

EVIDENCIA vs EXPERIENCIA

DOLOR. 2010;25:43-9

Dolor musculoesquelético donde se requieran dosis altas de tramadol

M.M. MONERRIS TABASCO, M. HOMS RIERA Y D. SAMPER BERNAL

RESUMEN

El clorhidrato de tramadol es un analgésico –opioide débil– indicado en el dolor moderado-intenso y está situado en el segundo escalón de tratamiento de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

El dolor musculoesquelético asociado a procesos con un dolor moderado o intenso que no responden o no toleran paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un claro exponente de indicación y eficiencia para el uso de tramadol.

Palabras clave: Dolor musculoesquelético. Tramadol.

ABSTRACT

Tramadol chlorhydrate is an analgesic –a weak opioid– suitable for treatment of moderate to severe pain, that is on the second step of the World Health Organization's (WHO) analgesic ladder.

Musculoskeletal pain associated with moderate or severe pain patterns that do not respond or are sensitive to paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAI) clearly illustrates the advisability and effectiveness of using tramadol. (DOLOR. 2010;25:43-9)

*Corresponding author: Daniel Samper Bernal,
dsamper.germanstrias@gencat.cat*

Key words: Musculoskeletal pain. Tramadol.

Servicio Anestesiología
Clínica del Dolor
Hospital Germans Trias i Pujol
Badalona, Barcelona

Dirección para correspondencia:

Daniel Samper Bernal
Servicio Anestesiología
Clínica del Dolor
Hospital Germans Trias i Pujol
Carretera de Canyet, s/n
08916 Badalona, Barcelona
E-mail: dsamper.germanstrias@gencat.cat

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una escalera analgésica como ayuda en la selección del fármaco más adecuado a la intensidad del dolor.

Para valorar la intensidad del dolor podemos utilizar diversas escalas, la más utilizada es la escala visual analógica (EVA). Consiste en una línea horizontal de 10 cm de longitud con el rótulo de «ausencia de dolor» en el extremo izquierdo y «el peor dolor» en el extremo derecho. Se solicita al paciente que marque el punto de la recta que mejor representa su dolor. La EVA ofrece datos fidedignos y reproducibles, pero no aporta directamente datos numéricos. Una modificación de la EVA es la escala numérica del dolor, en la que se solicita al paciente que asigne un número del «0-10» para describir la intensidad de su dolor, representando «0» la ausencia de dolor y «10» el peor dolor imaginable (Fig. 1).

El clorhidrato de tramadol es un analgésico –opioide débil– indicado en el dolor moderado-intenso y, por lo tanto, situado en el segundo escalón de tratamiento de la escalera analgésica de la OMS. Es más potente que paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y no presenta los posibles efectos secundarios de tipo gastrointestinal, cardíaco y renal asociados a éstos. De todas formas sigue habiendo reticencias en el colectivo médico a la hora de utilizar los opioides.

¿QUÉ ES EL TRAMADOL?

El tramadol es un agonista de los receptores opioides μ , cuya aparición en el mercado español supuso la posibilidad por primera vez de disponer de un opioide débil por vía parenteral para uso en dolor agudo y, al mismo tiempo, a medida que fueron apareciendo sus diversas presentaciones, la posibilidad de poder utilizar adecuadamente los opioides débiles para dolor crónico. Su doble mecanismo de acción –unión a receptores opioides μ , κ y δ e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT)– aportó añadidamente la indicación en dolor no sólo nociceptivo sino también neuropático.

