

**INFORME TECNICO Nº 16 – 2009****Tramadol 100mg /2ml inyectable x 2 ml.****1. ANÁLISIS****1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD**

Alternativas del PNME ¹	Morfina 10mg x 1 ml inyectable Morfina 20mg x 1 ml inyectable Petidina 50mg/ml x 2ml inyectable
ATC/DCI: ²	N02AX02/Tramadol
DDD: ²	0.3g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Setiembre 2009
Condición(es) clínicas evaluadas:	Analgesia postoperatoria

1.2 INTRODUCCIÓN

- La definición de dolor postoperatorio (DP) resulta complicada debido a la gran cantidad de factores que participan en su producción. Se podría considerar como un dolor de carácter agudo secundario a una agresión directa o indirecta que se produce durante el acto quirúrgico, de modo que incluiríamos no sólo el dolor debido a la técnica quirúrgica, sino también el originado por la técnica anestésica, las posturas inadecuadas, contracturas musculares, distensión vesical o intestinal, entre otras.⁴
- La *International Association for the Study of Pain* define el dolor como “experiencia sensorial y emocional no placentera, relacionada con daño potencial o real del tejido, o descrita en términos de tal daño. El dolor siempre es subjetivo”.⁵
- Existen dos mecanismos implicados en la producción del dolor postoperatorio, el primero por una lesión directa sobre las fibras nerviosas de las diferentes estructuras afectadas por la técnica quirúrgica, y la segunda, por la liberación de sustancias mediadoras de la inflamación y el dolor capaces de activar y/o sensibilizar los nociceptores.⁴

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales. 15 th edición (Marzo 2007)

⁴ Reyes A. Dolor postoperatorio: analgesia multimodal. *Patología del Aparato Locomotor*, 2004;2(3):176-188

⁵ The International Association for the Study of Pain (IASP) working together for pain relief. <http://www.iasp.pain.org/>



- Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de dos tipos principalmente, los mecanorreceptores Ad (mielínicos) y los receptores C polimodales (amielínicos). Ambos tienen un umbral alto de activación. La sensación de dolor se produce por la estimulación directa de éstas terminaciones nerviosas, pero también por la inflamación producida por el procedimiento quirúrgico producirá una sensibilización periférica que aumenta la sensibilidad de estos nociceptores. En este fenómeno de sensibilización periférica participan diversas sustancias como las prostaglandinas, potasio, bradisininas, sustancia P, péptido asociado al gen de la calcitonina e histamina.⁴
- Estas sustancias aumentan la sensibilidad del nociceptor al aumentar la permeabilidad de canales iónicos por acción de segundos mensajeros que tienen capacidad para producir fenómenos de transcripción de genes, dando lugar a la expresión de nuevas proteínas o inducción de nuevas enzimas que afectan a las propiedades del nociceptor y a su habilidad para transmitir la señal dolorosa.⁴
- Junto con el fenómeno de sensibilización periférico, existe también un fenómeno de sensibilización central, que se produce en las neuronas del asta posterior de la médula espinal, que se denomina fenómeno de **Wind-up**. Esta sensibilización central se produce por la estimulación nociceptiva mantenida sobre las neuronas del asta posterior, dando lugar a la liberación, en la sinápsis del asta posterior, de neurotransmisores, fundamentalmente sustancia P y glutamato, que actuarían respectivamente sobre receptores lentos NK1 y rápidos AMPA, dando lugar a una despolarización de la neurona, y por el flujo mantenido de neurotransmisores, el receptor NMDA, que se encontraba bloqueado por una molécula de magnesio, se desbloquea permitiendo que el glutamato se pueda unir a él. Esta unión hace que la membrana neuronal disminuya de manera importante u umbral de excitación, de forma que mínimos estímulos producen grandes descargas en las neuronas del asta posterior. En este proceso interviene también el óxido nítrico y prostaglandinas sintetizadas a este nivel. El control de estos dos fenómenos fisiológicos, sensibilización periférica y central, son el objetivo para lograr un adecuado control del dolor postoperatorio.⁴
- Consideraciones clínicas: El sitio de la cirugía tiene un efecto intenso sobre el grado de dolor postoperatorio que un paciente puede sufrir. Las cirugías de tórax y abdomen superior son más dolorosas que las cirugías de abdomen inferior, que, a su vez, son más dolorosas que las cirugías periféricas en las extremidades. Sin embargo, cualquier operación que implique una cavidad del cuerpo, las grandes superficies articulares o de tejidos profundos deben ser consideradas como dolorosas. En particular, las cirugías en el tórax o el abdomen superior pueden producir cambios generalizados en la función pulmonar, un aumento en el tono muscular abdominal y una disminución asociada en la función diafragmática. El resultado será una incapacidad para la tos y la eliminación de las secreciones que pueden conducir a una atelectasia pulmonar (colapso del tejido pulmonar) y la neumonía. El dolor provoca un aumento en la respuesta simpática del cuerpo, con los consiguientes aumentos en la frecuencia cardíaca, el trabajo cardíaco y el consumo de oxígeno. El dolor prolongado puede reducir la actividad física y llevar a la estasis venosa y un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar. Además, puede haber efectos generalizados sobre la motilidad intestinal y del tracto urinario, que puede provocar, a su vez, íleo postoperatorio, náuseas, vómitos y retención urinaria. La elección de las técnicas para aliviar el dolor puede estar influenciada por el sitio de la cirugía. Del mismo modo, también puede estar influenciada



