

**TRAMADOL(DCI)+PARACETAMOL(DCI)**

**NO APORTA NADA NUEVO**

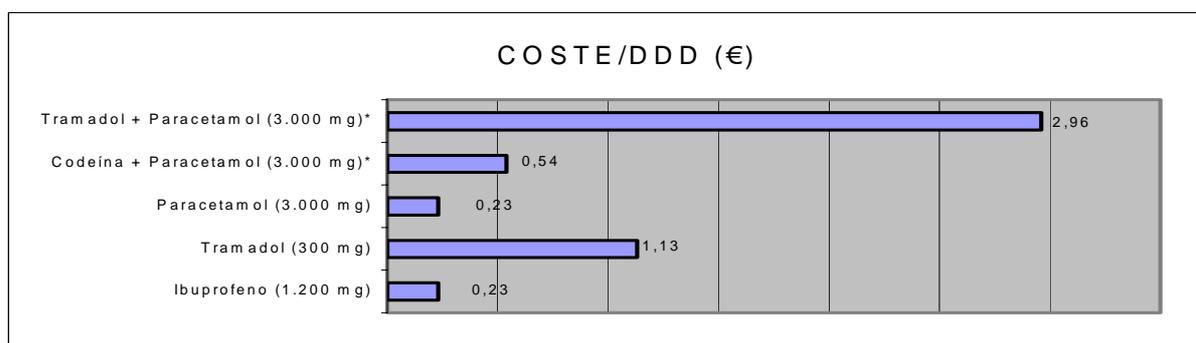
## **NUEVA ASOCIACIÓN**

**Marca registrada (Laboratorio):** Zaldiar® (Grünental) 20 comprimidos

**Grupo Terapéutico:** N02AX Otros opioides.

**Fecha de elaboración:** julio 2004

### **Coste tratamiento/día comparativo:**



\* Para el cálculo del coste/ddd de las asociaciones C+P y T+P, se ha utilizado la ddd de Paracetamol (3.000 mg).

### **Resumen:**

- La asociación tramadol+paracetamol (37,5/325 mg) (T+P), ha sido recientemente autorizada en nuestro país para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso en caso de respuesta insuficiente a paracetamol o AINE en monoterapia.
- Las evidencias comparativas disponibles han mostrado para T+P una eficacia similar a ibuprofeno y la asociación codeína+paracetamol (30/300 mg) (C+P) en el tratamiento del dolor agudo. En el dolor agudo tras cirugía odontológica ha presentado una acción analgésica algo más prolongada pero de igual intensidad que cada uno de sus componentes en monoterapia.
- En el tratamiento del dolor crónico, en el único ensayo comparativo de T+P frente a C+P en pacientes con dolor lumbar, dolor asociado a artrosis o ambos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia analgésica.
- Su perfil de seguridad ha sido comparable al de C+P, sin diferencias significativas en cuanto a incidencia total de efectos adversos, si bien la somnolencia y el estreñimiento fueron significativamente menos frecuentes con T+P. Por el contrario, el riesgo de interacciones medicamentosas es mucho mayor.
- El coste comparativo de T+P frente a C+P es más de 5 veces superior.

**Qué es:** La asociación a dosis fijas de tramadol (37.5mg) + paracetamol (325mg) (T+P) ha sido autorizada recientemente para el tratamiento sintomático del dolor moderado o intenso (1), en casos de respuesta insuficiente al paracetamol o AINE en monoterapia (2).

**Cómo actúa:** T y su metabolito desmetilado actúan como agonistas opioides puros, ejerciendo su acción analgésica por un mecanismo dual: unión a los receptores opiáceos  $\mu$  principalmente, y bloqueo de la recaptación de noradrenalina y serotonina.

