrgica de molares mandibulares impactados. Los pacientes fueron divididos en dos grupos iguales, grupo A y grupo B. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en cualquiera de los grupos de tratamiento con un código asignado. Los pacientes del grupo A recibieron 50 mg de tramadol y los pacientes del grupo B recibieron 50 mg de tapentadol por vía oral inmediatamente después de la cirugía y 12 horas después

de la cirugía. La puntuación VAS del grupo A fue 6.22 ± 0.65 y el grupo B fue 5.92 ± 0.97 al final de 2 horas. La puntuación VAS del grupo A fue 6.18 ± 1.08 y el grupo B fue 5.76 ± 1.25 al final de 8 horas. La puntuación VAS del grupo A fue 6.36 ± 0.96 y el grupo B fue 6.46 ± 1.2 al final de 12 horas. La puntuación VAS del grupo A fue 6.2 ± 1.2 y el grupo B fue 6.2 ± 1.47 al final de 24 horas. Los puntajes VAS, estadísticamente se encontraron significativos entre dos grupos. Todos los pacientes tenían dolor moderado al cabo de 2 horas, el 92% del grupo A y el 96% de los pacientes del grupo B tenían dolor moderado al final de las 8 horas. Se observó dolor leve en la mayoría de los pacientes alrededor de las 24 horas según la escala de dolor categórica. 35

Comparamos la eficacia y seguridad de tramadol versus tapentadol en episodios agudos de dolor de rodilla osteoartítico en 100 pacientes, 50 en cada grupo. El grupo A recibió tramadol 50 mg dos veces al día durante un período de 1 semana, y el grupo B recibió comprimido tapentadol 50 mg dos veces al día durante un período de 1 semana. El dolor y la función se evaluaron mediante la escala de calificación numérica del dolor (NPRS) y el cuestionario Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) y se calificaron durante la visita inicial antes del inicio del tratamiento. La eficacia de los medicamentos se evaluó al final de la primera semana de seguimiento mediante la repetición del cuestionario NPRS y WOMAC. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de WOMAC entre los dos grupos: Tramadol y tapentadol. Sin embargo, el tapentadol proporcionó un alivio del dolor estadísticamente significativo en comparación con el tramadol medido por el NPRS. Ambos grupos toleraron bien las drogas. No hubo incidencia de efectos adversos. 36

Se realizó un estudio con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del manejo del dolor agudo postoperatorio de la artroscopia de hombro con tapentadol de liberación retardada frente a tramadol de liberación retardada. Se demostró que el tapentadol de liberación retardada es más eficaz y tiene menor incidencia de

efectos secundarios que el tramadol en el control de dolor agudo postoperatorio en la artroscopia de hombro. 37

Un estudio realizado en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en pacientes sometidos en su mayoría a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general balanceada, donde se compararon dos grupos de pacientes para evaluar y comparar el dolor post operatorio; fueron tratados con tramadol via endovenosa contra tapentadol via oral. Incluyó una cohorte de 22 pacientes y se evaluó el dolor a través de la escala de EVA al salir del quirófano, a su egreso de la unidad de cuidados post anestésicos y a las 24 horas, asimismo, se evaluó la presencia de náusea y vómito. Los resultados obtenidos; el tapentadol fue superior al tramadol en el manejo del dolor postoperatorio, sin embargo, contrario a lo que reporta la bibliografía, con el tramadol hubo menor incidencia de efectos adversos. 38

Planteamiento del problema

Actualmente, contamos con varias alternativas terapéuticas para tratar el dolor agudo, incluyendo a los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y los opioides. Sin embargo, los primeros tienen un efecto techo terapéutico, únicamente son útiles en el dolor leve a moderado y se asocian a múltiples efectos adversos graves a nivel gastrointestinal y renal. La analgesia postoperatoria multimodal es la más empleada actualmente y comprende la combinación de varias técnicas y analgésicos, como por ejemplo; la utilización de AINE y técnicas de analgesia regional (bloqueos nerviosos periféricos y de plexos). Sin embargo, la anestesia regional no se puede emplear en algunas cirugías en particular, debido al entrenamiento y equipamiento necesario para su abordaje; en caso concreto, cirugías maxilofaciales.

El tramadol, es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo; sin embargo, su administración, se asocia a una incidencia elevada de efectos adversos como son la náusea y el vómito.

El tapentadol, un opioide de acción dual, es utilizado principalmente como tratamiento en dolor crónico; sin embargo, estudios recientes lo han empleado en el manejo del dolor postoperatorio con una tasa de éxito superior al tramadol; reportando una menor incidencia de eventos adversos, así como una mejor calidad en la analgesia usando la vía oral como vía de administración con mejor tolerabilidad gastrointestinal.

