

PRINCIPIOS ACTIVOS

DOLOR 2006;21:100-10

Combinación analgésica tramadol/paracetamol

J. PÉREZ-CAJARAVILLE¹, S. TAPIES LLOBET¹, A. LAFUENTE¹, J.R. ORTIZ GÓMEZ² E I. GIL-ALDEA³

RESUMEN

En primer lugar se describen los aspectos generales de la monoterapia con tramadol y paracetamol y posteriormente la combinación tramadol/paracetamol: su interacción farmacológica, de carácter farmacodinámico y de carácter farmacocinético.

Se comenta la literatura médica que respalda la combinación tramadol 37,5 mg con paracetamol 325 mg en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio, en el dolor lumbar y en el dolor crónico de la osteoartritis.

Entre las varias ventajas de la combinación se encuentra conseguir un efecto aditivo de la combinación frente a sus componentes por separado sin aumentar las reacciones adversas.

Palabras clave: Combinación tramadol/paracetamol. Dolor agudo/postoperatorio. Dolor lumbar. Dolor crónico/osteoartritis.

ABSTRACT

In the first place there is a description of the general aspects of monotherapy with tramadol and paracetamol and later the combination of tramadol/paracetamol: their pharmacological interaction, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics.

The medical literature that supports the combination of tramadol 37.5 mg with paracetamol 325 mg in the treatment of acute postoperative pain, back pain and chronic osteoarthritis pain is also discussed.

Among the various advantages of the combination are the additive effect of the combination compared to the separate components without increasing the adverse reactions.

Key words: Combination tramadol/paracetamol. Acute/postoperative pain. Back pain. Chronic/osteoarthritis pain.

¹Unidad de Dolor. Departamento de Anestesiología
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona, Navarra

²Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor
Hospital García Orcoyen
Estella, Navarra

³Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Pamplona, Navarra

Dirección para correspondencia:

Juan Pérez-Cajaraville
Responsable Unidad del Dolor
Clínica Universitaria de Navarra
Avda. Pío XII, 36
31008 Pamplona
E-mail: jjperezca@unav.es

INTRODUCCIÓN

El organismo humano posee sistemas que permiten regular su respuesta ante un estímulo nociceptivo y que constituyen el llamado sistema analgésico.

A nivel periférico, actúa un mecanismo saturable conocido como «teoría de la puerta de entrada» (Melzack y Wall, 1965) que modula la transmisión al cerebro de dichos impulsos nociceptivos. La saturación de este mecanismo provoca la percepción del dolor.

A su vez, este mecanismo es regulado directamente por el sistema nervioso central a través de una modificación del umbral de saturación, cuya magnitud depende de la información que se recibe de todo el organismo, corteza cerebral y experiencias retrógradas (Yaksh y Hammond, 1982).

De todos es conocido que en el sistema analgésico participan diversos mediadores celulares, fundamentalmente prostaglandinas, péptidos opiáceos, serotonina y noradrenalina. Las prostaglandinas PGE₂ (induce dolor crónico) y PGI₂ (induce dolor agudo) se liberan en las células de los tejidos, provocando un estado de hipersensibilización en terminaciones periféricas, lo que causa un incremento de la respuesta a estímulos dolorosos (Higgs, 1979). En el sistema nervioso central se sintetiza predominantemente la PGE₂. Los péptidos opiáceos son sustancias endógenas sintetizadas por fibras nerviosas, similares a la morfina, y que por tanto pueden interactuar de forma específica sobre receptores opioides.

El sistema serotoninérgico está directamente implicado en el control eferente de la sensibilidad dolorosa en el sistema nervioso central. La noradrenalina inhibe la transmisión de los reflejos nociceptivos mediante la activación de receptores alfaadrenérgicos α_2 .

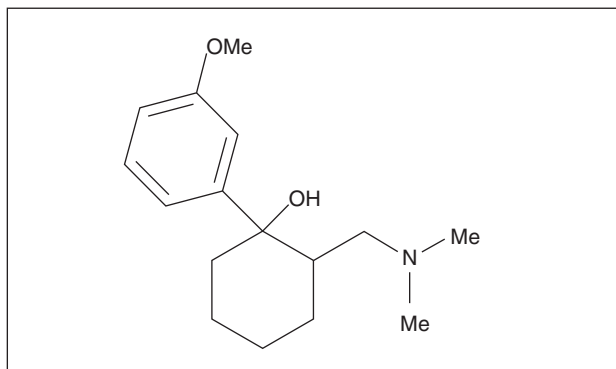


Figura 1. Estructura química tramadol.

En terapéutica del dolor, el uso conjunto de opiáceos y no opiáceos se ha basado tradicionalmente en la teoría de que los opiáceos actúan fundamentalmente a nivel central, mientras que los analgésicos no opiáceos lo hacen a nivel periférico. Sin embargo, ambos han mostrado su capacidad para actuar tanto a nivel central como periférico en mayor o menor medida¹.

TRAMADOL Y PARACETAMOL EN MONOTERAPIA: ASPECTOS GENERALES

Tramadol

Estructura química (Fig. 1)

Los analgésicos opioides se caracterizan por tener estructuras químicas bastante heterogéneas. Estructuralmente, los opioides se pueden clasificar en ocho grupos, que son: pentacíclicos, hexacíclicos u oripavinas, tetracíclicos o morfinaos, tricíclicos o benzomorfanos, bicíclicos, derivados de 3,3-difenilpropilamina, aminotetralinas, y otros. No existe una relación directa entre la actividad del fármaco y su estructura química. El tramadol, sin ser estructuralmente derivado de los alcaloides del opio, posee actividad opioide.