Historia

El tramadol fue desarrollado a principios de la década de 1970 e introducido en Alemania en 1977 en

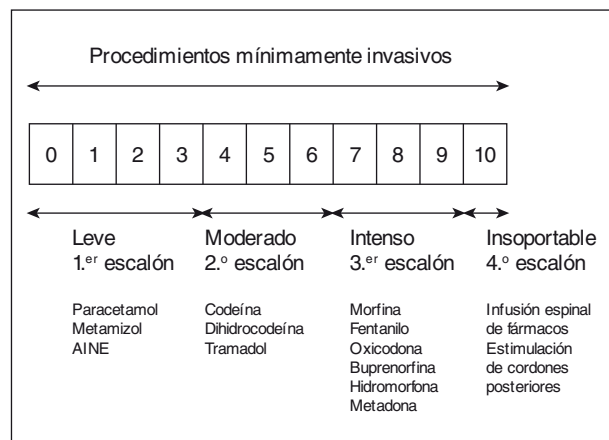


Figura 1. Escala numérica del dolor y escalera analgésica de la OMS.

presentación de ampolla. La formulación oral estuvo disponible en Alemania desde 1980, y posteriormente se introdujo en más de 90 países. En España apareció en el mercado en forma de ampollas, supositorios y cápsulas de liberación rápida en 1992, más tarde, en 1998, aparecieron las presentaciones retard; en 1999 se comercializó la presentación en gotas y las presentaciones de liberación prolongada, y, finalmente, en el año 2001, apareció el comprimido de liberación prolongada y controlada.

Farmacodinamia y farmacocinética

A pesar de que el tramadol está estructuralmente relacionado con la morfina y tiene una débil afinidad por los receptores opioides μ , la experiencia clínica y datos farmacoepidemiológicos indican un perfil que no es típico¹ de un opioide, ya que tiene un bajo potencial de depresión respiratoria, abuso y dependencia psicológica.

Los diferentes perfiles de los dos enantiómeros del tramadol se combinan para producir una analgesia efectiva con un mayor rango terapéutico que se antepone al inicio de efectos adversos potencialmente graves como la depresión respiratoria.

Inhibe la recaptación neuronal de 5-HT y NA que produce analgesia de manera sinérgica².

Su acción es dosis dependiente³ –una concentración plasmática de 100-300 $\mu\text{g/ml}$ resulta eficaz–, pero normalmente se inicia a la hora de su administración, produciéndose su efecto máximo a las 3 h.

La absorción³ es completa, y se produce en el intestino delgado superior. La biodisponibilidad³ ha demostrado

ser independiente de la ingesta simultánea de alimentos, por ello se puede tomar de forma independiente de las horas de comida, lo que parece ser un aspecto importante de comodidad para el paciente.

Presenta una rápida instauración de la analgesia, dada su elevada biodisponibilidad (70%), tanto administrado por vía oral como por vía parenteral. La unión a proteínas³ está limitada al 20%.

Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria⁴. Se encuentran cantidades pequeñas de la sustancia en la leche materna (0,1%) de la dosis administrada.

Aproximadamente, el 90% del tramadol y su metabolito son excretados renalmente, y un 30% del fármaco se elimina inalterado. Menos del 1% se elimina a través de la vía biliar. Se aconseja que, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis total sea reducida a la mitad, manteniendo la dosis de 50-100 mg pero duplicando el intervalo entre dosis. La diálisis⁵ no tiene un efecto significativo en la concentración plasmática del fármaco.

Aparte de analgesia, su administración puede producir varios síntomas^{6,7} (vértigos, somnolencia, náuseas, estreñimiento, sudoración y prurito) similares a otros opioides. Sin embargo, causa menor depresión respiratoria que la morfina a dosis habituales.

A diferencia de la morfina, no se ha comprobado que libere histamina⁸. No tiene ningún efecto en el ritmo cardíaco, la función ventricular o el índice cardíaco, aunque en alguna ocasión puede producir hipotensión ortostática.

Interacciones farmacológicas

Puede potenciar los efectos depresores del sistema nervioso central (SNC) de otros fármacos de acción central, incluido el alcohol, si se administran simultáneamente.

Se contraindica el uso de tramadol con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) por motivos de seguridad.