Se desconoce el mecanismo concreto de la acción analgésica del P, pudiendo implicar efectos centrales, así como bloqueo de la síntesis de prostaglandinas. Se recomienda dosis inicial de 75/650mg (dos comprimidos), en caso de necesidad pueden administrarse dosis adicionales según la intensidad y la respuesta obtenida sin superar los 8 comprimidos/día y con un intervalo entre dosis de al menos 6 horas (1)

**Eficacia:** En dolor agudo: dos metaanálisis recogen los resultados de varios ensayos clínicos no publicados, en los que se evaluó la eficacia de una dosis única de T+P (75/650 mg) frente a: placebo, ibuprofeno (400 mg), P (650 mg) y T (75 mg) en el tratamiento del dolor agudo tras intervención dental. La asociación T+P no fue más eficaz que ibuprofeno, y respecto a cada uno de sus componentes (T y P) prolonga la duración del efecto analgésico pero no su intensidad.

En un ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego, multicéntrico, realizado en 305 pacientes con dolor agudo postquirúrgico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia entre las asociaciones T+P (37,5/325 mg) y C+P (30/300 mg).

En dolor crónico: no se dispone de ensayos comparativos de la asociación T+P frente a cada uno de sus componentes por separado. Dos estudios han mostrado la eficacia de T+P frente a placebo como terapia adicional en pacientes con artrosis en los que no se conseguía controlar adecuadamente el dolor con AINE clásicos o con COX-2.

Sólo se dispone de un ECA comparativo frente a la asociación C+P (30/300 mg), en 462 pacientes con dolor dorso-lumbar, dolor asociado a artrosis, o ambos, en los que se evaluó la intensidad y el alivio del dolor utilizando las escalas SPID y TOTPAR. No se observaron diferencias significativas en cuanto a eficacia e incidencia total de efectos adversos.

**Seguridad:** En los ensayos frente a placebo los efectos adversos más frecuentemente asociados (>10%) al uso de T+P fueron: náuseas, mareo, somnolencia (1,2), estreñimiento, cefaleas y vértigo (2). En ensayo comparativo frente a C+P en el tratamiento del dolor crónico la tasa de abandonos por efectos adversos ha sido solo ligeramente menor en el grupo tratado con T+P (14% vs 12%) (4).

Asociados a la utilización de T se han descrito sobre todo: hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular. Ocasionalmente (<0,1%) reacciones alérgicas y anafilaxia, cambios del apetito, debilidad motora, y depresión respiratoria. Al igual que con otros opioides, al suspender el tratamiento pueden producirse síntomas de abstinencia (1).

La incidencia de efectos adversos asociados a P es baja, describiéndose algunos casos de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas incluyendo trombocitopenia y agranulocitosis; si bien, no siempre se estableció la relación causal con el paracetamol. La sobredosis de paracetamol puede causar hepatotoxicidad en algunos pacientes (1).

**Otras alternativas:** Se disponía con anterioridad de P, T y gran número de AINEs, así como la asociación P+C (12). La monoterapia con P y los AINEs constituyen el tratamiento de elección del dolor agudo o crónico, y como alternativa en caso de respuesta insuficiente la asociación P+C (2,13,14), que cuenta con amplia experiencia clínica sin que hasta el momento se hayan detectados problemas de seguridad relevantes.

**Lugar en terapéutica:** Según los estudios comparativos disponibles, no parece que la asociación T+P aporte ninguna ventaja sustancial en términos de eficacia frente a ibuprofeno (2,10), y sólo prolonga ligeramente el efecto analgésico del P sin modificar su intensidad (10). Tampoco se ha mostrado más eficaz que la asociación C+P en el tratamiento del dolor agudo (11) o crónico (4). En términos de seguridad, no parece presentar ventajas significativas sobre C+P, observándose solo para el estreñimiento y la somnolencia una frecuencia significativamente menor (4). Por el contrario, su potencial de interacciones y su coste son mucho más elevados.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

