

Tramadol oral de liberación retardada

D. SAMPER

Clínica del Dolor. Servicio Anestesiología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

El dolor leve-moderado es, sin duda, el de mayor prevalencia en la población y debe ser tratado con AINE y/u opioides débiles siguiendo la escala analgésica de la OMS. Si bien está ampliamente difundido el uso de los primeros, sigue habiendo reticencias en el colectivo médico a la hora de utilizar los opioides.

Aún a falta de un total consenso a la hora de utilizar opioides potentes en el dolor crónico no oncológico, está totalmente establecido y aceptado, si el dolor no es grave, el uso de opioides débiles, que por su bajo potencial de generar farmacodependencia no deben suscitar tantos problemas a la hora de solicitar su concurso en el tratamiento del dolor. Dentro de este grupo de opioides deberíamos situar al tramadol como el de mayor potencia analgésica, probablemente por su doble mecanismo de acción: unión a receptores opioides μ , κ y δ e inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

Debemos, pues, diferenciar claramente ambos grupos de opioides tanto por su menor efecto analgésico como por sus menores efectos secundarios. De la misma manera que normalmente no plantea problemas la prescripción de AINE para tratar diversos tipos de dolor agudo o crónico leve, no debe limitarse el uso de opioides débiles si la valoración del dolor sugiere la necesidad de su uso.

El tramadol, codeína, dihidrocodeína y dextropropoxifeno, que integran en nuestro país este grupo de opioides, deben ser considerados como analgésicos potentes más que opioides débiles y como tales utilizarse sin prejuicios. Sus efectos secundarios son sensiblemente inferiores tanto en intensidad como en gravedad a los de los opioides potentes y no deben impedir su utilización siempre que estén indicados. En absoluto podemos considerar a los mitos típicos de la morfina: la depresión respiratoria como efecto secundario de este grupo, tampoco la adicción psíquica y tolerancia. En cambio, sí el estreñimiento, náuseas y vómitos y la sensación de inestabilidad, sedación o somnolencia son efectos indeseables que se pueden presentar y en ocasiones obligar a suspender o disminuir dosis del opioide administrado.

A diferencia de los opioides potentes y, como efecto no deseable, los opioides débiles sí tienen dosis techo,

es decir, no deben sobrepasarse las dosis máximas aconsejadas dado que ello no conduce a más analgesia sino a más efectos secundarios.

A diferencia de los AINE no debe plantear problemas importantes el mantener durante largo tiempo el tratamiento con opioides, lo que es de gran valor en enfermos con dolor crónico. La disponibilidad de presentaciones retardadas es un factor positivo a la hora de poder reducir el número de dosis diarias; debe tenerse en cuenta que la polifarmacia está presente en muchos de nuestros enfermos, por lo que debe priorizarse, siempre que sea posible, el uso de fármacos cuya farmacocinética permita obtener un mismo efecto analgésico con la menor cantidad posible de dosis diarias.

Para evitar los problemas de los fármacos de acción terapéutica corta y facilitar el cumplimiento terapéutico se llegó al concepto y a la necesidad de las formas farmacéuticas de "liberación modificada y prolongada", que no deben ser confundidas con las "formas retardadas", ya que las formas de liberación modificada no sólo están destinadas a retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también a prolongar su acción disminuyendo el riesgo de efectos secundarios.

Dichas formas farmacéuticas se obtienen mediante sistemas matriciales de liberación que consisten en dispersiones particulares uniformes del principio activo en el interior de una matriz que regula la liberación del principio activo. Dichas matrices pueden ser hidrófilas o lipofílicas, siendo estas últimas las que permiten una liberación controlada y uniforme de los gránulos del principio activo.

Disponemos en el mercado de un preparado opioide débil en forma retardada con matriz hidrófila, el **tramadol oral de liberación retardada** en presentaciones de 100, 150, 200 mg administrables cada 12 h; y de 2 preparados opioides débiles en forma prolongada con matriz lipofílica, el **tramadol oral de liberación prolongada y controlada** en presentación de 75 mg cada 12 h y en comprimidos de 150, 200, 300 y 400 mg cada 24 h.

El tramadol es un opioide débil, comercializado por primera vez en Alemania en 1977, cuyos efectos analgésicos derivan de un doble mecanismo de

Tabla 1.

Características	Tramadol retard (2 al día)	Tramadol prolongado (1 o 2 al día)	Tramadol liberación normal (3-4 día)
Matriz	Hidrofílica	Lipofílica	No matriz
Forma liberación	Prolongada (12 h)	Prolongada (12 h o 24 h)	Convencional (6-8 h)
Cinética liberación	No lineal	Lineal	No lineal
Liberación tramadol	No controlada	Controlada	No controlada
	Lenta	Lenta	Rápida
	No controlada	Controlada	No controlada
	No uniforme	Uniforme	No uniforme
Niveles séricos tramadol	Fluctuantes	Uniformes	Fluctuantes
	No constantes	Constantes	No constantes
	Duración: 12 h	Duración 12/24 h	Duración 6-8 h

acción ejercido a nivel del SNC y en las vías de transmisión y control del dolor:

- Unión débil a receptores opioides μ , κ y δ .
- Inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Como consecuencia de este doble mecanismo de acción el tramadol modifica intensamente no sólo el sistema de transmisión sino también el sistema de percepción y modulación del dolor, lo que lo convierte en el opioide débil de elección en el tratamiento del dolor neuropático.