Conviene tener en cuenta la posibilidad de presentarse un síndrome serotoninérgico⁹ tras la administración de tramadol con otros fármacos que aumentan los niveles de 5-HT (antidepresivos tricíclicos, duloxetina, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, citalopram, antipsicóticos) y que puede dar lugar a un cuadro clínico de variable gravedad.

La administración de tramadol en pacientes epilépticos tratados también con altas dosis de fármacos

Tabla 1. Presentaciones del tramadol

-
- Cápsulas de 50 mg
 - Gotas (20 gotas = 50 mg)
 - Comprimidos retard de 50, 100, 150 y 200 mg
 - Cápsulas de liberación prolongada de 50, 100, 150 y 200 mg
 - Comprimidos de liberación prolongada y controlada de 75, 150, 200, 300 y 400 mg
 - Ampollas de 100 mg
 - Supositorios de 100 mg
 - Combinación de tramadol (37,5 mg) con paracetamol (325 mg)
-

que disminuyen el umbral convulsivante (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de 5-HT) a altas dosis puede favorecer la aparición de crisis convulsivas.

Presentaciones y vías de administración

En España, las presentaciones de tramadol son múltiples, permitiendo adecuar el tratamiento analgésico apropiado (Tabla 1).

Superada la fase de uso clínico que demostrara su perfil real de eficacia, seguridad y tolerabilidad, y el hecho del uso cada vez más frecuente de tramadol en el control del dolor crónico, ha promovido el que se busquen formulaciones más cómodas, que permitan un mismo efecto analgésico con un menor número de tomas diarias, mejorando indiscutiblemente el cumplimiento y la adhesión terapéutica (Tabla 2).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada¹⁰ (Tabla 3) han sido desarrolladas no sólo para retardar el efecto terapéutico del principio activo, sino también para prolongar su acción.

Previamente, antes de establecer una terapia crónica con formas farmacéuticas de liberación modificada, es conveniente titular con tramadol de liberación inmediata.

Nos centraremos en las formulaciones de liberación prolongada y controlada; éstas permiten una única administración diaria, utilizan un sistema matricial de carácter lipídico, digerible, que propicia que el principio activo se libere mediante un proceso lento, mantenido y uniforme, según se va emulsionando y disolviendo la matriz lipofílica.

Esta formulación de liberación prolongada y controlada no sólo mejora el cumplimiento por parte de los pacientes, sino que la incidencia de efectos adversos se reduce significativamente respecto a las formulaciones de liberación normal¹¹.

Tabla 2. Características farmacológicas del tramadol. Formas farmacéuticas

Características farmacológicas	Liberación del tramadol		
	Prolongada	Retard	Normal
Tipo de matriz	Lipofílica Digerible	Hidrofílica No digerible	Sin matriz
Forma de liberación	Prolongada (12-24 h)	Prolongada (12 h)	Convencional (6-8 h)
Cinética de liberación	Controlada	No controlada	No controlada
	Lineal	No lineal	No lineal
Liberación del tramadol	Lenta	Lenta	Rápida
	Controlada	No controlada	No controlada
	Uniforme	No uniforme	No uniforme
	Proporcional a la dosis	No proporcional a la dosis	No proporcional a la dosis
Niveles séricos del tramadol	Mantenidos, uniformes	Fluctuantes	Fluctuantes
	Constantes	No constantes	No constantes
	Proporcionales	No proporcionales	No proporcionales
	Previsibles	No previsibles	No previsibles
	Duración: 24 h/12 h	Duración: 12 h	Duración: 6-8 h

Tabla 3. Formas farmacéuticas de liberación modificada

- Liberación retardada: liberan el principio activo en el tracto digestivo de forma retrasada en el tiempo
- Liberación controlada: liberan el principio activo de forma escalonada en el tiempo
 - Acción repetida: el principio activo es liberado a intervalos de tiempo definidos
 - Acción prolongada: el principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar niveles terapéuticos y luego se produce una liberación lenta, que permite mantener las concentraciones séricas durante periodos más largos
 - Sostenida: permiten la administración cada 12 h
 - Continua: permiten la administración cada 24 h

USO DE DOSIS ALTAS DE TRAMADOL EN EL DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

El tramadol ha demostrado sobradamente su eficacia en el tratamiento del dolor crónico. En el estudio de De Craen¹² se demuestra esta efectividad de forma independiente de las expectativas de mejora del paciente.