Justificación

En la actualidad, aún se reporta una alta incidencia de dolor postoperatorio en las primeras 24 horas tras el evento quirúrgico que va de moderado a severo. El uso de opioides para el manejo del dolor, se ha relacionado con la aparición de eventos adversos como son la náusea y el vómito; de tal forma, el presente trabajo pretende demostrar que con dosis menores de tapentadol, se puede obtener la misma calidad analgesica con una menor incidencia de náusea y vómito.

Hipótesis

El tapentadol administrado por vía oral es equipotente al tramadol intravenoso para el manejo del dolor postoperatorio, provocando menores eventos adversos específicamente en las primeras 24 horas del postoperatorio.

Objetivos

Objetivo General

Evaluar y comparar el dolor post operatorio y la tolerabilidad 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.

Métodos

Diseño del estudio.

Se realizará un ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, experimental en pacientes programados para procedimientos de cirugía maxilofacial. A quienes se les administre anestesia general en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Enero a diciembre de 2018.

Los pacientes fueron captados en la programación diaria de cirugía.

Pacientes

Criterios de inclusión

Se incluyeron aquellos pacientes que entendieron y firmaron el consentimiento informado.

ASA I y II

Cirugía electiva

Edad ≥ 18 años.

Que sean sometidos a Anestesia General Balanceada, en cirugía maxilofacial

Criterios de exclusión

Pacientes de urgencia

Historia de intolerancia a opioides Alergia a tramadol, tapentadol, metamizol y/o ondansetrón.

Historia de abuso de opioides

Paciente portador de sonda nasogástrica

Contraindicación para el uso de dexametasona.

Cirugía ambulatoria.

Criterios de eliminación

Retiro del consentimiento informado

Paciente que, por algún motivo, no pueda ser extubado en el post operatorio inmediato o que requiera pasar a Terapia Intensiva.

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 17 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, ondansetrón 4 mg IV y se administró metamizol a 10mg/kg, posterior a la inducción anestésica.

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

Pacientes con Tapentadol

Los pacientes que fueron medicados con Tapentadol de liberación inmediata, se les administró una tableta de 50 mg, 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 8 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 100 mg, 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 8 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.

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 χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se consideró un valor significativo de P cuando éste sea ≤ 0.05 . Se utilizó el programa de análisis estadístico SPSS (V. 20.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

Resultados

Características generales

Se incluyeron un total de 17 pacientes. La media de edad de los pacientes fue de 23 años (± 4.9 años), más del 75% eran hombres y la media del peso de los pacientes fue de 70.4 Kg (± 8.5 Kg) y la de la talla fue de 1.6 m (± 0.1 m). Se calculó el IMC de los pacientes y 52.9% (9 pacientes) de la población general de estudio presentaba un grado de sobrepeso. La cirugía más comúnmente realizada fue RAFI mandibular en el 52.9% de los casos (Tabla 1).

Análisis bivariado de las características generales y los grupos estudiados

Se aleatorizaron a los pacientes en dos grupos: Grupo A (n=7) y se les administró Tapentadol y el grupo B (n=10) “grupo control” se les administró Tradol, durante el procedimiento quirúrgico ambos grupos se sometieron a anestesia general

balanceada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos contrastados de acuerdo a la edad, el sexo, peso, talla, IMC y el tipo de cirugía al que fueron sometidos (Tabla 1)

Evaluación EVA transanestesico y postoperatorio

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 2). Ninguno de los pacientes de ambos grupos presentó dolor postoperatorio (EVA Cx). A la evaluación post UCPA el 30% de los pacientes con Tradol presentó dolor leve comparado con el 42.6% del grupo de Tapentadol que también presento dolor leve. A la 24 hrs postoperatorio el grupo al que se le administró Tradol el 10% no presentó dolor el 30% presentó dolor leve y el 60% dolor moderado. Por el contrario el grupo que se le administró Tapentadol solo el 14.3% no presentó dolor y el 14.3% tuvo dolor leve, sin embargo el 71.5% de los pacientes presentó dolor moderado (3-5 EVA) (Tabla 2).

Evaluación de Náusea y Vómito transanestesico y postoperatorio

Al evaluar la náusea en los grupos, se observó que los pacientes del grupo A (Tapentadol) presentaron menos casos comparados con el grupo B (Tradol) post cirugía y post UCPA, menos a las 24 horas. Los únicos dos casos de vómito post UCPA fueron en ambos grupos y un solo caso a las 24 horas postoperatorio de Tapentadol. Sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos contrastados con el desarrollo de nauseas o vómito en las distintas mediciones (Tabla 3).