- 1- Ficha Técnica de Zaldiar®. Laboratorio Grünental, 2002 enero.
- 2- Paracetamol+tramadol. Pas de progrès contre la douleur. Rev Prescr 2003; 23(241): 489-91.
- 3- Ruoff GE et al. 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.
- 4- Mullican WS et al. 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.
- 5- Emkey R et al. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet®) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Rheumatol 2004; 31(1): 150-6.
- 6- Bennett RM et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003; 114(7): 537-45.
- 7- Silverfield JC et al. 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.
- 8- Edwards JE et al. Combination analgesic efficacy: Individual patient data meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Journal of Pain and Symptom Management 2002 23:121-30.
- 9- Medve RA et al. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anests Prog 2001; 48(3): 79-81.
- 10- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Review and Evaluations of Clinical Data Tramadol Hydrochloride (37.5 mg)/Acetaminophen Tablets (325 mg). Disponible en URL: <http://www.fda.gov> [consultado el 05/07/2004]
- 11- Smith AB et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg 2004; 187(4): 521-7.

12- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2004 abril.

13- Choice of Analgesic. In Sweetman SC, editor. Martindale. The Complete Drug Reference. 33<sup>th</sup> ed. London: The Pharmaceutical Press, 2002. p.2-3.

14- Pendleton A et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2000; 59 (12): 936-44.

*La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.*

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.*

**INFORME DE TRAMADOL+PARACETAMOL (T+P). TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)**

<b>Referencia</b> <i>(Autor, publicación)</i>	<b>Tipo de estudio y objetivo</b>	<b>Población estudiada</b> <i>(criterios de inclusión y exclusión)</i>	<b>Pauta de tratamiento</b>	<b>Variabes de medida</b> <i>(endpoint)</i>	<b>Resultados</b> <i>(tamaño / valores p / intervalos de confianza)</i>	<b>Comentarios</b>	<b>Calidad del estudio</b> <i>(escala Jadad) (*)</i>
Mullican W S et al. Clin Ther 2001; 23(9): 1429-45.  Ref 4  Financiado por Johnson Pharmaceutical Research Institute	ECR, doble ciego,doble enmascaramiento multicéntrico. 4 semanas de duración. . Objetivo: comparar eficacia y seguridad de T+P (37,5/325 mg) frente a C+P (30/300 mg) en el tratamiento del dolor crónico	462 pacientes adultos (media 57,6 años), 112 con dolor lumbar, 162 con dolor artrósico y 188 con ambos tipos de dolor crónico, de intensidad leve-moderada de al menos 6 meses de duración.	1 ó 2 cápsulas o comprimidos cada 4 ó 6 horas. Dosis máxima: 10 unidades/día.  N=462 - 309 pac T+P - 153 pac C+P	- PAR (Pain relief): (escala de 0 a 4 con la que se evalua el alivio del dolor).  -TOTPAR (Total Pain Relief) suma de los resultados de los PAR.	NE   Diferencias No Significativas	Semanalmente se observa a los pacientes, midiendo la intensidad y el alivio del dolor a cada hora, durante 6 horas comenzando a los 30 minutos de la administración de la primera dosis del día.  Análisis de los resultados por intención de tratar  La valoración del dolor postratamiento por parte de los pacientes podría ser subjetiva  Análisis por intención de tratar	<b>5 puntos</b>  <b>-Aleatorizado: si</b> -Doble ciego: si -Pérdidas:si -Aleato apropiada:si -Ciego apropiado:si
				- Intensidad del dolor (escala de 0 a 3). SPID obtenido a partir de las diferencias de la intensidad del dolor a cada hora (PID)	Diferencias No Significativas		
				Juicio total de eficacia al final del estudio como excelente o muy buena: .pacientes .investigador  Seguridad: Somnolencia y estreñimiento significativamente más frecuentes en C+P	NE NE  Pérdidas: 20%		