Las lumbalgias crónicas son un claro exponente de indicación y eficiencia para el uso del tramadol¹³, también en el dolor musculoesquelético asociado a procesos artrósicos y reumáticos, especialmente en pacientes con un dolor moderado o intenso que no responden o no toleran paracetamol o AINE, puesto que, aun siendo un analgésico de acción central, tiene un perfil de seguridad más favorable¹⁴.

La eficacia del tramadol de las formulaciones modificadas es superponible a la liberación convencional. Raber¹⁵ demuestra claramente que la biodisponibilidad de la formulación sostenida de tramadol es equivalente a la de las formulaciones de liberación inmediata.

En el estudio de Adler¹⁶, sobre un total de 146 pacientes con dolor de origen osteoartrítico, se demuestra la equivalencia analgésica entre comprimidos de tramadol de liberación prolongada para administración única diaria y tramadol de liberación inmediata. Ambas formulaciones obtienen una disminución en la valoración de la EVA superponible. Confirma la duración de 24 h de acción de los comprimidos de liberación prolongada y controlada de una sola administración al día, el hecho de no aparecer en este grupo, aumentos del dolor nocturno, ni efectos de falta de dosis en las valoraciones de la mañana. Asimismo, no hubo diferencias significativas en la necesidad de utilizar medicación de rescate entre ambos grupos, siendo la tolerancia similar.

La artrosis es la enfermedad articular más frecuente, y su etiología es desconocida. Puede afectar a cualquier articulación, pero su frecuencia y/o repercusión clínica es mayor en la mano, cadera, rodilla, pie y columna vertebral.

En España la artrosis sintomática de rodilla se presenta en el 10,2% de las personas mayores de 20 años¹⁷.

Tabla 4. Criterios clínicos definidos por el ACR**Artrosis de rodilla**

- Dolor, más al menos tres de los siguientes ítems:
- Edad > 50 años
- Rigidez matutina < 30 min
- Crepitación ósea a los movimientos activos
- Dolor a la presión sobre los márgenes óseos de la articulación
- Hipertrofia articular de consistencia dura
- Ausencia de signos evidentes de inflamación

Tradicionalmente, el diagnóstico de la enfermedad es clínico y/o radiológico. Dado que los cambios radiológicos no siempre están acompañados de síntomas como dolor, rigidez y pérdida de la función¹⁸, el solo uso de los criterios de clasificación radiológica como método diagnóstico tiende a sobrestimar el peso epidemiológico de la enfermedad, por lo que la forma ideal para su definición debe incluir al menos criterios radiológicos y clínicos. Los criterios clínicos definidos por el *American College of Rheumatology* (ACR)¹⁹ son los más ampliamente utilizados (Tabla 4).