Uso de analgésicos transanestésico y postoperatorio

Todos los pacientes presentaron tolerancia a la vía oral a las 24 horas. Solo el 23.5%, 4 de los 17 pacientes incluidos en el estudio requirieron el uso de analgésicos complementarios a las 24 horas (2 del grupo A y 2 del grupo B) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos contrastados con el uso de analgésicos complementarios (Tabla 4).



Tabla 1. Características generales.				
Características	Total	Tapentadol	Tradol	P
	% (n/17)	% (n/N)	% (n/N)	
Sexo				
Masculino	76.5 (13/17)	85.7 (6/7)	70 (7/10)	0.452
Femenino	23.5 (4/17)	14.3 (1/7)	30 (3/10)	
Edad				
Media ± D.E	23 ± 4.9	24.5 ± 5.5	22 ± 4.4	0.305
Mediana (rango)	21 (18-35)	23 (18-35)	20 (18-31)	0.220
Peso (Kg)				
Media ± D.E	70.4 ± 8.5	70.2 ± 7.3	70.5 ± 9.6	0.961
Mediana (Rango)	71 (56-84)	71 (57-78)	72.5 (56-84)	0.883
Talla (m)				
Media ± D.E	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.873
Mediana (Rango)	1.6 (1.5-1.7)	1.7 (1.5-1.7)	1.6 (1.5-1.7)	0.999
IMC				
Normal	47.1 (8/17)	28.6 (2/7)	60 (6/10)	0.201
Sobrepeso	52.9 (9/17)	71.4 (5/7)	40 (4/10)	
Cirugía				
RAFI mandibular	52.9 (9/17)	42.9 (3/7)	60 (6/10)	0.408
RAFI órbita	17.6 (3/17)	28.6 (2/7)	10 (1/10)	
RAFI maxilar superior	23.5 (4/17)	14.3 (1/7)	30 (3/10)	
Otras	5.9 (1/17)	14.3 (1/17)	0 (0/10)	

Tabla 2. Evaluación EVA transanestesico y postoperatorio

Características	Total	Tapentadol	Tradol	P
	% (n/17)	% (n/N)	% (n/N)	
EVA Cx				
0	100 (17/17)	100 (7/7)	100 (10/10)	NA
EVA UCPA				
0	64.7 (11/17)	57.1 (4/7)	70 (7/10)	0.862
1	23.5 (4/17)	28.6 (2/7)	20 (2/10)	
2	11.8 (2/17)	14.3 (1/7)	10 (1/10)	
EVA 24 hrs				
0	11.8 (2/17)	14.3 (1/7)	10 (1/10)	0.795
1	5.9 (1/17)	0 (0/7)	10 (1/10)	
2	17.6 (3/17)	14.3 (1/7)	20 (2/10)	
3	47.1 (8/17)	42.9 (3/7)	50 (5/10)	
4	11.8 (2/17)	14.3 (1/7)	10 (1/10)	
5	5.9 (1/17)	14.3 (1/7)	0 (0/10)	

Tabla 3. Evaluación de Náusea y Vómito postoperatorio				
Características	Total	Tapentadol	Tradol	P
	% (n/17)	% (n/N)	% (n/N)	
Náusea Cx				
Negativo	100 (17/17)	100 (7/7)	100 (10/10)	NA
Positivo	0 (0/17)	0 (0/7)	(0/10)	
Náusea UCPA				
Negativo	82.4 (14/17)	85.7 (6/7)	80 (8/10)	0.761
Positivo	17.6 (3/17)	14.3 (1/7)	20 (2/10)	
Náusea 12 hrs				
Negativo	94.1 (16/17)	85.7 (6/7)	100 (10/10)	0.218
Positivo	5.9 (1/17)	14.3 (1/7)	0 (0/10)	
Vómito Cx				
Negativo	100 (17/17)	100 (7/7)	100 (10/10)	NA
Positivo	0 (0/17)	0 (0/7)	(0/10)	
Vómito UCPA				
Negativo	88.2 (15/17)	85.7 (6/7)	90 (9/10)	0.787
Positivo	11.8 (2/17)	14.3 (1/7)	10 (1/10)	
Vómito 12 hrs				
Negativo	94.1 (16/17)	85.7(6/7)	100 (10/10)	0.218
Positivo	5.9 (1/17)	14.3 (1/7)	0 (0/10)	
Tolerancia VO				
Negativo	0 (0/17)	0 (0/7)	(0/10)	NA
Positivo	100 (17/17)	100 (7/7)	100 (10/10)	