por la disponibilidad de medicamentos y la familiaridad con los diferentes métodos de analgesia.⁶

- El objetivo del tratamiento farmacológico del dolor es modificar los mecanismos periféricos y centrales implicados en la aparición del dolor. La duración media del dolor moderado -severo según tipo de intervención quirúrgica se presentan en la siguiente tabla:⁷

INTERVENCIÓN	DIAS	INTERVENCIÓN	DIAS
TORACOTOMÍA	4 (3-7)	NEFRECTOMÍA	5(3-7)
GASTRECTOMÍA	4 (3-7)	CADERA, RODILLA	3(2-6)
COLECISTECTOMÍA	3 (2-6)	VEJIGA, PROSTATA	2 (1-4)
APENDICECTOMÍA	1 (0-3)	ANORRECTAL	2 (1-5)
COLECTOMÍA	2 (1-4)	HERNIAS	1 (1-3)
HISTERECTOMÍA	2 (1-4)	MASTECTOMÍA	1 (1-3)

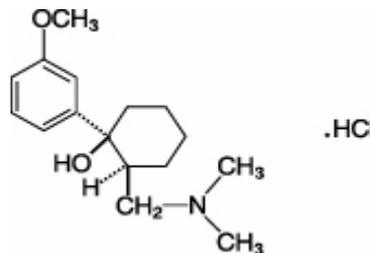
- Existe una gran variedad de opciones analgésicas disponibles para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, que incluyen los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el ibuprofeno y el diclofenaco. Los AINE tienen propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias; se ha comprobado que son efectivos después de procedimientos quirúrgicos ambulatorios y de cirugía menor; y que tienen un efecto opiáceo limitado después de los procedimientos quirúrgicos mayores (Grahame-Smith 2002). Sin embargo, la preocupación más importante con respecto al uso de los AINE convencionales en el período postquirúrgico, está relacionada con la posibilidad de sangrado, tanto en el lugar de la operación (debido a la inhibición de la agregación plaquetaria) (Forrest 2002), como del tracto gastrointestinal superior (especialmente en pacientes estresados por la intervención quirúrgica, ancianos, débiles o deshidratados).
- Los opiáceos proporcionan rápida y potente analgesia cuando son administrados por vía parenteral. Los opiáceos intravenosos más usados para el tratamiento del dolor postoperatorio moderado a severo son: morfina, hidromorfina y fentanilo. Meperidina no es recomendado para el alivio del dolor postoperatorio porque disminuye el umbral convulsivo, tiene un efecto disfórico, y no es tan eficaz como otros medicamentos disponibles. Los Opiáceos por vía intravenosa pueden ser administrados en tres modos diferentes:⁷
 - La inyección intravenosa en bolo se utilizan a menudo para el dolor moderado, con dosis correspondientes a los requerimientos analgésicos y la prevención de la depresión respiratoria e inestabilidad hemodinámica. Los opiáceos administrados por inyección intermitente, por lo general no son capaces de mantener estables los niveles plasmáticos de analgésicos durante dos a cuatro horas. Por lo tanto, es importante dar una dosis de carga: para la morfina, la dosis de carga es de 0,1 a 0,3 mg / kg para alcanzar adecuados niveles plasmáticos basales.
 - Infusiones intravenosas continuas de opiáceos se utilizan para el dolor de moderado a severo que no está bien controlada con repetidas inyecciones en bolo. Después

⁶ De Nicola A. et al. The Management of pain after surgery. The role of tramadol. Dept of Anaesthesiology and Pain Management, University of L'Aquila. 1999

