

---

# Efectos del Tramadol sobre la Respiración y el Metabolismo Basal

---

\* Castañeda B, \*\* Maura Felicia, \*\*\* Vergara T., \*\*\*\* Castañeda W

## RESUMEN

Estudiamos la acción del Tramadol (un potente analgésico), en ratones, sobre el centro respiratorio y el metabolismo; como parámetros tomamos el volumen respiratorio minuto y el metabolismo basal. Encontramos que las variaciones de ambos parámetros guardan estrecha relación y tanto el volumen minuto respiratorio como el metabolismo basal se incrementan significativamente por acción de Tramadol.

Palabras claves: Metabolismo Basal, Volumen minuto respiratorio, tramadol.

## SUMMARY

We have studied the action of Tramadol (a potent anagesic) over the respiratory center and the metabolism in rats. We used the minute respiratory volume and the metabolic rate as parameters of our study. We found that variations in both parameters had close relationship. The minute respiratory volume and the metabolic rate got a significant increase by the action of Tramadol.

Key words: metabolic rate, minute respiratory volume, tramadol.

## INTRODUCCION

A no dudarlo la causa más frecuente de sufrimiento humano lo constituye el dolor, experiencias complejas que acompañan al hombre desde su creación. El dolor, fundamentalmente el crónico, constituye un serio problema de salud pública y de grandes repercusiones económicas; en estudios realizados en EE UU, se ha estimado que constituye la causa de la pérdida de más de 700 millones de días de trabajo; traducidos en un gran costo económico, teniendo en cuenta los gastos de: asistencia médica, los pagos por compensación por seguros y litigios, así como los días dejados de trabajar, estos gastos ascienden a la astronómica suma de más de 60 millones de dólares anuales. Si a todo lo anterior, agregamos la alteración psicológica y el sufrimiento, que muchas veces puede llevar hasta el suicidio, comprenderemos la magnitud del drama que constituye el dolor.

Aunque en los últimos años se han obtenido importantes logros en los campos del diagnóstico y el tratamiento del dolor, la morfina continúa teniendo un lugar preferente en el tratamiento del mismo, particularmente del dolor crónico debido a enfermedades malignas. Debemos señalar que la morfina posee una magnífica especificidad y gran eficacia analgésica, por lo que no afecta a otros tipos de sensibilidad tales como la táctil, la visual, la auditiva, etc., de la misma forma que si lo hace con la sensibilidad dolorosa.

A pesar de las bondades analgésicas de la morfina (1), ésta posee marcados efectos secundarios, tales como: depresión respiratoria, estreñimiento, tolerancia, y fundamentalmente su capacidad de generar dependencia, que limitan sustancialmente su uso, haciendo indispensable la búsqueda de otros fármacos que teniendo la eficacia analgésica de la morfina carezcan de efectos secundarios indeseables (2). Uno de estos fármacos lo constituye el tramadol, analgésico central perteneciente al grupo de los opioides, con una actividad analgésica semejante al de la morfina, con una estructura química parecida, pero sin los efectos neurodepresores de ésta (fig. N°1). En el presente trabajo evaluamos la acción del tramadol sobre la respiración y el metabolismo en ratones, determinando las variaciones del volumen respiratorio (3) minuto y el metabolismo basal por acción del mismo.

(\*) Profesor Principal de Farmacología de la USMP.

(\*\*) Profesor Principal de Farmacología de la UNFV.

(\*\*\*) Médico Cirujano

(\*\*\*\*) Alumno de 6to año de Medicina

## MATERIAL Y METODOS

En la realización del presente trabajo utilizamos 30 ratones albinos, sin distinción de sexo, cuyos pesos oscilaban entre 14,9 y 35 gramos, con un promedio  $dQ 27,9 \pm 2,5$ ; además utilizamos un aparato de determinación de consumo de oxígeno, constituido por un frasco de vidrio, cuya tapa está atravesada por un tubo de vidrio graduado en centímetros y 0,5 centímetros; dentro del frasco existe una base metálica sobre la que se coloca un cilindro de alambre trenzado que permite la inmovilidad de los ratones; debajo de la base metálica se coloca cal sodada para fijar el  $CO_2$  expirado por los animales de experimentación. Como fármaco se utilizó el Tramadol (Tramal), 100mg/2ml (fig.Nº2).