El tramadol es una fenilpiperideína ciclohexano que presenta cierta similitud con la codeína y, como ésta, tiene una afinidad débil/moderada por los receptores opioides, si bien posee una eficacia antiálgica intermedia entre la de la codeína y la de la morfina.

Mecanismo de acción

El tramadol actúa como un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ con una mayor afinidad por los receptores μ .

También contribuyen a su efecto analgésico la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y el aumento de la liberación de serotonina en las terminaciones nerviosas de los respectivos sistemas de neurotransmisión, lo que explicaría que su acción no sea totalmente antagonizable por la naloxona.

Dado que las terminaciones nerviosas de los sistemas de neurotransmisión en los que hay recaptación neuronal de noradrenalina y liberación de serotonina forman parte de los sistemas endógenos que controlan el dolor en el asta posterior de la médula espinal, el incremento de la actividad de estos neurotransmisores podría contribuir a la acción analgésica del tramadol.

Además, su principal metabolito, el O-desmetil-tramadol (M1), muestra una acción agonista sobre los receptores μ más significativa que el agente principal.

Perfil farmacocinético

La semivida de eliminación media del tramadol es de 5,1-5,8/4,7-5,2 h según si éste se encuentra en su forma R (+) o S (-). Por vía oral, tiene una biodisponibilidad del 68%, que puede llegar a ser del 90-100% con las dosis de repetición. El 20% se une a proteínas y puede atravesar la barrera placentaria.

Se metaboliza en el 80% por desmetilación y posterior conjugación.

Farmacocinética en situaciones especiales

El tramadol y sus metabolitos tienden a acumularse tanto en la insuficiencia renal como en la insuficiencia hepática, por lo que deben ajustarse las dosis ante la presencia de dichas enfermedades.

Perfil farmacodinámico

El tramadol es una mezcla racémica de sus dos enantiómeros (+ y -). Cada uno de ellos presenta una capacidad distinta para unirse a los receptores μ y para inhibir la recaptación de aminas. Cuando se combinan, provocan una acción complementaria y sinérgica en relación con el efecto antiálgico; en cambio, ejercen efectos contrapuestos en lo que concierne a la depresión respiratoria o a la actividad anticinética gastrointestinal, por lo que la combinación de ambos enantiómeros produce, en conjunto, menor depresión respiratoria y anticinética que otros opioides.

Posología y formas de administración

El tramadol puede ser administrado por vía parenteral, oral o rectal. Se absorbe de forma rápida en el tracto gastrointestinal, teniendo mayor biodisponibilidad cuando la vía utilizada es la rectal.

La posología oral del tramadol para los adultos es de 50-100 mg/5 h si se administra por vía oral, 100 mg/8-12 h por vía rectal y 100 mg cada 6-12 h por vía parenteral.

Contraindicaciones

El tramadol está contraindicado en aquellos pacientes con historia de epilepsias y no debería usarse en

pacientes que estén recibiendo IMAO. Su uso también debe evitarse en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave y en casos de intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides o psicotrópicos.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios que cabe esperar tras la administración de tramadol son vértigos, cefaleas, confusión, náuseas, vómitos, estreñimiento, sequedad de boca y sudoración.

Paracetamol

Analgésico/antipirético más utilizado en el mundo como consecuencia de su excelente relación riesgo/beneficio y escaso potencial de interacción farmacológica. Han pasado más de 125 años desde la síntesis realizada por Morse en el año 1878 y la demostración de que inhibe la enzima ciclooxigenasa 3 (COX-3). No obstante, seguimos sin poder afirmar con rotundidad su mecanismo de acción.

Estructura química

Su DCI (denominación común internacional) es paracetamol o acetaminofén, pertenece al grupo químico de los paraaminofenoles y su nombre químico es N-(4-hidroxifenil) acetamida.

Paracetamol es un polvo blanco, cristalino, escasamente soluble en agua, muy soluble en alcohol y muy poco soluble en éter y diclorometano. Ácido débil con un valor de pKa (constante de disociación de un fármaco) de 9,5 y, por tanto, se encuentra fundamentalmente no ionizado en el rango fisiológico de pH. Paracetamol es el metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina. Con estos dos últimos compuestos comparte propiedades analgésicas y antipiréticas, pero carece de su efecto inductor de la metahemoglobina. La acetanilida y la fenacetina han caído en desuso.

Las propiedades del paracetamol fueron descubiertas accidentalmente cuando se añade una molécula similar, la acetanilida, en prescripción médica. Intentando modificar esta tóxica estructura, se llega al N-acetil-para-aminofenol, conocido como acetaminofén en EE.UU. y paracetamol en Europa (paraacetil-aminofenol).