Tabla 4. Uso de analgésicos transanestesico y postoperatorio				
Características	Total	Tapentadol	Tradol	P
	% (n/17)	% (n/N)	% (n/N)	
Analgésicos complementarios				
Negativo	76.5 (13/17)	71.4 (5/7)	80 (8/10)	0.682
Positivo	23.5 (4/17)	28.6 (2/7)	20 (2/10)	
Analgésico UCPA				
Negativo	100 (17/17)	100 (7/7)	100 (10/10)	NA
Positivo	0 (0/17)	0 (0/7)	(0/10)	
Analgésico 24 horas				
Negativo	76.5 (13/17)	71.4 (5/7)	80 (8/10)	0.682
Positivo	23.5 (4/17)	28.6 (2/7)	20 (2/10)	

Discusión de resultados

Con base a la literatura internacional y a un estudio previo hecho en el Centenario hospital Miguel Hidalgo, se reprodujo éste trabajo. Las dosis de los medicamentos empleados, se extrajeron de trabajos anteriores en donde reportaron dosis equipitentes de tapentadol 50 mg contra tramadol 1 mg/kg.

Decidimos aplicar el estudio en pacientes de cirugía maxilofacial, ya que es una población en la cual, no se practica la analgesia pos operatoria multimodal, puesto que no se realizan bloqueos de nervios con anestésico local. De tal forma, en éstos pacientes, nos limitamos al uso de AINES y opioides débiles para el control del dolor. Encontramos solo un artículo que habla del manejo del dolor en pacientes de cirugía maxilofacial donde compararon la eficacia analgésica de tramadol 50 mg vía oral contra tapentadol 50 mg vía oral en pacientes sometidos a cirugías del tercer molar, en el cual, en los grupos comparados tuvieron resultados equipotentes, con mayor incidencia de efectos adversos en el grupo de tramadol. Los resultados del análisis estadístico sugirieron que tramadol y tapentadol son efectivos en el manejo del dolor postoperatorio y que ninguno de los fármacos mencionados anteriormente fue superior a otro. Los casos de náusea y vómito que ocurrieron, pudieran ir en ralción al genero. Esta descrito que el genero femenino hay rpedisposición a la presentación de náusea y vomito.

Se trató de brindar una opción analgesica equipotente con menores efectos adversos como náusea y vómito; ademas, disminuir el empleo de más medicamentos analgésicos y por ende, efectos adversos asociados a los mismos. Tenemos la limitante de contar con un tamaño de muestra reducido.

Conclusiones

Debido al tamaño de muestra reducido, no podemos tener resultados estadísticamente significativos, sin embargo, con los datos recabados nos arrojan lo siguiente:

Cuando se compararon entre grupos las diferentes mediciones de EVA post cirugía, post UCPA y a las 24 hrs no se encontraron diferencias significativas.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos contrastados con el desarrollo de náuseas o vómito en las distintas mediciones.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos contrastados con el uso de analgésicos complementarios.

Ninguno de los dos fármacos interfirió en el inicio de la vía oral.

Bibliografía

1. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Acute Pain Management (2004) Practice guidelines for acute pain management in the preoperative setting: an updated report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anaesthesiology* 100(6): 1573-1581.
2. Brennan F, Carr DB, Cousins M (2007) Pain management: a fundamental human right. *Anesth Analg* 105(1): 205-221.
3. Pogatzki-Zahn, E. M., Segelcke, D., & Schug, S. A. (2017). Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Reports*, 2(2), e588.
4. Wels, D. (2012). Management of postoperative pain. *South African Family Practice*, 54(3), S25-S28.
5. Calderón-Estrada, M., Pichardo-Cuevas, M., Suárez-Muñiz, M. P. B., Ramírez-Montiel, M. L., & Contreras-Carreto, N. A. (2012). Calidad de atención del dolor postoperatorio en cirugía ginecológica. *Rev Invest Med Sur Mex*, 19, 144-8.
6. Sada Ovalle, T., Delgado Hernández, E., & Castellanos Olivares, A. (2011). Prevalencia del dolor postoperatorio en cirugía electiva de pacientes del hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 18(2), 91-97.
7. Miller, K. (2009). Expanding our horizons. *Community College Journal*, 79(5), 6.
8. Calderón-Estrada, M., Pichardo-Cuevas, M., Suárez-Muñiz, M. P. B., Ramírez-Montiel, M. L., & Contreras-Carreto, N. A. (2012). Calidad de atención del dolor postoperatorio en cirugía ginecológica. *Rev Invest Med Sur Mex*, 19, 144-8.
9. Brennan, T. J., Zahn, P. K., & Pogatzki-Zahn, E. M. (2005). Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiology Clinics of North America*, 23(1), 1-20.