FIG. 1.- FIGURA DE LA FORMULA DEL TRAMADOL

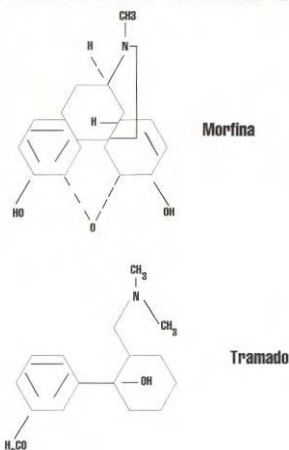
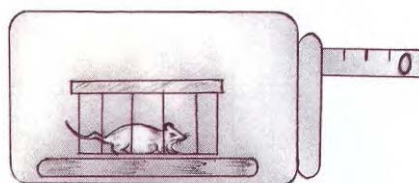


FIG. 2.- METABOLISMO BASAL EN EL RATON



## PROCEDIMIENTO

Luego de pesar los ratones son colocados en la celdilla dentro del frasco de vidrio; se lubrica el tubo de vidrio con un hisopo remojado en agua jabonosa, que al ser retirado deja una película de jabón que cubre el extremo externo del tubo de vidrio y que se va desplazando en dirección interna, conforme se consume el oxígeno, por respiración del ratón. Se controla el tiempo de consumo de 0,5 cc de  $O_2$ , se repite 3 veces el control y se obtiene un promedio que es considerado como basal o control. Luego administramos por vía subcutánea tramadol en dosis efectiva-50 (DE50) que fue calculada, por nosotros, en un trabajo anterior y que correspondía a 20mg/kg de peso. Repetimos el control del consumo de 0,5cc de  $O_2$ , en la forma referida anteriormente, a los 40 y 90 minutos de la administración del Tramadol.

Los resultados fueron tabulados y analizados estadísticamente, aplicando la T de student.

El metabolismo basal en el ratón se calculó con la siguiente fórmula:

La superficie corporal ( $cm^2$ ) se obtiene con la fórmula siguiente:

Donde  $K$  = Constante de Von Murlalt, en el ratón=11,4;  $W$ =peso en gramos

$V_{O_2}$  = Consumo de Oxígeno = 0,5cc/t

luego corregimos el volumen a condiciones standar (vol SPTD)

Donde  $P$  = Presión atmosférica (Lima=572 mmHg)

$PH_{20}$  = Presión de agua para determinada temperatura ambiente (23,73).

$T_s$  = Temperatura ambiental en  $O^\circ C$  =  $25^\circ C$ .

Luego el consumo de oxígeno se calcula en 1/h y se multiplica por el equivalente calórico; aceptando que el CR = 0,8; el equivalente calórico es 4,8 KCal/h.

## RESULTADOS

Nuestros resultados constan en las cuadros y figuras que presentamos a continuación.

**Cuadro n°1.-** Presentamos las variaciones del tiempo, en segundos, para consumir 0,5 cc de  $O_2$ ; apreciamos que a los 40 y 90 minutos, los animales, necesitan menor tiempo para consumir dicho volumen, siendo la diferencia estadísticamente significativa en relación al basal.

**Cuadro n02.-** Presentamos las variaciones del volumen respiratorio minuto por acción del Tramadol; apreciamos un incremento gradual del mismo, a los 40 y 90 minutos, en relación al basal (control).

**Cuadro n03.-** Presentamos las variaciones del consumo de oxígeno en volumen standar, por acción del tramadol; apreciamos un incremento gradual a los 40 y 90 minutos, aunque no estadísticamente significativa en relación al control.

**Cuadro n04.-** Consignamos las variaciones del metabolismo basal y apreciamos un incremento estadísticamente significativo, a los 40 y 90 minutos, en relación al control.

**Cuadro n05.-** En ella presentamos en forma condensada las variaciones del volumen respiratorio minuto, consumo de oxígeno en volumen standar y metabolismo basal

CUADRO N° 1					
VARIACION DE CONSUMO DE OXIGENO POR TRAMADOL UNFV - 1993					
TRAMADOL	N° ANI	PESO P g	CONSUMO 0,5mL O <sub>2</sub> (en segundos)		VALOR DE P
ANTES	BASAL				
	00'	30	27,9	27,53 + 7,26	---
DESPUES	40'	29	28	19,31 + 6,31	< 0,001 *
	90'	18	27,2	17,11 + 6,26	< 0,001 *

\* Comparado con el basal.

CUADRO N°2						
VARIACION DEL VOLUMEN RESPIRATORIO MINUTO POR TRAMADOL UNFV - 1993						
TRAMADOL	N° ANI	VOLUMEN RESPIR MINUTO			VALOR DE P	
		cc	ä	äx		
ANTES	BASAL					
	00'	30	1,15	0,53	0,10	---
DESPUES	40'	29	1,74	0,65	0,12	<0,001*
	90'	18	1,95	0,61	0,14	<0,001*

\* Comparada con el basal.

