

## TRAMADOL Y PARACETAMOL EN ASOCIACIÓN (37,5/325 mg)

Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo  
Rivilla Marugán L. Médico especialista en medicina familiar y comunitaria. EAP Ocaña

La asociación a dosis fijas de tramadol + paracetamol, se posiciona como un analgésico de Clase II en la escala analgésica de la OMS y debe ser utilizado como tal. Se considera una alternativa más dentro de los analgésicos de esta Clase y su uso ha de estar limitado a pacientes con dolor de moderado a intenso, en caso de respuesta insuficiente al paracetamol a dosis máximas o cuando no resulta eficaz el uso de un AINE o el uso de sus componentes individualmente.

### INDICACIONES (1)

Indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.

### POSOLOGÍA (1)

En adultos y mayores de 12 años se recomienda una dosis inicial de dos comprimidos (75/650 mg). La dosis se ajustará individualmente de acuerdo con la intensidad del dolor y la respuesta obtenida, pudiéndose administrar dosis adicionales sin exceder el máximo de 8 comprimidos al día y sin que el intervalo entre dosis sea menor de 6 horas.

Si se precisa un tratamiento a largo plazo, se deberá realizar un seguimiento cuidadoso y regular con interrupciones del tratamiento, si es posible, para evaluar si la continuación del tratamiento es necesaria.

### MECANISMO DE ACCIÓN (1)

Tramadol es un analgésico opioide que actúa sobre el sistema nervioso central, 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 paracetamol pudiendo implicar efectos centrales y periféricos.

### FARMACOCINÉTICA (1,2)

No se observan cambios clínicos significativos en los parámetros cinéticos de ninguno de los dos principios activos de la asociación en comparación con sus parámetros cuando se usan solos. Si bien, la asociación a dosis fijas ofrece un perfil farmacocinético complementario: aunando el inicio de acción más rápido del paracetamol a la mayor duración de acción del tramadol.

### EFICACIA CLÍNICA (3,10)

#### 1. En el tratamiento de dolores crónicos.

Frente a placebo ha mostrado su eficacia en el tratamiento de dolores crónicos de etiología diversa (lumbalgia, dolor por osteoartritis, fibromialgia) (3-5).

Se dispone de un ensayo clínico comparativo frente a la asociación codeína + paracetamol (30/300 mg) en tratamiento a largo plazo de dolor crónico lumbar y/o dolor asociado a artrosis. Los pacientes recibieron tramadol/paracetamol 37,5/325 mg (n=309) o paracetamol/codeína 30/300 mg (n=153) una o dos dosis cada 4-6 horas hasta un máximo de 10 por día, en ambos tratamientos.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a

eficacia entre ambos grupos de tratamiento e incidencia total de efectos adversos; si bien, la aparición de estreñimiento (11% vs 21%) y de somnolencia (17% vs 24%) fue significativamente menos frecuente con la asociación tramadol + paracetamol. También la tasa de abandonos por efectos adversos fue ligeramente menor (14% vs 12%) (6).

Frente a monoterapia con tramadol (50 mg) existe un estudio en dolor subagudo lumbar moderado. La variable principal, evaluada en la visita fin de estudio, fue la satisfacción del paciente con el tratamiento, obteniéndose resultados similares en ambos grupos. También se valoró la intensidad y el alivio del dolor durante las últimas 24 horas, con reducción de la intensidad del dolor significativa ( $p < 0,001$ ) en los dos grupos de tratamiento.

Si bien ambas medicaciones fueron en general bien toleradas, la combinación tuvo menor incidencia de efectos adversos, por contener un 25% menos de cantidad de tramadol, que el tratamiento con tramadol en monofármaco (7).

#### 2. En el tratamiento de dolores agudos.

Un meta-análisis compara la eficacia y el tiempo de analgesia tras la administración de dos comprimidos de la combinación (75/650 mg) frente a la administración por separado de tramadol (75 mg), paracetamol (650 mg), ibuprofeno (400 mg) y placebo en el tratamiento del dolor agudo tras cirugía odontológica.

En él, la combinación se mostró superior a tramadol y paracetamol administrados en monoterapia, en el alivio, intensidad y duración del dolor dental, así como superior al primero en el comienzo de la acción (17 minutos asociación tramadol + paracetamol a dosis fijas; 51 minutos tramadol; 18 minutos paracetamol, y 34 minutos ibuprofeno). La asociación no se mostró superior a ibuprofeno en cuanto a la eficacia (8).

En otro ensayo en pacientes con dolor agudo postquirúrgico, las asociaciones tramadol + paracetamol (35,7/325 mg) y codeína + paracetamol (30/300 mg) mostraron una eficacia similar; si bien la primera mostró menor incidencia de vómitos y de estreñimiento (9,2% vs 14,7% y 4,1% vs 10,1%) (9).

La adición de uno o dos comprimidos de la combinación tramadol + paracetamol durante 5 días al tratamiento preexistente con AINE o inhibidor de la COX 2, proporciona alivio efectivo en los pacientes con brote de dolor en artrosis (10).