Hasta hace poco tiempo, el paracetamol sólo se encontraba disponible para administración endovenosa

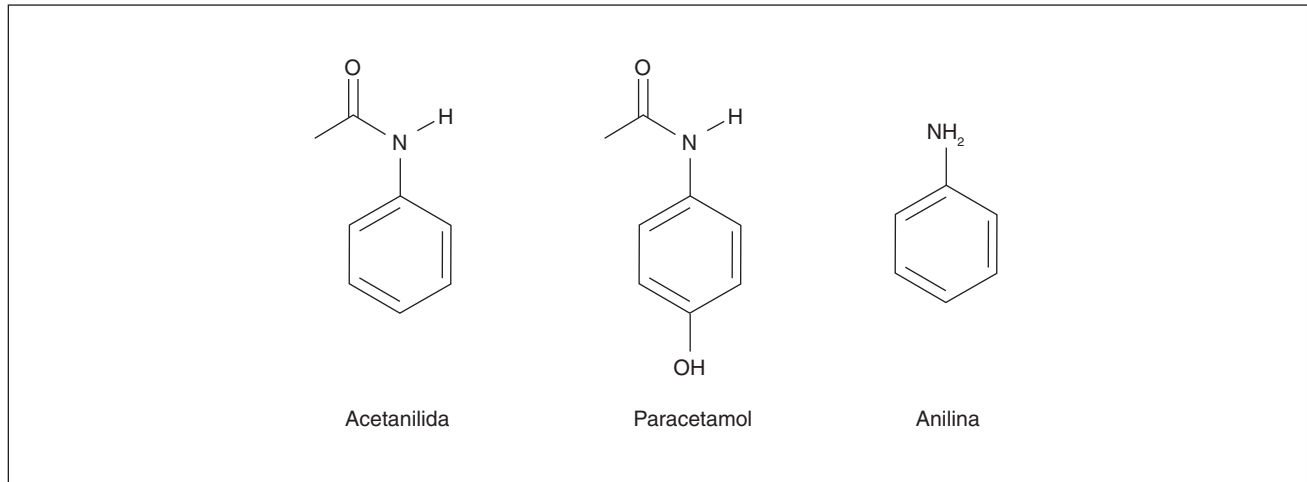


Figura 2. Estructuras químicas.

en forma de propacetamol, un profármaco hidrosoluble del paracetamol. Actualmente, en España se encuentra ya disponible el paracetamol para administración endovenosa (Fig. 2).

En sentido estricto, el paracetamol no es un AINE, dado que carece de actividad inflamatoria. Pese a ello, a menudo se incluye dentro de este grupo por su eficacia antitérmica y analgésica, comparable a la del ácido acetilsalicílico.

Mecanismo de acción

Pese a la intensa investigación químico-farmacológica de las últimas décadas y a la heterogeneidad estructural de los muchos antitérmicos/antipiréticos (AAP) y AINE existentes, la acción fundamental de todos ellos sigue girando en torno a la incuestionable inhibición que ejercen sobre la síntesis de prostaglandinas. En efecto, de modo irreversible como es el caso del ácido acetilsalicílico (AAS), o de forma reversible como es el caso de los demás, todos ellos inhiben la enzima ciclooxigenasa (COX) que convierte al ácido araquidónico en los endoperóxidos cíclicos PGG₂ y PGH₂, para inmediatamente dar forma a los eicosanoides prostaglandinas (PG) y tromboxanos (TX). A partir de esta acción se pretende explicar la pequeña constelación de efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos, tanto los terapéuticos (la analgesia, la antipirexia, la acción antiinflamatoria y antiplaquetaria) como los tóxicos (gastrointestinales, renales, alérgicos, etc.) (Tabla 1).

Tomando esta idea como base real de la acción de los AINE, es preciso adentrarse un poco más en su

expresión a partir de nuevos datos de gran importancia que obligan a matizarla.

Las tres isoenzimas de la ciclooxigenasa, COX-1, COX-2 y COX-3, se han descubierto en los 35 últimos años, siendo Vane² quien en el año 1971 identificó a la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como un objetivo molecular. Tras el descubrimiento de COX-2 (1989-1992)

Tabla 1. Grupos farmacológicos de los analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

Salicilatos	Derivados arilpropiónicos
– Ácido acetilsalicílico	– Dexketoprofeno
– Acetilsalicilato de lisina	– Flurbiprofeno
– Diflunisal	– Ibuprofeno
– Fosfosal	– Dexibuprofeno
– Salicilato sódico	– Ibuproxam
– Salicilamida	– Ketoprofeno
Paraaminofenoles	– Ketorolaco
– Paracetamol	– Naproxeno
– Fenazopiridina	– Piktetoprofeno
Pirazolonas y afines	Fenamatos
– Metamizol	– Ácido mefenámico
– Propifenazona	– Ácido niflúmico
– Fenilbutazona	Oxicams
– Feprazona	– Lornoxicam
Derivados indolacéticos	– Meloxicam
– Acemetazina	– Piroxicam
– Indometazina	– Tenoxicam
– Proglumetazina	Coxib
– Sulindaco	– Celecoxib
– Tolmetína	– Parecoxib
Derivados arilacéticos	– Etoricoxib
– Aceclofenaco	Otros
– Diclofenaco	– Isonixina
– Nabumetona	– Tetrídamina

se pensó que COX-1 era una isoenzima constituyente y responsable de acciones fisiológicas, mientras que COX-2 era inducible, es decir, se producía en trastornos inflamatorios y era responsable de las prostaglandinas patológicas que producen dolor y fiebre. Posteriormente, se ha descubierto que tanto COX-1 como COX-2 tienen funciones fisiológicas y patológicas.

Las COX-1 y COX-2 presentan una homología del 60%; manifiestan valores similares de K_m , los mismos sitios de unión para el ácido araquidónico al cual transforman, y lo metabolizan mediante mecanismos similares. Sin embargo, los genes que dirigen su síntesis son distintos, de manera que el relacionado con la COX-2 tiene lugares de unión específicos para los glucocorticoides, interleukina 6 y otras citoquinas. La COX-1 es una enzima constitutiva que sintetiza PG implicadas en la homeostasis general y, en consecuencia, está expresada en la mayoría de los tejidos del organismo, si bien los valores de su expresión varían entre los diversos tipos celulares.