⁷ Informe técnico N° 39-2005. Ketorolaco 60mg inyectable .Digemid -Minsa

- de una dosis en bolo inicial, una baja tasa de infusión continua se establece con el ajuste posterior de una analgesia adecuada.
- La analgesia controlada por el paciente es útil en el paciente consciente. Esta técnica permite la auto-administración de opiáceos, con un límite previamente fijado por el médico. Una infusión continua de dosis baja puede ser añadido a establecer un nivel basal de la analgesia.
 - Todos los opiáceos comparten efectos secundarios comunes. Estos incluyen somnolencia, depresión respiratoria, hipotensión (más frecuente en pacientes con hipovolemia y después de la inyección rápida), retención urinaria, y vómitos debido a la estimulación directa de la zona de activación de los quimiorreceptores. La liberación de histamina a menudo sigue a la administración de morfina y puede producir enrojecimiento, taquicardia, hipotensión, prurito y broncoespasmo. El tránsito gastrointestinal disminuye con la administración prolongada, provocando estreñimiento e íleo en muchos pacientes, este efecto se considera que refleja la unión a los receptores de opiáceos locales en el intestino.⁸
 - El control adecuado del dolor agudo postoperatorio debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la edad del paciente, su condición médica y física, el nivel de miedo-ansiedad, las preferencias personales, el tipo de procedimiento quirúrgico y la respuesta.⁷

1.3 FARMACOLOGÍA



- El Tramadol es un analgésico de acción central de tipo opioide que alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro.⁹
- Mecanismo de acción: Es un agonista puro, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la intensificación de la liberación de serotonina. La capacidad de tramadol para inhibir la captación neuronal de monoaminas en la misma franja de concentraciones a la cual se une a los receptores opiáceos μ , le diferencia de los opiáceos típicos.⁶
- El tramadol es una mezcla de enantiómeros (+) y (-) que parece que actúan sinérgicamente para producir analgesia. El enantiomero (+) es cinco veces más potente en la captación de 5-HT y tiene una afinidad mayor por reunirse a los receptores.⁶
- Propiedades farmacocinéticas⁶
 - Distribución. Tras la administración intravenosa, la disminución de las concentraciones plasmáticas se realiza de acuerdo a una fase inicial de distribución

⁸ Bhavani-Shankar Kodall. Et al. Management of operative pain. UpToDate Last literature review version 17.2 May 2009

⁹ ADOLONTA ® inyectable. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Accesado octubre 2009.



breve seguida de una fase de eliminación más lenta hacia los tejidos pertenecientes al compartimento periférico. Una hora después de la inyección de 100 mg de tramadol, las concentraciones séricas se sitúan entre 400-500 ng/ml. El volumen de distribución es de 3-4 l/kg. Tramadol posee una elevada afinidad tisular. La unión de tramadol a las proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 20% y esta unión parece ser independiente de la concentración (hasta 10 µg/ml). La saturación de la unión a las proteínas plasmáticas únicamente se da a concentraciones muy superiores a las de relevancia clínica. Tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Tramadol y su derivado O-desmetilado se detectaron en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada).

- **Metabolismo.** La metabolización de tramadol en humanos tiene lugar principalmente mediante O-desmetilación y N-desmetilación así como por la conjugación de los derivados O-desmetilados con ácido glucurónico. Únicamente O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo. Existen considerables diferencias cuantitativas interindividuales entre los demás metabolitos. Hasta ahora se han identificado 11 metabolitos en la orina. Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que la sustancia de origen. La vida media de tramadol y de su metabolito activo es de 5 a 8 horas aproximadamente. La inhibición de uno o de ambos tipos de isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, implicados en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo. Hasta el momento, no se han comunicado interacciones clínicas relevantes.
- **Eliminación.** Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal. La eliminación urinaria acumulada asciende al 90% del total de la dosis administrada. En caso de disfunción renal y hepática la vida media puede estar ligeramente prolongada. En pacientes con cirrosis hepática, la vida media de eliminación es 13,3±4,9 h (tramadol) y 18,5±9,4 h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo se determinaron 22,3 h y 36 h respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina inferior a 5 ml/min) los valores fueron 11±3,2 h y 16,9±3 h; en un caso extremo fueron 19,5 h y 43,2 h respectivamente. Independientemente del modo de administración, la vida media de eliminación $t_{1/2\beta}$ es aproximadamente 6 h. En pacientes mayores de 75 años, este valor puede aumentar aproximadamente 1,4 veces. El perfil farmacocinético de tramadol es lineal dentro del margen de dosificación terapéutico. La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, sin embargo puede variar considerablemente en casos aislados. En general, es eficaz una concentración sérica de 100 - 300 ng/ml.
- El Tramadol presenta características distintas al resto de los agonistas. Tiene una potencia analgésica 10 veces menor que la morfina, similar a la meperidina pero con menos efectos secundarios. Ejerce su acción analgésica a nivel central, fundamentalmente espinal. Apenas tiene efecto sobre receptores supraespinales, por lo que prácticamente no tiene efecto depresor de la respiración. Es útil en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de intensidad moderada.¹⁰
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)¹¹ Tramadol se encuentra disponible solamente en la forma oral y está aprobado para el dolor crónico y dolor de moderado a moderadamente severo.