El tratamiento de la gonartrosis hay que individualizarlo atendiendo a su localización, intensidad de los síntomas y estadio evolutivo. En los últimos años han ido apareciendo diferentes guías o recomendaciones para el diagnóstico²⁰ y el tratamiento, para el diseño de estudios y registro de nuevos fármacos o para evaluar la respuesta al tratamiento, basadas en mayor o en menor grado en pruebas científicas y en la opinión de expertos, aunque con diferentes criterios de clasificación de la calidad de la evidencia, lo que ha podido llevar a prácticas clínicas variadas²¹. En el año 2008 fueron publicadas las recomendaciones de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) para el tratamiento de la artrosis de cadera y rodilla²². Con su aplicación se pretende aliviar el dolor, disminuir la incapacidad funcional y retrasar su progresión. Para ello se dispone de diferentes armas terapéuticas: medidas generales, fisioterapia, tratamiento farmacológico, tratamiento intraarticular y tratamiento quirúrgico. Dentro del tratamiento farmacológico está considerado el uso de opioides débiles como el tramadol en el dolor refractario de la gonartrosis cuando fracasan otros fármacos o están contraindicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an "atypical" opiate analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-85.
2. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267:331-40.
3. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.* 1997;53 Suppl 2:18-24.
4. Tao Q, Stone DJ, Borestein MR, et al. Differential tramadol and O-desmethyl metabolite levels in brain vs. plasma of mice and rats administered tramadol hydrochloride orally. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(2):99-106.
5. Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C, Aymard G, Bassilios N, Deray G. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron.* 2002;92(3):755-6.
6. Cossmann M, Wilschmann KM. Wirkung und begleitwirkungen von tramadol. Offene phase-IV-Prüfung mit 7198 patienten. *Therapiewoche.* 1987;37:3475-85.
7. Casals M, Samper D. Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria. *Rev Soc Esp Dolor.* 2004;11(3):129-40.
8. Barth H, Gietz H, Schmal A, Lorenz W. Anaphylactoid reactions and histamine release do not occur after application of the opioid tramadol. *Agents Action.* 1987;20:310-3.
9. Lange-Asschenfeldt C, Weigmann H, Hiemke C, Mann K. Serotonin syndrome as a result of fluoxetine in a patient with tramadol abuse: plasma level-correlated symptomatology. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(4):440-1.
10. Mico Grau JR. Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada. En: *Tratado de Farmacia Galénica*. Barcelona: Luzán; 5.
11. Nossol S. Treatment of pain with sustained release tramadol. *Int J Clin Pract.* 1998;52:94-126.
12. De Craen AJ, Lampe-Schoenmaeckers AJ, Kraal JW, Tijssen JG, Kleijnen J. Impact of experimentally-induced expectancy on the analgesic efficacy of tramadol in chronic patients: a 2x2 factorial, randomised, placebo-controlled, double blind trial. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21:210-7.
13. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol.* 2000;27:772-8.
14. Katz WA. Use of nonopioid analgesics and adjunctive agents in the management of pain in rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:1429-45.
15. Raber M, Schulz H, Schürer M, Krupp S, Monberger H. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd Communication: Investigation of relative bioavailability under steady state conditions. *Drug Res.* 1999;49(II):549-98.
16. 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. *Journal of Rheumatology.* 2002;29:2196-9.
17. Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1040-5.
18. Szebenyi B, Hollander AP, Dieppe P, et al. Associations between pain, function, and radiographic features in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):230-5.
19. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-49.
20. Altman R, Asch E, Bloch G, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986;29:1039-49.
21. Jordan KM, Arden N, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCIIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-55.
22. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cart.* 2008;16:137-62.

CASO CLÍNICO

Gonartrosis y dosis altas de tramadol

Mujer de 80 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas. Trabajaba como limpiadora en unos grandes almacenes.

Como antecedentes patológicos de interés presenta hipertensión arterial en tratamiento farmacológico con regular control tensional desde hace 3 meses.

Acude a la consulta por presentar sin traumatismo previo dolor moderado-intenso en la rodilla derecha cuando está caminando o subiendo escaleras, por las mañanas refiere que necesita menos de 30 min «para entrar en calor», y con los movimientos nota como «chasquidos» en la rodilla; también refiere mucha dificultad para arrodillarse.

A la exploración física tiene un índice de masa corporal (IMC) superior a 30. La rodilla no muestra signos evidentes de inflamación, sin embargo hay dolor a la presión sobre los márgenes óseos de la articulación.

Aporta radiografía convencional (Fig. 1), donde se aprecian en la rodilla derecha osteófitos con disminución del espacio articular, quistes y esclerosis

(gonartrosis grado III, según la clasificación radiológica de Kellgren-Lawrence¹).