La COX-3³, descubierta por Chandrasekharan NV, et al., es una isoforma codificada por el gen de la COX-1 como variante de la transcripción y forma parte de una gran familia de enzimas relacionadas con la actividad de la COX (COX-1, COX-3 y proteínas relacionadas con la COX o PCOX). Es posible que sea isoforma constitutiva del sistema nervioso central. Su importancia farmacológica puede estribar en ser diana débil pero selectiva del paracetamol.

Perfil farmacocinético

La semivida de eliminación media del paracetamol es de 2,5 h. El paracetamol ofrece la ventaja de su buena tolerabilidad gastrointestinal, excepcional afectación hematológica y escasas reacciones de hipersensibilidad; además, tras la aparición de su formulación endovenosa, puede administrarse también por vía parenteral cuando la vía oral no está indicada o cuando se desea alcanzar concentraciones altas en poco tiempo. La velocidad de absorción por vía oral depende fundamentalmente de la velocidad del vaciado gástrico, dado que se absorbe de forma casi completa en el intestino delgado. Por vía oral, tiene una biodisponibilidad dosis-dependiente del 75-90%.

Algunos autores afirman que la absorción se retrasa con los alimentos (especialmente aquellos ricos en carbohidratos) y con los fármacos que demoren el vaciamiento (opiáceos y anticolinérgicos)⁴.

Se metaboliza casi por completo a nivel hepático, aproximadamente un 60% es eliminado por gluco-

ronoconjugación y el resto como formas conjugadas de sulfato y cisteína.

Farmacocinética en situaciones especiales

En pacientes con insuficiencia renal grave, el intervalo mínimo entre dosis será de ocho horas.

No se debe olvidar la grave toxicidad hepática diferida que provocan las dosis altas de paracetamol (por encima de los 4-6 gramos diarios o menos en pacientes hepatópatas o consumidores importantes de alcohol), tratable con N-acetilcisteína, así como tampoco la sospecha, común para otros AAP/AINE, de provocar la nefropatía analgésica cuando se administra de forma crónica. Pese a ello, el paracetamol es el analgésico de elección para dolores leves y moderados y para hipertermias moderadas, tanto en el niño como en el adulto.

Perfil farmacodinámico

El paracetamol tiene un mecanismo de acción todavía poco claro, si bien parece actuar a nivel central mediante la inhibición de la síntesis de óxido nítrico mediada por N-metil-D-aspartato (NMDA) o sustancia P. También puede inhibir la liberación de la PGE_2 en el SNC⁵.

Su principal inconveniente es el bajo techo antiálgico que se alcanza con 1-1,2 gramos y es similar al del ácido acetilsalicílico a esas mismas dosis. Como carece de actividad antiinflamatoria, es inútil incrementar la dosis en un intento de provocar la acción antiinflamatoria y así suprimir uno de los componentes que contribuyen al dolor. Ésta es la ventaja que, en conjunto, tienen los AINE a dosis altas sobre los AAP en los dolores con componente inflamatorio: a su acción analgésica propiamente dicha suman la acción antiinflamatoria y, con ello, reducen uno de los elementos que contribuyen al mantenimiento del dolor.

Posología y formas de administración

Al igual que el tramadol, el paracetamol se encuentra disponible para administración endovenosa, oral y rectal. Por vía oral, la dosis habitual en adultos es de 500-650 mg/4 h o de 1 g/6-8 h, con un máximo de 4 g/día. En supositorios, la dosis en adultos es de 650 mg/4-6 h, sin exceder los 4 g/día.

Por vía endovenosa, la dosis habitual en adultos es de 1 g/4-6 h, con el mismo máximo diario de 4 g.

Contraindicaciones

La administración de paracetamol está contraindicada en aquellos pacientes con insuficiencia hepática grave.

Efectos secundarios

La aparición de reacciones adversas con el paracetamol es poco frecuente. Pueden observarse alteraciones de las enzimas hepáticas y/o ictericia, casi siempre de carácter reversible. De forma muy ocasional pueden aparecer también reacciones cutáneas. Se ha descrito también la posibilidad de observar leucopenia, si bien ésta tiene un carácter excepcional.

COMBINACIÓN TRAMADOL/PARACETAMOL

Interacción farmacológica

La Agencia Europea para la Evaluación de los Productos Medicinales define una interacción farmacológica como «cualquier alteración del efecto farmacológico de un fármaco, tanto por modificación de los parámetros farmacocinéticos como de los farmacodinámicos, que surge como consecuencia de factores dietéticos, hábitos sociales o por la administración simultánea de otro fármaco».

Las interacciones se pueden clasificar en tres grupos: interacciones de carácter galénico (al mezclar dos o más fármacos en una misma solución se aprecian incompatibilidades físico-químicas), interacciones de carácter farmacodinámico (modificaciones en la respuesta del órgano efector que pueden dar lugar a fenómenos de sinergia o antagonismo) e interacciones de carácter farmacocinético (debidas a modificaciones sobre los procesos de absorción, distribución y eliminación producidas por un fármaco sobre el otro) (Cos, 1997).

Interacción de carácter farmacodinámico

A nivel farmacodinámico, la adición de paracetamol a tramadol provocó una analgesia sinérgica en un intervalo específico de proporciones de dosis en ratones CD-1[®] sin virus (18-24 g; Charles River Laboratories). Con proporciones semejantes a la que existe en la asociación a dosis fijas (paracetamol:tramadol 8,67:1), los efectos fueron aditivos (proporción, 1:5,7) o significativamente sinérgicos (proporción, 1:19; $p < 0,05$)⁶.