<p>Ruoff GE et al. Clin Ther 2003; 25(4): 1123-41.</p> <p>Ref 3</p>	<p>ECR doble ciego, controlado frente a placebo, grupos paralelos, multicéntrico. Tres meses de duración. Objetivo: Evaluar frente a placebo, la eficacia y seguridad de T+P en el tratamiento del dolor lumbar de más de tres meses de duración.</p>	<p>322 pacientes adultos (media 53,9 años) con dolor dorsolumbar, moderado o intenso (<math>\geq 40</math> en la escala PVA 0-100)</p>	<p>1 ó 2 comprimidos 4 veces/día según necesidad del paciente, sin superar 8 comprimidos/día.</p> <p>N=322 -162 pac T+P -160 pac Placebo</p>	<p>Variable principal: Disminución en la puntuación PVA desde el inicio al fin del estudio.</p> <p>Criterios secundarios de eficacia medidos en distintas escalas.: alivio del dolor, disminución de la discapacidad, estado general del paciente, y discontinuación por falta de alivio del dolor.</p> <p>Seguridad: mayor frecuencia significativa de nauseas, somnolencia y estreñimiento en el grupo P+T</p>	<p>PVA final: T+P 44.4 vs Placebo 52.3</p> <p>PVA basal: T+P 71.1 vs Placebo 68.8</p> <p>p=0.015</p>	<p>Completan el ensayo 165 pacientes. (pérdidas 48%) Análisis de los resultados por intención de tratar modificado en 318 pacientes No parece adecuado que el comparador sea el placebo.</p>	<p><b>4 puntos</b></p> <p><b>Aleatorizado: si</b></p> <p>-Doble ciego: si -Pérdidas:si -Aleato apropiada:si -Ciego apropiado: no</p>
<p>Emkey R et al. J Rheumatol 2004; 31(1):150-6.</p> <p>Ref 5</p>	<p>ECR a doble ciego, y multicéntrico, diseño de grupos paralelos, controlado frente a placebo. tres meses de duración. Objetivo: comparar eficacia y seguridad de T+P frente a placebo, cuando se utilizan como terapia añadida en pacientes con dolor artrósico inadecuadamente controlados con un AINE COX-2.</p>	<p>307 pacientes adultos (40-75 años; media 61 años) con artrosis de rodilla o cadera sintomática desde hace más de un año, , que presentan dolor moderado o intenso (PVA<math>\geq 50</math>) a pesar de recibir dosis estables de celecoxib (56,5% de pacientes) o rofecoxib (43,5% de pacientes)</p>	<p>Según necesidad del paciente, hasta un máximo de 8comprimidos/día. (La media fue de 4.1 comprimidos/ día). Población incluida en IT: 306 pacientes: - 153 T+P - 153 placebo</p>	<p>Primario: Puntuación final en la escala PVA</p> <p>Criterios secundarios: PRRS, juicio de eficacia por parte de pacientes e investigador, porcentaje de abandonos por falta de eficacia,....</p>	<p>COX-2 + (T+P): 41.5 vs COX-2 + placebo: 48.3 p=0.025</p>	<p>Pérdidas: 26%</p>	<p><b>4 puntos</b></p> <p><b>Aleatorizado: si</b></p> <p>-Doble ciego: si -Pérdidas:si -Aleato apropiada:¿ -Ciego apropiado: si</p>