¹⁰ Bravo L et al. Síndromes dolorosos. Manual de farmacología Elsevier- España pag 2-18

¹¹ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>



- El Formulario Nacional Británico (BNF) 54, actualizado a Julio del 2008. Menciona que en adultos y niños mayores de 12 años con dolor postoperatorio se administra una dosis inicial de 100 mg de tramadol durante la primera hora, después de ésta dosis puede administrarse dosis complementarias de 50 mg cada 10-20 minutos, sin sobrepasar una dosis total 250 mg (incluyendo la dosis inicial). Posteriormente administrar 50 ó 100mg cada 4-6 horas sin sobrepasar una dosis diaria total de 600 mg ¹²
- El tramadol no se encuentra considerada en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹³, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Ministerio de salud ¹
- En el Perú, a Septiembre 2009, el principio activo tramadol 100mg inyectable y tramadol 50mg inyectable cuentan con 15 y 10 registros sanitarios vigentes respectivamente. ¹⁴

1.4 EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases de datos (Pubmed, Uptodate, Tripdatabase, Cochrane, Clinical evidence y otros de acceso disponible) se obtiene la siguiente información
- Unlugenc Hakki et al 2008. Diseñaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego para comparar la eficacia analgésica y efectos secundarios de Morfina, Petidina y Tramadol, en dosis equianalgésica administrado por ACP (Analgésia Controlada por el Paciente) para el tratamiento del dolor postoperatorio después de una histerectomía abdominal. Se incluyeron 126 pacientes con ASA I o II sometidas a histerectomía abdominal asignadas aleatoriamente a recibir cualquiera de los tres tratamientos. Los resultados en las puntuaciones del dolor fueron equivalentes en los tres grupos. Sin embargo en la mayoría de pacientes que recibieron Tramadol se requirió dosis suplementarias de Fentanilo para lograr disminuir el dolor durante las primeras 24 horas. ¹⁵
- Shamim F. et al. 2006. Realizaron un estudio para comparar la eficacia y efectos secundarios relacionados con el tramadol y la petidina en la analgesia controlada por el paciente por vía intravenosa (ACPI) después de la histerectomía abdominal total. Se seleccionaron un total de 60 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tramadol o petidina por PCIA (30 en cada grupo), después de la histerectomía abdominal total. Las evaluaciones del dolor se registró una hora después de iniciar el ACPI y luego a las 6, 12 y 24 horas utilizando la escala analógica visual (EVA). Fueron registrados las reacciones de náuseas, vómitos y sedación. La analgesia lograda en el grupo de tramadol fue comparable a la petidina. La incidencia de náuseas y vómitos, fue similar en ambos grupos. Tramadol causa significativamente menos sedación que petidina ($p < 0,05$). Tramadol produce analgesia equivalente y menos sedación y puede ser utilizado como una alternativa a la petidina en analgesia controlada por el paciente por

¹² BNF 54 (2007) *British National Formulary*. 54th edn. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

¹³ World Health Organization 2007. *Who Essential Drug List N° 15*. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007).

¹⁴ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS en <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/listado>. Accesado en Junio 2009

¹⁵ Unlugenc, et al. A comparative study of the analgesic effect of patient-controlled morphine, pethidine, and tramadol for postoperative pain management after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2008; 106:309-12



vía intravenosa para el alivio del dolor postoperatorio después de una histerectomía abdominal total¹⁶