La utilidad del tramadol en el tratamiento del dolor moderado-grave ha sido suficientemente demostrada desde su introducción en el mercado; sus múltiples presentaciones en forma de comprimidos, cápsulas, gotas y solución oral a diferentes dosis lo hacen, además, idóneo para poder titular adecuada y justamente en cada enfermo.

La eficacia de su forma retardada, comercializada en 1992, fue comprobada en diversos estudios clínicos, destacando un estudio observacional realizado en 3.348 pacientes de centros de atención primaria afectos de dolor musculoesquelético con EVA ≥ 4 .

La presentación de tramadol de liberación prolongada y controlada ofrece la ventaja de mantener los niveles plasmáticos de tramadol de forma constante y sin fluctuaciones, reduciendo las tomas diarias a una única, lo que favorece el cumplimiento terapéutico. No debemos buscar más ventajas respecto a las formas previas de tramadol, dado que estamos utilizando la misma molécula activa (Tabla 1)

La eficacia clínica del tramadol de liberación controlada en el dolor de intensidad moderada-grave fue evaluada positivamente en 10 ensayos clínicos que

incluían más de 2.400 pacientes y que valoraban la efectividad y el control prolongado del dolor, así como la seguridad en tratamientos a medio y largo plazo.

Hace 2 años se presentó el estudio "ITACA", que, contando con la colaboración de 100 unidades del dolor españolas, valoró la eficacia y efectos secundarios de tramadol de liberación controlada en dosis única diaria en más de 600 pacientes afectos de dolor nociceptivo no oncológico, en su mayor parte osteoarticular, de intensidad moderada-grave con EVA ≥ 5 cm, objetivándose una reducción significativa del dolor y un óptimo perfil de tolerabilidad.

Finalmente, un reciente estudio comparativo de esta presentación respecto al tramadol de liberación normal en 279 pacientes con dolor por osteoartritis demostró igual efectividad en ambas presentaciones, con presencia de efectos secundarios similar y relacionado con la de los opioides en general.

Por lo tanto, consideramos que el tramadol de liberación controlada y prolongada es una eficaz alternativa analgésica en enfermos con dolor crónico moderado-grave en los que se precise mantener el analgésico durante un largo período de tiempo. Creemos, sin embargo, que es conveniente titular la dosis ajustada a cada enfermo mediante la administración de tramadol de liberación normal, pudiendo pasar, posteriormente, una vez obtenida la dosis apropiada, a esta presentación controlada por su mayor comodidad de uso.

Bibliografía

1. Bodalia B, McDonald CJ, Smith FJ. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of one-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2):142-9.
2. Adler L, McDonald C, O'Brien C, et al. A comparison of once daily tramadol with normal release tramadol in

- the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2196-9.
3. Brinker A, Bonnel RA, Beitz J. Abuse, dependence, or withdrawal associated with tramadol. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):964.
 4. Wilder-Smith Ch, Hill L, Spargo K, et al. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release-tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID'S: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91(1-2):23-31.
 5. Shipton EA. Tramadol –present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28(4):367-74.
 6. Savoia G, Loreto M, Scibelli G. Systemic review of trials on the use of tramadol in the treatment of acute and chronic pain. *Minerva Anesthesiol* 2000;66(10):713-31.
 7. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4(Suppl A):15-21[review].
 8. Sindrup SH, Anderson G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83(1):85-90.
 9. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
 10. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996;52(Suppl 3):39-47.
 11. Hummel T, Roscher S, Pauli E, et al. Assessment of analgesia in man: tramadol controlled release formula vs tramadol standard formulation. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;51(1):31-8.
 12. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekeley SM, et al. Tramadol: pain relief by an opioide without depression of respiration. *Anesth Analg* 1992;47:291-6.
 13. Napp Laboratories Limited. An open, multiple dose, two part, randomised, crossover study to compare the steady state pharmacokinetics of tramadol from tramadol once-a-day compressed multiparticulate tablet 200 mg with tramadol hydrochloride normal release capsule 50 mg 6-hourly.
 14. Napp Laboratories Limited. A double blind, randomised, parallel group, study to compare the efficacy and tolerability of controlled release once-a-day tramadol CR tablets and codeine/paracetamol capsules in patients with osteoarthritis.
 15. Napp Laboratories Limited. A long-term evaluation of controlled release once-a-day tramadol tablets in patients with osteoarthritis.