La paciente refiere que el dolor no cede con paracetamol ni AINE; además, la toma de éstos le provoca un mal control tensional junto con epigastralgias. También refiere que no quiere operarse ni infiltrarse.

¿Qué más podemos hacer? Según las recomendaciones de la OARSI estaría indicada la combinación de medidas no farmacológicas y farmacológicas.

Dentro de las medidas no farmacológicas sería conveniente explicar a la paciente los objetivos del tratamiento y la importancia de los cambios en el estilo de vida, ejercicio, reducción de peso y otras medidas de descarga articular, animando al cumplimiento de estas medidas no farmacológicas. Se podría beneficiar de la supervisión de un fisioterapeuta, que instruya sobre los ejercicios apropiados frente al dolor y en la mejora de la capacidad funcional, así como en el consejo sobre instrumentos apropiados de descarga articular. Las rodilleras pueden disminuir el dolor, mejorar la estabilidad y disminuir el riesgo de caída, y las plantillas pueden reducir el dolor y mejorar la marcha. Algunas modalidades termales, la estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la acupuntura pueden proporcionar un beneficio sintomático en la artrosis de rodilla.

Dentro de las medidas farmacológicas –ya que el paracetamol y los AINE, aparte de no ser eficaces en el control sintomático del dolor de la gonartrosis, le provocan a la paciente un mal control tensional junto con clínica de epigastralgias–, es importante tener en cuenta la posibilidad de iniciar tratamiento con tramadol.

Iniciaríamos el tratamiento con tramadol de liberación inmediata a dosis reducidas (12,5 mg –5 gotas–) cada 6-8 h para que la paciente haga tolerancia a los posibles efectos secundarios, aun cuando con

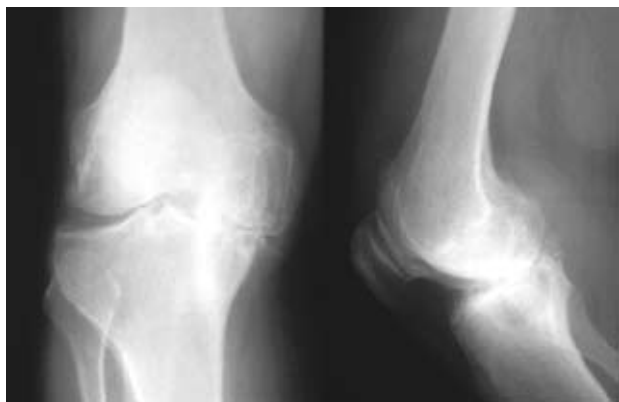


Figura 1. Radiografía rodilla derecha (osteófitos con disminución del espacio articular, quistes y esclerosis).

esas primeras dosis reducidas no obtengamos un efecto analgésico suficiente. Progresivamente, iremos aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis analgésica bien tolerada. Una vez establecida la dosis diaria podríamos pasar a presentaciones retardadas de administración cada 12 h, o bien introducir directamente las presentaciones de liberación prolongada y controlada cada 24 h².

Tanto estudios previos como la práctica clínica³ permiten mantener esta formulación de tramadol durante largos periodos de tiempo, variando la dosis en razón de la fluctuación de la intensidad del dolor que acompaña a los procesos degenerativos de los pacientes, que en muchas ocasiones van relacionados con los periodos estacionales.

Con estas presentaciones se ha demostrado una buena biodisponibilidad, la duración de acción analgésica durante las 24 h, un perfil de seguridad favorable, reduciéndose significativamente la incidencia de los efectos adversos respecto a las formulaciones de liberación normal, y además mejora el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16:494-502.
2. Tagarro I, Herrera J, De Barutell C, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability. *Clin Drug Invest.* 2005; 25(1):23-31.
3. Samper D. Osteoarthritis pain. *Pain in Europe.* 2007;1:10-1.