- Turker et al. 2005. Realizaron un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, doble ciego para comparar morfina epidural lumbar con tramadol epidural lumbar en el inicio y duración de la analgesia, la eficacia analgésica, y efectos adversos relacionados con la droga después de una toracotomía con conservación de músculo, fueron seleccionados 40 pacientes que fueron sometidos a toracotomía. Antes de la inducción anestésica, fue colocado un catéter epidural en el espacio intermedio de la L2-3 o L3-4. En la unidad de cuidados intensivos, los pacientes fueron aleatorizados para recibir ya sea 100mg tramadol (grupo T) o 4 mg de morfina (grupo M) a través del catéter epidural lumbar. Al despertar de la anestesia, si la puntuación de dolor del paciente en la escala analógica visual de 0 - 100 mm era superior a 40 mm, se administró la primera dosis del fármaco epidural. La inyección inicial en cada caso se tomó como tiempo 0. Posterior a las puntuaciones de dolor por encima de 40 mm fueron consideradas indicaciones para la dosificación epidural, cada paciente recibió 2 dosis en las primeras 12 horas después de la operación y 2 más en la segunda 12 horas. Los resultados en el tiempo de inicio de la analgesia fueron similares en los grupos, pero la duración de la analgesia fue significativamente menor en el grupo T que en el grupo M ($p < 0,01$). No hubo diferencias entre los grupos con respecto a las puntuaciones de dolor en reposo. Los resultados de sedación fueron más bajos en el grupo T que en el grupo M en 1, 2, 3, 4 y 8 horas (rango de valores p , 0.0001-0.05). En comparación con el grupo T, el grupo M mostró significativamente mayor disminución en la presión arterial de oxígeno (PaO_2) desde la referencia hasta las 3, 4, 8, y 12 horas (rango de valores p , 0,0001-0,05). La presión arterial de dióxido carbónico ($PaCO_2$) y la frecuencia respiratoria fueron similares en todos los tiempos investigados. El estudio reveló que la calidad de la analgesia alcanzada con dosis repetidas de tramadol epidural lumbar después de la toracotomía es comparable a la que se logró con dosis repetidas de morfina epidural lumbar. En comparación con la morfina, tramadol proporcionó menos sedación y una disminución menos pronunciada de la oxigenación.¹⁷
- Akinci. S. et al. 2005. Realizaron un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo fue comparar el efecto analgésico de 5mg de morfina intraarticular (IA) con 50mg de tramadol IA. Se incluyeron en el estudio 75 pacientes que serían sometidos a cirugía artroscópica de rodilla, estos pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 50mg de tramadol IA (grupo tramadol), 5 mg de morfina IA (grupo morfina), o solución normal (grupo control) en volúmenes equivalentes (20mL). Se registraron las puntuaciones de la Escala Visual Análoga entre 0-10, requerimiento de analgésicos adicionales e incidencia de efectos secundarios. Los resultados se dieron en una (mediana [5-95 percentiles]). El grupo control requirió analgésicos suplementarios de rescate a los (25 min.), el grupo de morfina (34 min.) y el grupo de tramadol (33 min.). Los pacientes en el grupo control se quejaron de un dolor más severo (EVA 7 [4-10]) cuando llegaron a la unidad de recuperación post anestésica en comparación con el grupo de morfina (VRS 1 [0-9], p .002) y que el grupo de tramadol (VRS 0 [0-9], p .002). Estos beneficios del tratamiento fueron especialmente importantes en los pacientes que tenían menisectomía o en el subgrupo de pacientes con más de 6 meses de dolor preoperatorio. No hubo diferencia estadística entre los grupos de tramadol y morfina en el tiempo de la primera analgesia, en las puntuaciones de dolor postoperatorio después

¹⁶ Shammin F. et al. Comparison between tramadol and pethidine in patient controlled intravenous analgesia.. The Journal of Pakistan Medical Association 2006, 56 pages 433-6.

¹⁷ Turker G et al. Comparison of lumbar Epidural Tramadol and Lumbar Epidural Morphine for pain Relief after thoracotomy: A repeated - Dose Study. Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, Vol 19;Nº 4 (August), 2005:pp468-474.



de llegar a la unidad de cuidados post anestésicos, en el consumo de analgésico de rescate o efectos secundarios.¹⁸