CUADRO N°3						
VARIACION DE CONSUMO DE OXIGENO, VOLUMEN STANDAR POR TRAMADOL UNFV - 1993						
TRAMADOL	N° ANI	CONSUMO DE O <sub>2</sub> , L/h	VOLUMEN STANDAR		VALOR DE P	
			ä	äx		
ANTES	BASAL					
	00'	30	0,07526	0,42	0,08	----
DESPUES	40'	29	0,10340	0,57	0,11	> 0,10*
	0'	18	0,10254	0,45	0,11	> 0,10*

\* Comparada con el basal.

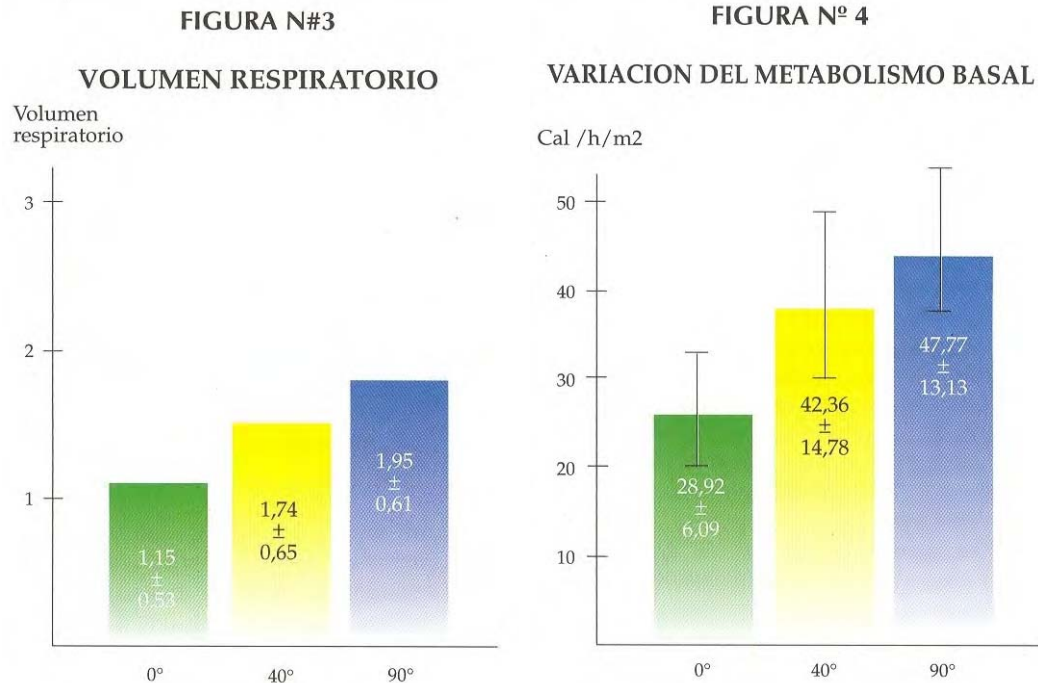
CUADRO N° 4					
VARIACION DEL METABOLISMO BASAL POR TRAMADOL UNFV -1993					
TRAMADOL	N° ANI	PESO P g	METABOLISMO		Valor de p
			cal/h/m <sup>2</sup>		
ANTES	BASAL				
	00'	30	27,9	28,92 ± 6,09	
DESPUES	40'	29	28	42,36 ± 14,78	< 0,001 *
	90'	18	27,2	47,77 ± 13,13	< 0,001 *

\* Comparada con el basal.

CUADRO N°5												
VARIACIONES DE CONSUMO DE O <sub>2</sub> Y METABOLISMO BASAL POR TRAMADOL - UNFV - 1993												
TRAMADOL	N°	PESO	VOL. RES MINUTO			CONSUMO O <sub>2</sub> VOLUMEN		METABOLISMO BASAL STANDAR				
			P g	cc	ä	äx	L/h	ä	äx	cal/h/m <sup>2</sup>	ä	äx
ANTES	BASAL											
	00'	30	27,9	1,15	0,53	0,10	0,07526	0,42	0,08	28,92	6,09	1,11
DESPUES	40'	29	28	1,74	0,65	0,12	0,10340	0,57	0,11	42,38	14,78	2,74
	90'	18	27,2	1,95	0,61	0,14	0,10254	0,45	0,11	47,77	13,13	3,09

Apreciamos que el incremento de los parámetros mencionados, a los 40 y 90 minutos, por acción del tramadol, guarda estrecha relación.