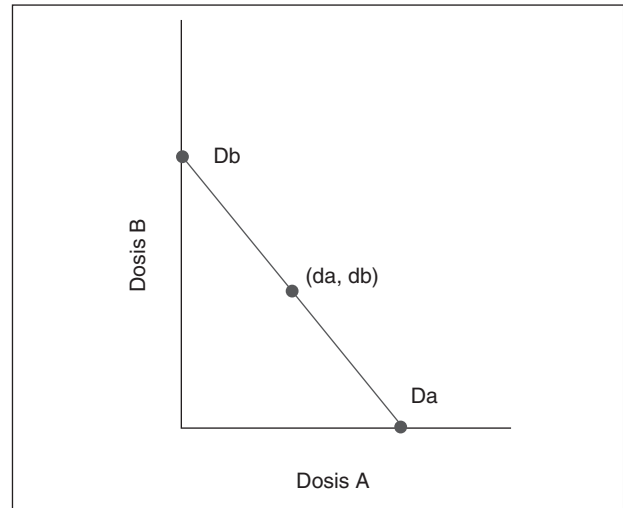


Figura 3. Isoblograma de interacción cero.

Las dosis de paracetamol y tramadol (325/37,5 mg) han sido matemáticamente calculadas para conseguir, con dosis menores a las habituales, la máxima eficacia y la mayor seguridad.

Este cálculo se realiza con el llamado isoblograma: una representación gráfica en un eje de coordenadas. En cada uno de los ejes se representan las dosis equiefectivas de los dos fármacos (D_a y D_b). Estos dos puntos se unen mediante una línea llamada aditiva o de interacción. Pueden ocurrir tres cosas:

1. Los fármacos no interaccionan: en este caso, los puntos que representan las dosis efectivas (D_a y D_b) estarán situados sobre la línea. Isoblograma de interacción cero (Fig. 3).
2. La combinación es más efectiva de lo esperado: se necesitan menos cantidades de D_a y D_b para producir el mismo efecto, mientras que la D_a y la D_b permanecen inalteradas. El isoblograma será cóncavo. Isoblograma de interacción sinérgica de una combinación de dos sustancias. Éste es el caso de paracetamol/tramadol (Fig. 4).
3. Cuando los fármacos en combinación son menos efectivos de lo esperado, D_a y/o D_b deben ser incrementados para obtener el mismo efecto (antagonismo). El isoblograma será convexo. Isoblograma de interacción antagonista de una combinación de dos sustancias (Fig. 5).

Interacción de carácter farmacocinético

En un estudio con tramadol y paracetamol en 24 voluntarios sanos⁷ no se observaron diferencias signifi-

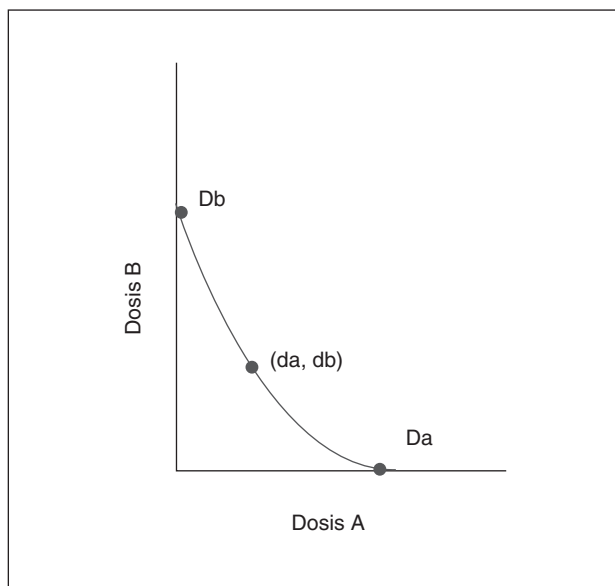


Figura 4. Isoblograma cóncavo.

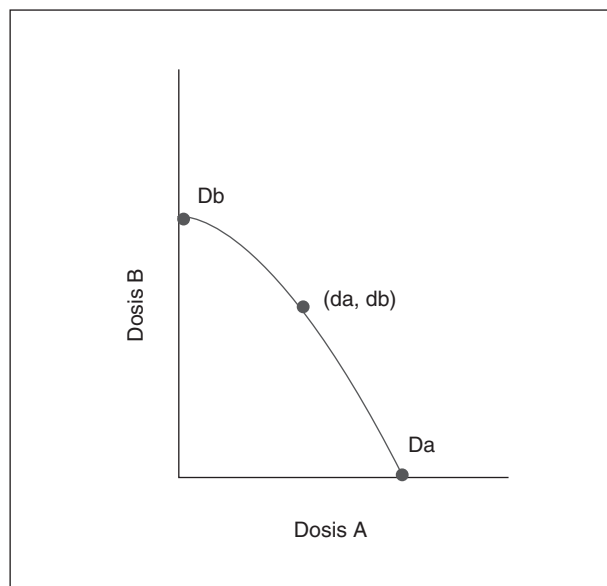


Figura 5. Isoblograma convexo.

cativas en la farmacocinética de los dos enantiómeros del tramadol ni en el paracetamol si se comparaba la asociación con la monoterapia.

En otro estudio⁸ con tramadol y paracetamol oral en voluntarios sanos, la biodisponibilidad de tramadol y su metabolito O-desmetil-tramadol (M1) fue inferior a la descrita después de la monoterapia, mientras que la del paracetamol no se alteró.