- Silvasti et al, 2000. Tramadol y morfina fueron igualmente eficaces para proporcionar analgesia postoperatoria en mujeres sometidas a reconstrucción mamaria microvascular, pero tramadol fue asociado con una frecuencia mayor de náuseas y vómitos postoperatorios. Después de la cirugía bajo un protocolo anestésico general estandarizado, 53 mujeres recibieron dosis de carga por vía intravenosa de 100 mg de tramadol ó 10mg de morfina cada dos minutos hasta el alivio del dolor. Luego los pacientes recibieron el tratamiento mediante bomba de analgesia controlada por el paciente (PCA) en bolos IV de tramadol 450 mcg/kg o morfina 45mcg/kg, con un período de bloqueo de 5 minutos. Los pacientes podían recibir hasta 6 bolos en una hora. Durante la analgesia con la dosis de carga, 12 mujeres (48%) que recibieron tramadol y sólo 1 (4%) que recibieron morfina experimentaron náuseas ($p < 0,05$) y recibieron droperidol 0,01 mg/kg. Durante la fase de ACP, 7 de 25 mujeres en el grupo de tramadol y 3 de 28 en el grupo de la morfina no usaron la bomba ACP debido a que presentaron náuseas y vómitos prolongados. El control del dolor fue en general satisfactorio y no hubo diferencias significativas en los grupos en la evaluación del dolor. Dos pacientes en cada grupo estuvieron insatisfechos con el alivio de su dolor. La potencia analgésica de tramadol con la morfina fue de aproximadamente 10 a 1. Los autores concluyen que tramadol no ofrece ninguna ventaja sobre la morfina debido a que los resultados fueron similares en ambos grupos para analgesia en mujeres después de una reconstrucción mamaria microvascular.¹⁹
- Wiebalck et al. 2000. Realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego que fue realizado como un estudio piloto. Después de normalizada la anestesia general, 20 pacientes con dolor post-operatorio extremadamente severo (Escala visual analógica > 8) fueron asignados para recibir el tratamiento del dolor por vía intravenosa con tramadol o morfina. El objetivo era reducir la intensidad del dolor a EVA <1 durante un periodo de cuatro horas. La intensidad del dolor, los parámetros vitales y los efectos secundarios fueron registrados cada 15 minutos. Sedación (escala de cuatro puntos) y los gases sanguíneos fueron controlados cada 30 minutos. La saturación de oxígeno fue de un seguimiento continuo por oximetría de pulso. Una saturación de oxígeno por debajo del 90% sin suministro de oxígeno fue considerada como depresión respiratoria. El análisis estadístico se realizó con el t-test para la mayoría de los parámetros numéricos. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo. Ambos fármacos redujeron la intensidad del dolor con una EVA <1 en 135 minutos (mediana). La mediana de las dosis de tramadol 292,5 mg (160-460) y 27 mg de morfina (20-45.1 mg). Los pacientes del grupo Tramadol experimentaron significativamente menos efectos secundarios graves: dos pacientes del grupo morfina tuvieron que ser excluidos del análisis de eficacia en el estudio: uno por sedación extrema, y el otro a causa de la depresión respiratoria grave. Los efectos secundarios menores tuvieron una incidencia similar. Concluyen que el éxito del tratamiento del dolor postoperatorio extremadamente severo fué alcanzado con ambos grupos (Tramadol y Morfina), la dosificación fue significativamente alta a la que generalmente se administra. Los pacientes del grupo Tramadol experimentaron menos efectos secundarios graves que los pacientes del grupo morfina.²⁰

¹⁸ Akinci S.B.et al. Analgesic effect of intra-articular tramadol compared with morphine alter aethroscopic knee surgery. Tje Journal of arthroscopic an related surgery; Vol 21, N°9,2005:pp 1060-1065

¹⁹ Silvasti, M, et al. Comparison of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol versus morphine after microvascular breast reconstruction European journal of anaesthesiology. 2000, vol. 17, n°7, pp. 448-455

²⁰ Wiebalck A. et al. Efficacy and safety of tramadol and morphine in parients with extremely severe postoperative pain. Acute Pain. Volume 3



- Pang et al, 1999. Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego donde seleccionaron 80 pacientes para recibir tramadol con la analgesia controlada por el paciente (ACP) o morfina con ACP después de una cirugía ortopédica. En la sala de recuperación después de la artroplastia total de cadera o de rodilla, los pacientes recibieron una dosis de carga inicial intravenosa de estos dos medicamentos para reducir la escala visual analógica del dolor a 4 ó menos. Los pacientes podrían después auto-administrarse el fármaco en bolo (30 miligramos (mg) tramadol o 1 mg de morfina) cada 10 minutos, según sea necesario. La escala del dolor evaluado cada 6 horas durante 48 horas no difieren estadísticamente entre los grupos. Significativamente más sujetos tratados con morfina reportó el más alto promedio de satisfacción después de la dosis de carga (43% versus 23%) y en las 24 horas del postoperatorio (40% versus 20%) en comparación con los pacientes tratados con tramadol, respectivamente (p valores no determinado). La dosis de carga promedio fué 285 mg de tramadol y 13 mg de morfina, con una dosis media acumulada durante las próximas 48 horas de 868 mg y 46 mg, respectivamente. Después de 24 horas los pacientes que recibieron tramadol presentaron con mayor frecuencia náuseas y vómitos, mientras que en el grupo de morfina fue mas común la somnolencia (p <0,05). Los autores concluyeron que tramadol PCA no ofrece una ventaja clara sobre la morfina.²¹
- Baraka et al. 1993. Veinte pacientes sometidos a cirugía abdominal recibieron una inyección epidural de 4mg de morfina ó 100 mg de tramadol, se midieron la PaO₂, PaCO₂, frecuencia respiratoria, escala lineal análoga del dolor y efectos adversos. Se reportó prurito en un paciente con tramadol y en dos pacientes con morfina. Náuseas y vómitos se presentaron en dos pacientes que recibieron tramadol y en cuatro pacientes que recibieron morfina. No se observó depresión respiratoria tardía en las próximas 24 horas. Sin embargo, el grupo que recibió morfina experimentaron disminución de PaO₂ desde la 6ª hora del postoperatorio, pero sin disminución de la frecuencia respiratoria o el aumento de la PaCO₂.²²
- Jan R et al. 1992. La eficacia analgésica y la seguridad de tramadol y la morfina se compararon en un estudio doble ciego, aleatorizado de 150 pacientes de sexo femenino después de una cirugía ginecológica. Según el requerimiento, los pacientes podrían recibir hasta tres dosis intravenosas de 50 mg de tramadol o bien 5 mg de morfina en un período de 6 h. La intensidad del dolor (puntuación de la respuesta verbal) fue recogida antes de la inyección y en el 0,5, 1, 2, 3, 5, y 6 horas después de dosis inicial, en ese momento, también fue evaluado el alivio del dolor. La saturación de oxígeno fue supervisada continuamente por la oximetría de pulso durante al menos 30 minutos después de cada inyección. En el 13,3% del grupo que recibió morfina (pero en ninguno del grupo de tramadol) disminuyó la saturación de oxígeno a menos del 86%; en el 50% de estos pacientes, la reducción se produjo después de la primera dosis de 5 mg de morfina. Ambos medicamentos producen analgesia aceptable, y no hubo eventos adversos clínicamente significativos. Para demostrar la ausencia de depresión respiratoria clínicamente relevante con tramadol, se resaltó uno de los peligros potenciales de la morfina y por lo tanto se sugiere como primera línea en el tratamiento del dolor postoperatorio.²³