En las figuras 3 y 4, representamos las variaciones del volumen respiratorio minuto y metabolismo basal, consignadas en los cuadros 2 y 4.



## DISCUSION Y COMENTARIOS

Conocemos perfectamente que la morfina siendo un excelente analgésico posee como efecto secundario indeseable la gran capacidad de producir depresión respiratoria y que la muerte por intoxicación aguda por morfina se debe, precisamente, a depresión del centro respiratorio (3). Teniendo el tramadol una extraordinaria semejanza estructural a la morfina, como podemos apreciar en la figura N° 1, existía una fundada duda acerca de si el tramadol produciría, también, depresión respiratoria (4). En nuestro estudio, realizado en ratones, determinamos las variaciones del volumen respiratorio minuto y el metabolismo basal como evidencia del efecto del tramadol sobre el centro respiratorio (5,6,7).

Utilizando la dosis efectiva-50 (DE50), determinada por nosotros en un estudio previo, apreciamos que el tramadol no sólo no disminuye el volumen respiratorio minuto y el metabolismo basal, como sí sucede con la morfina, sino que incrementa en forma significativa tanto el volumen respiratorio minuto cuanto el metabolismo basal, lo que nos evidencia una acción estimulante sobre el centro respiratorio (8).

Si bien es cierto que el tramadol actúa sobre los receptores opioides  $\mu$ , lo que nos explicaría parte de su acción analgésica, debemos precisar que este fármaco es sólo un agonista parcial y que, además, actúa a otros niveles que podría explicar algunos de sus efectos. Es sabido que el tramadol actúa a nivel de receptores  $\alpha_2$  adrenérgicos, inhibiendo la recaptación de noradrenalina (NE) y serotonina, lo que nos explicaría la acción estimulante del centro respiratorio, en correlación con el aumento del volumen respiratorio minuto y el metabolismo basal.

Evidentemente nuestros resultados son concordantes con los obtenidos por otros autores, quienes no encuentran acción depresora del tramadol en ratas y ratones, y más bien refieren cierto efecto estimulante (5). En nuestros resultados apreciamos que las variaciones del volumen respiratorio minuto, el volumen estándar de O<sub>2</sub> y el metabolismo basal guardan estrecha relación y un gran paralelismo. Si tenemos en cuenta que la acción analgésica del tramadol es equiparable a la de la morfina, tal como lo demostráramos anteriormente (trabajo en prensa), pero de mayor duración y

sin la acción depresora del centro respiratorio, la comunidad médica y, particularmente, los pacientes tienen a su disposición un fármaco de enorme valor en el tratamiento de una de las manifestaciones más importantes del sufrimiento humano: el dolor.

## CONCLUSIONES

Del estudio realizado en nuestro laboratorio podemos concluir que:

- 1.- El tramadol, en dosis efectiva-50 (DESO) carece de acción depresora del centro respiratorio, en ratones.
- 2.- El tramadol estimula en forma estadísticamente significativa el centro respiratorio, evidenciado por un incremento del volumen respiratorio minuto y metabolismo basal.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. **Behar M, Magora F, Olshwang D et al.**- Epidural Morphine in treatment of pain. Lancet 1(8115): 527-9, 1979
2. **Bonnica JJ.**- **The management of Chronic pain.**- Philadelphia. Lea and Febiger, 1953.
3. **Castañeda B y col.** Efecto Comparativo del Tramadol y Morfina sobre el centro respiratorio y acción analgésica (en prensa).
4. **De Felice E.A y Saunders A.** Principios básicos en el tratamiento del dolor. Triángulo, vol 20, N° 11 :43-49,1982
5. **Friederichs E.**- Actividad Farmacológica del Tramadol, Simposio sobre Tramadol, Leipzig, Alemania: 1-25, 1990
6. **Geigy JR.** Documenta Geigy. Tablas Científicas. 5° edición
7. **Haumes, Lachmann, Veraalk y Eidman.**- Clohidrato de Tramadol: Ausencia de depresión respiratoria en comparación con morfina en el alivio del dolor postoperatorio. VI Congreso Mundial del Dolor. Adelaida, Australia:8, 1980
8. **Hennies HH, Friederichs E, Wilsmann KM, Flohel.**- Effect of the opioid analgesics tramadol on inactivation of norepinephrine and serotonin. Arzneimittel-Forsch, 1982.
9. **Terenius I.**- Mediadores Bioquímicos del Dolor. Triángulo. vol.220, N°11 :19-26,1982