<p>Silverfield JC et al. Clin Ther 2002; 24(2): 282-97.</p> <p>Ref 7</p>	<p>ECR a doble ciego, controlado frente a placebo, multicéntrico, con diseño de grupos paralelos. Duración: 10 días.</p> <p>Objetivo: comparar eficacia y seguridad de T+P frente a placebo, cuando se utilizan como terapia añadida en pacientes con dolor artrósico inadecuadamente controlados con un AINE clásico o un COX-2.</p>	<p>308 pacientes adultos, de 35-75 años (media 60,1 años) con artrosis de rodilla o cadera, sintomática desde al menos un año, tratados con AINEs o COX-2 durante al menos un mes, que sufren una exacerbación dolorosa (PVA<math>\geq</math>50) de entre 2 a 5 días.</p>	<p>1 ó 2 comprimidos de T+P ó placebo 4 veces/día, hasta un máximo de 8 compr/día durante 10 días</p> <p>N: 308:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T+P: 197 pacientes</li> <li>- Placebo: 111 pacientes</li> </ul>	<p>Variable principal: Media diaria de la intensidad del dolor durante los días 1-5 :</p> <p>Media diaria del alivio del dolor durante los días 1-5</p> <p>(Ambos evaluados a los 30 minutos, 1,2,3 y 4 horas )</p>	<p>T+P 1.4 vs placebo 1.7 p&lt;0.001</p> <p>T+P 2.1 vs placebo 1.7 p&lt;0.001</p>	<p>Los resultados sólo se analizan durante los 5 primeros días; el resto, se analizan en un estudio posterior, siendo la significación estadística menor.</p> <p>Aplicabilidad clínica escasa</p> <p>No parece adecuado que el comparador sea el placebo.</p> <p>Análisis por intención de tratar modificado.</p>	<p><b>5 puntos</b></p> <p><b>Aleatorizado: si</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Doble ciego: si</li> <li>-Pérdidas:si</li> <li>-Aleato apropiada:si</li> <li>-Ciego apropiado:si</li> </ul>
<p>Smith AB et al. Am J Surg 2004; 187(4): 521-7.</p> <p>Ref 11</p>	<p>ECR a doble ciego, multicéntrico, con diseño de grupos paralelos, controlado con placebo y tratamiento activo. Duración: 6 días. Objetivo: Comparar la eficacia de la asociación T+P (37.5/325mg) en el tratamiento del dolor posquirúrgico frente a la asociación C+P (30mg/300mg), y frente a placebo.</p>	<p>305 pacientes adultos (población IT). Media de edad de 47,3 años. 153 pacientes sometidos a cirugía ortopédica y 152 pacientes a cirugía abdominal, con dolor al menos moderado (PVA <math>\geq</math> 40) y al menos 2 puntos en la escala de intensidad de dolor de 0 a 3.</p>	<p>Dosis inicial: 2 comprimidos, siguientes dosis de 1 ó 2 comprimidos cada 4 ó 6 horas durante 6 días. Media de 4.4 comprimidos/día. Aleatorización:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- T+P: 98 pacientes</li> <li>- C+P: 109 pacientes</li> <li>- Placebo: 98 pacientes</li> </ul>	<p>Variables principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Alivio del dolor ( TOTPAR)</li> <li>- Diferencias en la intensidad del dolor (SPID)</li> <li>- Diferencias en el alivio e intensidad del dolor (SPRID)</li> </ul>	<p>No se encontraron diferencias significativas en las variables principales entre T+P y C+P.</p>	<p>Se excluyen del estudio los pacientes que requerían medicación suplementaria para tratar el dolor.</p> <p>Análisis por intención de tratar.</p>	<p><b>4 puntos.</b></p> <p><b>Aleatorizado: si</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Doble ciego: si</li> <li>-Pérdidas:no</li> <li>-Aleato apropiada:si</li> <li>-Ciego apropiado:si</li> </ul>

T+P: tramadol+paracetamol; C+P: codeina+paracetamol; ECR: Ensayo Clínico Randomizado; PAR: Pain Relief; TOTPAR: Total Pain Relief; PID: Pain Intensity Differences; SPID: Sum of Pain Intensity Differences; SPRID: Sum of Pain Relief and Pain Intensity Differences; PVA: Pain Visual Analog; PRRS: Pain Relief Rating Scale;  
NE: no se especifica el valor de p en el estudio  
(\*) Estudio de baja calidad: puntuación < 3

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Elena Alustiza Martínez. Pediatra; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.