Por otro lado, un estudio con tramadol y propacetamol endovenosos⁹ concluyó que la farmacocinética del propacetamol y del enantiómero R (+) del tramadol no se veía influenciada por su administración de forma conjunta. Sin embargo, se observó que el paracetamol puede desplazar al S (-) tramadol de su unión a estructuras tisulares, provocando un aumento de la velocidad con la que el fármaco retorna al compartimento central y, en último término, de los niveles de dicho enantiómero en plasma.

Eficacia clínica de la combinación: ensayos clínicos

La combinación tramadol 37,5 mg con paracetamol 325 mg ha sido respaldada en la literatura médica desde varios frentes:

- Dolor agudo/postoperatorio
- Dolor lumbar
- Dolor crónico/osteoartritis

Dolor agudo/postoperatorio

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor agudo como un dolor de reciente comienzo y duración probablemente limitada, que generalmente tiene una relación temporal y causal con una lesión o enfermedad. Esto lo distingue del dolor crónico, el cual se define como dolor que persiste a lo largo de períodos más allá del tiempo de cicatrización de la lesión, frecuentemente sin una causa claramente identificable.

La Escalera terapéutica de la OMS fue diseñada para el tratamiento del dolor crónico y de origen oncológico. Dependiendo de la intensidad del dolor y de la respuesta al tratamiento, se pasa de un peldaño a otro¹⁰. Por su sencillez y utilidad, se toma como referencia para el tratamiento del dolor en general. Sin embargo, en el tratamiento del dolor agudo, a menudo hay que recurrir al «ascensor terapéutico».

El paracetamol parenteral tiene un escaso efecto antiinflamatorio, por lo que a menudo se le clasifica aparte, como analgésico/antipirético (AAP). Su dosis habitual es de 1 g cada 6 horas. Puede utilizarse con mayor margen de seguridad que los AINE en cuanto a su perfil de efectos secundarios, pero ha de evitarse en la insuficiencia hepática. Puede conseguirse un efecto sinérgico al asociarse a otros AINE.

Mención aparte merece el tramadol, un opioide de baja afinidad, antiguo pero de introducción relativamente reciente en nuestro medio. Resulta interesan-

te el hecho de que no produce depresión respiratoria a dosis terapéuticas y su escasa capacidad de producir tolerancia o adicción¹¹. El hecho de que la analgesia producida por el tramadol sólo es antagonizada en un 30% por la naloxona demuestra que este fármaco no es sólo un agonista opioide. Su potencia clínica es una décima parte de la morfina y se ha utilizado con eficacia para el dolor postoperatorio y el dolor crónico. Como con el resto de los opiáceos, puede originar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca y confusión en pacientes ancianos.

La combinación paracetamol/tramadol ha sido objeto de estudio en diferentes aspectos de dolor agudo, dolor dental, dolor poscirugía abdominal¹² y ortopédica.

- Medve RA, et al.¹³ comenta un metaanálisis de tres ensayos de dosis única, doble ciego, diseño paralelo en pacientes con dolor moderado-intenso tras extracción del 2.º o 3.º molar: 1.197 pacientes se aleatorizaron para recibir en dosis única tramadol/paracetamol (75/650 mg), tramadol (75 mg), paracetamol (650 mg), ibuprofeno (400 mg) o placebo. La combinación tramadol/paracetamol demostró ser superior a placebo y a los fármacos por separado y similar a ibuprofeno en las variables alivio del dolor y duración de la acción. La combinación no produjo un aumento de las reacciones adversas. Tramadol/paracetamol actúa en 17 minutos, significativamente más rápido que paracetamol/codeína e ibuprofeno.
- En el estudio con pacientes de cirugía ortopédica y abdominal (n = 305) se aleatorizó a los pacientes a tramadol/paracetamol 37,5/325 mg, codeína/paracetamol 30/300 mg o placebo. Tramadol/paracetamol era superior a placebo. Sin embargo, era de similar eficacia clínica al grupo de codeína/paracetamol, con menor incidencia de efectos adversos (8,2 vs 10,1% para codeína/paracetamol).
- Edwards JE, et al. dirigieron un metaanálisis sobre 7 estudios aleatorizados de tramadol/paracetamol (75 o 112,5/650 o 975 mg), encontrando un NNT (número de pacientes a tratar) significativamente más bajo para la asociación que la administración por separado de los principios activos¹⁴.
- En un metaanálisis¹⁵ con 1.376 pacientes (dolor agudo dental, ginecológico y ortopédico) concluyen afirmando que una dosis de la asociación resulta más efectiva que administrar paracetamol o tramadol por separado, con similar eficacia a ibuprofeno en dolor agudo^{16,17}.

Tabla 2. Efectos adversos

Efectos adversos	T + P	C + P
Somnolencia	17%	24%
Estreñimiento	11%	21%
Cefalea	11%	7%
Prurito/rash	8%	8%