### EFFECTOS ADVERSOS (1)

Los efectos adversos comunicados más frecuentemente (>10%) son náuseas, mareo y somnolencia. Con menor frecuencia (1-10%) se ha notificado la aparición de estreñimiento,

cefalea, temblores, confusión, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño, vómitos, sequedad de boca, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, sudoración y prurito.

Aunque no se han observado durante los ensayos clínicos, no puede excluirse la aparición de los efectos adversos conocidos propios de tramadol y del paracetamol, administrados de forma aislada (dependencia, etc).

### CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (1)

No usar esta asociación en:

- Menores de 12 años de edad,
- Insuficiencia severa renal (Clr < 10 ml/min), hepática o respiratoria,
- Hipersensibilidad a principios activos o excipientes,
- Pacientes que están tomando inhibidores de la monoaminooxidasa o que los han recibido en el transcurso de las 2 últimas semanas,
- Embarazo o lactancia.

Se recomienda aumentar el intervalo de dosis en insuficiencia moderada renal y hepática, su uso con precaución en dependientes de opioides y sólo tratar a pacientes epilépticos controlados con tratamiento o predispuestos a padecer convulsiones cuando sea absolutamente necesario.

En ancianos se debe tener en cuenta que la semivida de eliminación de tramadol puede aumentar.

### INTERACCIONES (1)

No se recomienda el uso concomitante con: carbamazepina y otros inductores enzimáticos, inhibidores del CYP3A4,

medicamentos que reducen el umbral convulsivo (tales como bupropion, antidepresivos ISRS, ATC y neurolépticos), agonistas-antagonistas opiáceos (por la posible reducción del efecto analgésico y el riesgo de que se produzca síndrome de abstinencia), otros derivados de los opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos y otros depresores del SNC. Se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de esta asociación y warfarina; y riesgo de síndrome serotoninérgico si hay uso concomitante con ISRS o triptanes.

### CONCLUSIONES

1. La combinación tramadol + paracetamol a dosis fijas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico.
2. Su rápido inicio y duración de acción pudiera ser considerado beneficioso en casos muy concretos.
3. Tiene una eficacia similar a la asociación codeína + paracetamol en el tratamiento del dolor agudo y crónico, si bien se ha observado una frecuencia menor de aparición de determinados efectos adversos.
4. El uso de esta asociación se considera una alternativa más dentro de los analgésicos de Clase II en la escala analgésica de la OMS cuando no resulta eficaz el uso de los componentes individualmente o un AINE, o en caso de respuesta insuficiente al paracetamol a dosis máximas.

Principio activo	Dosis de mantenimiento	Dosis Unidad considerada para el cálculo	Coste Dosis de mantenimiento (€)
<b>Tramadol 37,5 mg + Paracetamol 325 mg</b> Pazital® 20 comprimidos recubiertos Zaldiar® 20 comprimidos recubiertos Pontalsic® 20 comprimidos	4 UDO* (=4 comprimidos) (Tramadol 150 mg/paracetamol 1.300 mg)	1 UDO (=1 comprimido) (37,5 mg/325 mg)	1,23 €
<b>Paracetamol + Codeína</b> (500-650 mg/30 mg)	90 mg	30 mg	0,41 – 0,47 €
<b>Paracetamol + Tramadol</b>	Paracetamol 1.300 mg/día + Tramadol 150 mg/día	Paracetamol: 650 mg Tramadol: 50 mg (FF de liberación convencional)	2,97 – 4,26 €
<b>Paracetamol</b>	3.000 mg	500, 650 y 1.000 mg	0,15 – 1,17 €

Fuente: Nomenclator DIGITALIS (agosto 2008).

\* UDO (Unidad de Dosificación Oral) ([www.whooc.no/atcddd/](http://www.whooc.no/atcddd/)). Última actualización enero 2008).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica del medicamento Zaldiar® (Grünenthal, S.A.). AGEMED. Ministerio de Sanidad y Consumo. Disponible en <http://www.agemed.es/> [acceso en julio 2008].
2. Schug SA, Combination analgesia in 2005-a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. Clin Rheumatol. 2006; 25 (Suppl 1): S16-S21.
3. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D 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 (3): 1123-41.
4. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC 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.
5. Bennet RM, Kamin M, Karim R et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. Am J Med. 2003; 114 (7): 537-45.
6. 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.
7. Perrot S, Krause D, Crozes P et al. Efficacy and tolerability of paracetamol/tramadol (325 mg/37,5 mg) combination treatment compared with tramadol (50 mg) monotherapy in patients with subacute low back pain: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, 10-days treatment study. Clin Ther. 2006; 28 (10): 1592-1606.
8. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog. 2001; 48:79-81.
9. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg. 2004; 187 (4): 521-7.
10. McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. Drugs. 2003; 63 (11):1079-1086.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Gómez Rebenaque R, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000