²¹ Pang et al.. Comparison of patient-controlled analgesia (PCA) with tramadol or morphine. Canadian journal of anaesthesia 1999, vol. 46, n°11, pp. 1030-1035

²² Baraka A, Jabbour S, Ghabash M, Nader A, Khoury G, Sibai A. A comparison of epidural tramadol and epidural morphine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 1993; 40: 308-13.

²³ HoumeR-J et al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. Anesth analg 1992;74:51-4



1.5 SEGURIDAD

- Australian Adverse Drug Reactions Bulletin (ADRAC) 2003. recibieron 354 reportes de reacciones adversas en asociación con Tramadol. Las reacciones más comunes incluyen náusea, vómitos, sudoración, mareos, rash, temblor y dolor de cabeza. Las reacciones adversas más serias que se reportaron fueron: confusión (36 pacientes), alucinaciones (30), convulsiones (26), síndrome serotoninérgico (20), incremento de la presión sanguínea (14), reacciones de hipersensibilidad (12), reacciones hepáticas (10), interacción con warfarina (5).²⁴
- Para los casos de convulsiones, el tiempo medio de inicio fue 2 (rango 1-19) días. Tramadol fue el único fármaco sospechoso en 11 casos, pero en los otros 14 casos los pacientes estaban tomando medicamentos adicionales que puede disminuir el umbral convulsivo, incluyendo propofol, hidrocortisona, morfina, y antidepresivos tricíclicos. Un paciente tenía historia de epilepsia y estuvo tomando carbamazepina y fenitoína.²⁴
- El tramadol puede causar el síndrome de la serotonina, especialmente cuando se utiliza en altas dosis o en combinación con otros agentes aumentando los niveles de serotonina. En 16 de los 20 casos, los pacientes tomaron medicamentos que podrían interactuar incluidos moclobemida, SSRIs, antidepresivos tricíclicos, sibutramina y la hierba de San Juan.^{24,25}
- Los aumentos en las enzimas hepáticas aparecieron en 10 casos. Un paciente desarrolló insuficiencia hepática y murió. Los demás tuvieron el aumento de la enzimas hepáticas en un corto período de tiempo (rango 1-19 días, la mediana de 9 días).²⁴
- El tramadol puede interactuar con la warfarina hasta disminuir la actividad de protrombina, aunque el mecanismo no es conocido. ADRAC recibió cinco reportes de esta interacción. Se debe monitorizar los valores de la Relación Internacional Normalizada (INR) cuando se inicia el tratamiento con tramadol en los pacientes que toman warfarina.^{24,26}
- Estudios con tramadol en animales revelaron a muy altas dosis, efectos en el desarrollo de los órganos, osificación y mortalidad neonatal. No se observaron efectos teratogénicos. Tramadol atraviesa la barrera placentaria. No se debe utilizar en el embarazo, puesto que no se dispone de estudios adecuados para valorar la seguridad de tramadol en mujeres gestantes. No debe administrarse durante la lactancia, ya que se ha detectado tramadol y sus metabolitos en la leche materna.⁹
- 34° Informe: Comité de expertos de la OMS en fármacodependencia. 2007. Los estudios preclínicos en animales indican que el potencial de abuso de tramadol puede ser bajo. Los estudios clínicos y los programas de farmacovigilancia han revelado que son posibles la dependencia y el abuso, en particular en pacientes con antecedentes de dependencia o abuso de opioides. Los programas de farmacovigilancia han revelado una tasa de abuso de 0,5 a 1 por 100 000 pacientes (1997–2003). Esa cifra comprende los productos genéricos desde 2002 y las combinaciones medicamentosas de tramadol y paracetamol durante el período 1997–2003. Varias organizaciones de vigilancia han notificado casos de contrabando, pero no han revelado una tendencia al aumento del abuso de tramadol, ni indicios de producción ilegal. Habiendo examinado los documentos presentados en esta reunión, con los que se amplió la información