Dolor lumbar

- La asociación de tramadol/paracetamol (37,5/325 mg) se ha empleado en dos estudios aleatorizados^{18,19} con grupo placebo. Con una serie de 654 pacientes, concluyen que en los pacientes tratados con la asociación existen diferencias estadísticamente significativas en escalas de dolor, cuestionario de MacGill, cuestionario de Roland y un incremento de calidad de vida mediante el SF-36.
- Perrot S, et al. comparan la asociación que nos concierne *versus* tramadol 50 mg en un estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado. Concluyen que la eficacia analgésica y grado de satisfacción son equiparables, pero, no obstante, los efectos adversos fueron menores en el grupo de la asociación²⁰.
- En otro estudio comparativo entre comprimidos de tramadol/paracetamol (37,5/325 mg) y codeína/paracetamol (30/300 mg) para dolor crónico realizado por Mullican MS, et al.²¹ en 462 pacientes diagnosticados de dolor lumbar crónico no maligno y/o osteoartritis, observaron que los niveles de analgesia para inicio de acción, duración y alivio eran muy similares. Sin embargo, se produjeron menos efectos adversos en el grupo de tramadol/paracetamol (Tabla 2).
- En esta misma línea, el estudio realizado recientemente por Pickering G, et al.²², demostrando que la combinación tramadol/paracetamol (37,5/325 mg) y codeína/paracetamol (30/500 mg) tiene una eficacia analgésica similar, encontrando diferencias principales en efectos adversos. Así, se describió una mayor incidencia de somnolencia y de enlentecimiento de la capacidad de reacción en el test visual de capacidad de respuesta para el grupo codeína/paracetamol.
- Se han publicado dos estudios aleatorizados, doble ciego, buscando tolerabilidad y efectividad al

añadir la combinación tramadol/paracetamol al tratamiento de base del paciente, bien con AINE o con inhibidores COX-2, encontrando sinergismo²³ y buena tolerabilidad²⁴.

Dolor crónico/OA

- Existen múltiples estudios realizados como monoterapia, tanto de paracetamol como de tramadol. Dos de los más recientes²⁵, en osteoartritis, avalan la buena tolerabilidad del paracetamol, aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad frente a AINE²⁶. En osteoartritis (OA) se llega a la conclusión del uso de paracetamol como fármaco de primera línea, recomendaciones hechas por el *American College of Rheumatology* y la asociación europea contra el reumatismo (*European League Against Rheumatism*)²⁷. El tramadol puede ser una opción válida en situaciones donde los AINE fracasan.
- En un multicéntrico, doble ciego, control-placebo realizado sobre 230 pacientes diagnosticados de OA de rodilla o cadera, el uso de tramadol de liberación retardada a dosis de 200 mg/día produce una reducción significativa del dolor al día 7 ($p = 0,002$) y al día 14 ($p = 0,010$) frente a placebo. El grado de satisfacción es bueno en un 61,2% de pacientes comparado con el 30,4% del grupo placebo²⁸.
- Existen otros artículos en la literatura médica comparando AINE con alguno de los componentes de la combinación en los que sugieren una eficacia similar en OA^{29,30}.

Los estudios comentados en el párrafo anterior están realizados con monoterapia, no con combinación. Sirvan de referencia los artículos de Mullican WS²¹, Emkey R²³ y Silverfield JC²⁴, comentados en la sección dolor lumbar, como referencia del dolor crónico y la mayor efectividad de la asociación tramadol/paracetamol.

- También se ha evaluado la efectividad y seguridad (tramadol 37,5 mg/paracetamol 325 mg) en la población anciana con osteoartritis³¹, en un estudio aleatorizado, doble ciego con grupo placebo en una muestra de 308 pacientes. Los resultados, nuevamente, demuestran la superioridad ($p = .010$) frente a placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea (18,8%), vómitos (13,0%), mareo (11,6%) y estreñimiento (4,3%).

Tabla 3. Costes comparativos

Fármaco	Euros
Ibuprofeno (1.200 mg)	0,23
Paracetamol (3.000 mg)	0,23
Tramadol (300 mg)	1,13
Codeína + paracetamol (3.000 mg)	0,54
Tramadol + paracetamol (3.000 mg)	2,96

Coste efectividad de la asociación tramadol/paracetamol

Evaluar de forma estricta el coste real de un fármaco y su efectividad resulta de difícil consenso. La variabilidad interindividual juega un importante papel a la hora de evaluar la eficacia farmacológica de la asociación tramadol/paracetamol.

El coste basado en la dosis diaria definida (DDD) es una aproximación muy simple y muy utilizada de comparar económicamente fármacos, pero no es un estudio de coste-efectividad, ya que en absoluto tiene en cuenta la efectividad de las opciones.

- El comité de evaluación de nuevos medicamentos del Gobierno Vasco publicó en su boletín número 93-2004 un coste comparativo de la asociación tramadol/paracetamol, con la afirmación que el coste comparativo de tramadol/paracetamol frente a codeína/paracetamol es más de cinco veces superior. Utilizando para el cálculo del coste/DDD de las asociaciones codeína/paracetamol y tramadol/paracetamol la DDD de paracetamol (3.000 mg) (Tabla 3).

En este estudio se supera la dosis máxima diaria recomendada (300 mg tramadol/2.600 mg paracetamol) y esta dosis podría enmarcarse dentro del rango de tratamiento para dolor moderado/intenso, que no cubrirían tanto paracetamol como ibuprofeno.

- Recientemente, Mark JC Nuijten, et al.³² han publicado un estudio basándose en tres publicaciones internas³³⁻³⁵ del laboratorio Grünenthal realizadas en España, Austria y Países Bajos. El análisis económico de la asociación tramadol/paracetamol posee grandes ventajas de minimización de coste, según los autores, si se comparan con codeína/paracetamol, tramadol de liberación inmediata y AINE asociados o no a protector gástrico (Tabla 4).

Analizan el coste según indicación con estos resultados:

Tabla 4. Costes comparativos

Tratamiento	Euros
Tramadol/paracetamol	244,45
AINE + inhibidor bomba protones	317,32
AINE +antagonistas receptor H ₂	200,67
AINE	125,86

- Dolor postoperatorio, agudo; tramadol/paracetamol *versus* codeína/paracetamol durante seis días de tratamiento tramadol/paracetamol = 42,46 euros, codeína/paracetamol = 43,56 euros.
- Dolor lumbar; tramadol/paracetamol *versus* tramadol de liberación inmediata en 5 y 10 días de tratamiento, siendo más económico el coste en un 30%.
- Dolor crónico: período tratamiento de seis meses.