10. Zahn, P. K., Pogatzki, E. M., & Brennan, T. J. (2002). Mechanisms for pain caused by incisions. *Regional anesthesia and pain medicine*, 27(5), 514-516.
11. Florez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Tratamiento del Dolor. Teoría y Práctica. Edit. Aliaga L, Banos JE, Barutell C., Molet J., Rodríguez de la Serna A. Publicaciones Penmayer 2002. 2a ed. Pag. 85-111. 12.
12. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226.
13. Rico MA. La Escalera Analgésica de la OMS Cumplió 20 Años: Historia y Desafíos. *RID* 2007; 2:10-15.
14. Miculescu, A. (2016). The switch from buprenorphine to tapentadol: is it worth?. *Romanian journal of anaesthesia and intensive care*, 23(2), 133.
15. Mercier, F., Claret, L., Prins, K., & Bruno, R. (2014). A Model Based Meta-analysis to Compare Efficacy and Tolerability of Tramadol and Tapentadol for the Treatment of Chronic Non-Malignant Pain. *Pain and Therapy*, 3, 31-44.
16. Singh, D. R., Nag, K., Shetti, A., & Krishnaveni, N. (2013). Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 7, 322-326.
17. 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.
18. Leotau, M. R. (2011). Tapentadol, una nueva opción terapéutica. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 375-385.
19. 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.
20. 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 Physician Journal, 16, E237-E246.
21. Jeong, I. D., Camilleri, M., Iturrino, J., Bolding, 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.
22. 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.
23. 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.
24. Beakley, B. D., Kaye, A., & Kaye, A. (2015). Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician Journal*, 18, 395-400.
25. 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.
26. Hernández-Palacios, J. C., Moyao, D., & Ramírez, J. (2007). Efectividad y efectos secundarios del tramadol y la nalbupina en infusión para analgesia postoperatoria. *Anestesia en pediatría. Revista Mexicana de Anestesiología*, 30, 329-334.
27. 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.
28. 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.
29. Chang, E. J., Choi, E. J., & Kim, K. H. (2016). Tapentadol: Can It Kill Two

Birds with One Stone without Breaking Windows?. *The Korean journal of pain*, 29(3), 153-157.

30. Kumar S., Rani S., Chander R., Siwach, & Verma P.. (2013). Tapentadol IR (Immediate Release); A Novel Analgesic for Acute Pain. *Journal of Pharmaceutical Research & Clinical Practice*, 3, 8-12.
31. Shah, H. A., Jaishree, S. B., & Bhavsar, M. (2017). A comparative study of oral tapentadol with thoracic epidural analgesia versus intravenous tramadol and paracetamol combination for postoperative analgesia in off pump CABG. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, 2(6), 723-727.
32. 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(3), 352.
33. Mercier, F., Claret, L., Prins, K., & Bruno, R. (2014). A model-based meta-analysis to compare efficacy and tolerability of tramadol and tapentadol for the treatment of chronic non-malignant pain. *Pain and therapy*, 3(1), 31-44.
34. Tsutaoka, B. T., Ho, R. Y., Fung, S. M., & Kearney, T. E. (2015). Comparative toxicity of tapentadol and tramadol utilizing data reported to the national poison data system. *Annals of pharmacotherapy*, 49(12), 1311-1316.
35. Quadri, A., Quadri, S., & Khan, T. A. (2016). Comparison of Analgesic Efficacy of Tramadol and Tapentadol in Impacted Mandibular Third Molar Surgery: A Randomized, Double Blind Clinical Study.
36. Soundharya M., Sudar C., Surendher R. & Manimekalai k. (2016). Comparison of the efficacy and safety of tramadol versus tapentadol in acute osteoarthritic knee pain: a randomized, controlled trial. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 9, 1-4.
37. Ilordo G., López J., Delgado C., González S., Barreiro F. & Rial A.. (2017). Eficacia y seguridad del tapentadol frente a tramadol en analgesia postoperatoria de la artroscopia de hombro. *Cirugía mayor ambulatoria*, 22, 144-150.

38. Salazar E., Olvera J., Martínez M., Montes E., (2016) Comparación del efecto de tapentadol contra tramadol en analgesia postoperatoria en pacientes sometidos a anestesia general balanceada en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo (tesis de posgrado). Universidad Autónoma de Aguascalientes, Aguascalientes