²⁴ ADRAC. Tramadol –four years` experience. Aust Adv Drug React Bull 2003;22:1

²⁵ ADRAC. Tramadol and seotonin syndrome. Aust Adv Drug React Bull 2001;21:14

²⁶ Sabbe JR, Sims MH. Tramadol-warfarin interaction. Pharmacotherapy 1998;18:871-3



proporcionada a la 33a reunión, el Comité estimó que, incluso tras el gran incremento reciente del uso del tramadol debido a su utilidad terapéutica, la tasa de abuso de esa sustancia sigue siendo baja. Por consiguiente, el Comité consideró que no había datos suficientes para justificar su examen crítico.²⁷

1.6 COSTOS

- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de analgésicos en dolor postoperatorio: se está considerando el coste tratamiento/día.
 - La dosificación promedio de Metamizol es de 3g con un costo diario de S/. 0.60 (metamizol 1gr).²⁸
 - La dosificación de clorhidrato de Petidina oscila entre 50 a 100 mg/día, con un costo diario entre S/. 4.34 a 8.68.²⁶
 - La dosificación de morfina sulfato oscila entre 10 – 20 mg/día, con un costo diario entre S/. 4.08 a 4.30.²⁶
 - La dosificación de tramadol es de 100mg a 300mg IV por día, con un costo diario entre S/2.50 –S/7.50²⁶
- Las alternativas costo-efectivas para el tratamiento del dolor post-operatorio Son: dolor leve a moderado metamizol, dolor moderado petidina y tramadol y en dolor severo morfina.

2. CONCLUSIONES

- El dolor postoperatorio es generalmente un dolor de carácter agudo, que aparece fundamentalmente a consecuencia de la estimulación nociceptiva, resultante de la agresión quirúrgica. El control adecuado del dolor agudo postoperatorio debe ser adaptada a las necesidades de cada paciente, teniendo en cuenta la edad del paciente, su condición médica y física, el nivel de miedo-ansiedad, las preferencias personales y el tipo de procedimiento quirúrgico.
- El Tramadol es un analgésico de acción central de tipo opioide que alivia el dolor actuando sobre células nerviosas específicas de la médula espinal y del cerebro, se une a los receptores de opiáceos mu e inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina.
- De acuerdo a la revisión realizada y la evidencia encontrada el tratamiento con Tramadol IV en dolor agudo postoperatorio moderado es equivalente al tratamiento con petidina y morfina en dosis equianalgésicas de morfina (10 a 1), para tratar el dolor agudo postoperatorio severo, el tramadol es menos eficaz que la morfina. Tramadol oral también puede ser eficaz después de ciertos tipos de cirugía. Tramadol y petidina son igualmente eficaces en el dolor agudo postoperatorio bajo la técnica de analgesia controlada por el paciente (ACP).
- Los eventos adversos reportados en los estudios generalmente son náuseas y vómitos, que a menudo puede ser prevenido por la lentitud de la inyección y la administración profiláctica de un antiemético, la depresión respiratoria clínicamente relevante es raramente observada durante la administración de tramadol en dosis equianalgésica a diferencia de la morfina. También se asocia con baja incidencia de depresión cardíaca y menos mareos y somnolencia que la morfina.

²⁷ 34ª Informe: Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. Organización Mundial de la Salud. 2007.

²⁸ DIGEMID-Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos (OPM) Actualizado a Mayo 2009



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Unión Nacional Frente a la Crisis Externa"

- Las reacciones adversas más serias que se reportaron fueron: convulsiones, alucinaciones, síndrome serotoninérgico (en altas dosis o en combinación con otros medicamentos que pueden aumentar los niveles de serotonina), reacciones hepáticas e interacciones con warfarina. La administración de tramadol en mujeres gestantes está contraindicado.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que la adquisición de Tramadol 100 mg/2ml, **Se encuentra justificada** única y exclusivamente para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio de tipo moderado.
- El alcance de este informe es de ámbito nacional: Dirección Regional de Salud, Dirección de Red de Salud, Dirección Sub Regional de Salud, Gerencia Regional de Salud, Sub Gerencia de Salud, Dirección de Salud, Hospitales e Institutos Especializados.

Lima, 17 de Noviembre 2009

SVL/JGM/jgm