A estos dos últimos grupos añaden un factor de riesgo gastrointestinal y renal que hace incrementar el coste del tratamiento. No se tiene en cuenta el coste a medio plazo.

CONCLUSIONES

- El perfil farmacocinético del paracetamol no sufre alteraciones cuando se administra conjuntamente con tramadol.
- Seguramente, la administración conjunta de ambos principios activos no muestra sinergismo y sí un posible efecto sumatorio de ambos fármacos, aunque existen publicaciones médicas que avalan lo primero.
- La asociación tramadol/paracetamol autorizada en nuestro país es utilizada para tratamiento sintomático del dolor leve-moderado.
- La asociación permite la comodidad de la ingesta de dos principios activos a la vez, utilizando bajas dosis.

Las ventajas de la combinación³³ son producto de:

- La correcta selección de las dosis de cada componente (ajuste óptimo mediante isoblograma).
- De la complementariedad en su farmacocinética³⁴ (rápido inicio de acción del paracetamol y efecto sostenido del tramadol).

- Del mecanismo de acción (central + periférico).
- Excelente perfil de seguridad.

Se consigue así un efecto aditivo de la combinación frente a sus componentes por separado sin aumentar las reacciones adversas. En comparación con codeína/paracetamol, esta combinación ha demostrado misma eficacia con mejor tolerabilidad (especialmente en estreñimiento y somnolencia).

BIBLIOGRAFÍA

1. James C. Pero, Daniel Becker. Rational use of analgesic combinations. *The Dental Clinics of North America* 2002;46:691-705.
2. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 1971;231:232-5.
3. Chandrasekharan NV, Dai H, Lamar Turepe Roos K, et al. COX-3, cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. *PNAS* 2002;99:13926-31.
4. Flórez J. *Farmacología humana*. 3.ª ed. 1997;370-2.
5. McClellan K, Scott LJ. Paracetamol/tramadol. *Drugs* 2003;63(11):1079-86.
6. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isoblogram. *Life Sci* 1996;58(2): PL23-8.
7. Liao S, Palmer SA, Larson KL, et al. Evaluation of the effect of tramadol HCl/acetaminophen in healthy subjects. *Pharm Res* 1997;14(Suppl 11):553. [abstract 3271].
8. Liao S, Li X, Larson K. Population pharmacokinetics of tramadol and acetaminophen given orally as a single dose combination table in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(2):122. [abstract PI-20].
9. Campanero Martínez MA. Perfil farmacocinético del R,S tramadol y de su metabolito R,S-O-desmetiltramadol en voluntarios sanos. Interacción farmacocinética con propacetamol. Tesis doctoral. Servicio de Farmacología Clínica. Universidad de Navarra. 1998;257-61.
10. Rowlington JC, Rawal N. Postoperative pain guidelines –targeted to the site of surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:265-7.
11. Jung YS, Kim DK, Kim MK, et al. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther* 2004;26(7):1037-45.
12. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187(4):521-7.
13. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001;48(3):79-81.
14. Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(2):121-30.
15. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol* 2003;20(Suppl 28):19-22.
16. Paracetamol+tramadol. Pas de progrès contre la douleur. *Rev Prescr* 2003;23(241):489-91.
17. FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Review and Evaluations of Clinical Data Tramadol Hydrochloride (37.5 mg)/Acetaminophen Tablets (325 mg). URL: <http://www.fda.gov>.
18. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25(4):1123-41.
19. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454-63.
20. Perrot S, Krause D. Comparison of treatment safety and patient satisfaction in patients with sub-acute low back pain, treated with the combination tramadol (37,5 mg) plus paracetamol (325 mg) or tra-

- modol alone (50 mg). Proceedings of the Fourth Congress of the European Federation of IASP Chapters (EFIC). Prague, Czech Republic (2003).
21. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23(9):1429-45.
 22. Pickering G, Estrade M, Dubray C. Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(6):707-11.
 23. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(1):150-6.
 24. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-97.
 25. Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63(8):901-7.
 26. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 2004;63:923-30.
 27. ACR Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):1905-15.
 28. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26(11):1774-82.
 29. Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002;29(10):2196-9.
 30. Pincus T, Koch GG, Sokka T, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1587-98.
 31. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(3):374-80.
 32. Oral fixed drug combination analgesic tramadol/paracetamol: benefits for patients and budgets. Mark JC Nuijten, Barbara Poulsen Nautrup, Hiltrud LiedgensExpert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research 2006;6(2):113-21.
 33. Poulsen Nautrup B, Nuijten MJ. Economic evaluation of Zaldiar® vs. tramadol in acute to subacute low back pain in Spain. Grünenthal internal document (2004).
 34. Nuijten MJ, Poulsen Nautrup B, Liedgens H. Economic evaluation of Zaldiar® vs. tramadol in subacute low back pain in Austria. Grünenthal internal document (2005).
 35. Nuijten MJC, Poulsen Nautrup B. Economic evaluation of a tramadol/paracetamol combination in subacute low back pain in The Netherlands. *J Appl Ther Res* 2005;5(4):17-28.
 36. Schug SA. Combination analgesia in 2005. A rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol* 2006;(Suppl 7):16-21.
 37. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol* 2003;28(Suppl):13-7.