

# EFICACIA DE LA COMBINACIÓN TRAMADOL/PARACETAMOL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR POR OSTEOARTROSIS

CAMACHO SAAVEDRA Arturo<sup>1</sup>, URIBE URIBE Luis<sup>2</sup>, ABAD FERNANDEZ María<sup>3</sup>, ESPINOZA CASTILLO Jorge<sup>4</sup>

## RESUMEN

Con el objetivo de determinar la eficacia de la combinación tramadol/paracetamol en el tratamiento del dolor por osteoartritis se realizó un estudio, comparativo con grupo control, multicéntrico en 96 pacientes con diagnóstico de osteoartritis en los Hospitales Belén-MINSA, Florencia de Mora-ESSALUD y La Esperanza ESSALUD. Se incluyó 48 pacientes en cada grupo, para administrarles, al azar, Tramadol/Paracetamol ( $131 \pm 24/1280 \pm 268$  mg/día) o Ibuprofeno ( $1025 \pm 201$  mg/día). La edad promedió 59.65 años. 57.28 % fueron mujeres. La localización del dolor más frecuente fue rodilla, (36.5%), seguida de columna y cadera. La intensidad de dolor basal en el grupo experimental promedió  $2.94 \pm 0.24$  puntos, a los 15 días de tratamiento  $1.13 \pm 0.73$  y la intensidad de alivio promedió  $2.88 \pm 0.67$ . La intensidad de dolor basal en el grupo control promedió  $2.90 \pm 0.3$  puntos, a los 15 días fue  $1.19 \pm 0.61$  y la intensidad de alivio promedio fue de  $2.83 \pm 0.66$  (NS). La combinación Tramadol/Paracetamol fue mejor tolerada. Se concluye que la eficacia de Tramadol/Paracetamol a dosis bajas es similar a Ibuprofeno a dosis media analgésica para el tratamiento del dolor por osteoartritis.

**PALABRAS CLAVE:** Tratamiento osteoartritis. Tramadol/Paracetamol. Osteoartritis

- (1) Médico Internista Hospital I Florencia de Mora Essalud. [lacasa@viabcp.com](mailto:lacasa@viabcp.com)
- (2) Médico Internista Hospital Belén Trujillo,
- (3) Médico Internista Centro Médico La Esperanza Essalud.
- (4) Reumatólogo Hospital Belén Trujillo.

## EFFICACY OF PARACETAMOL/TRAMADOL IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS PAIN

### ABSTRACT

In order to identify the efficacy of Paracetamol/Tramadol, in the treatment of osteoarthritis pain, a comparative multicentric study in 96 patients was carried out at Belén Hospital, Florencia de Mora Essalud Hospital and La Esperanza Hospital. 48 patients were included in each group to receive randomly Tramadol/Paracetamol ( $131 \pm 24/1280 \pm 268$  mg/d) or Ibuprofen ( $1025 \pm 201$  mg/d). The mean age was 59.65 years. 57.28 % were women. The joint more often affected was knee (36.5%), then lumbar spine and hip. The mean magnitude of pain at experimental group was  $2.94 \pm 0.24$  and after 15 days of treatment  $1.13 \pm 0.73$ . The mean magnitude of pain relief was  $2.88 \pm 0.67$ . The mean magnitude of pain at control group was  $2.90 \pm 0.3$  and after 15 days  $1.19 \pm 0.61$ . The mean magnitude of pain relief was  $2.83 \pm 0.66$  (NS). Tramadol/Paracetamol was better tolerated. We concluded that there is similar efficacy between Tramadol/Paracetamol at low dose and ibuprofen at mean analgesic dose in the treatment of osteoarthritis pain.

**KEY WORDS:** Osteoarthritis treatment. Tramadol/Paracetamol. Osteoarthritis

## INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA) es una enfermedad que se caracteriza por el deterioro del cartilago articular, asociada a formación de hueso nuevo en márgenes articulares y que compromete articulaciones axiales y periféricas (1,2). En cuanto a su curso, es una enfermedad lentamente progresiva aunque en algunos pacientes se estabiliza (3, 4). El curso de aquellos con enfermedad progresiva es usualmente de empeoramiento intermitente, mas que un inexorable decremento lineal en la función (3,4)

Es la forma más frecuente de artropatías (1,5) y su prevalencia aumenta con la edad, habiéndose encontrado en mayores de 65 años que el 50% presenta algún grado de alteración radiológica relacionada y entre 70 a 79 años, el 85% tuvo osteoartritis (1,5,6) El síntoma principal lo constituye el dolor intermitente y la disminución de la movilidad articular (7).

En el Perú, los pacientes que consultan en forma ambulatoria por una enfermedad reumática, el 30.43 % padece osteoartritis y ocupa el segundo lugar en frecuencia después de todos los reumatismos extraarticulares sumados (7,8).

Los objetivos del manejo actual del paciente con osteoartritis incluye controlar el dolor, mantener y mejorar la movilidad articular y mejorar la calidad de vida; evitando, si fuera posible, los efectos tóxicos de la terapia (5).

En el 2000 el Colegio Americano de Reumatología, basado en información obtenida en revisiones sistemáticas, ensayos controlados y aleatorizados publicó las recomendaciones para el manejo de la osteoartritis de cadera y rodilla, que son las más frecuentes y conllevan severas complicaciones (5). Estas recomendaciones resaltan el uso de modalidades no farmacológicas que incluyen educación al paciente y terapia física y ocupacional, las cuales representan la piedra angular del manejo de osteoartritis y deberían ser mantenidas durante todo el tratamiento junto con el uso de los agentes farmacológicos (5).

El paracetamol es el tratamiento analgésico de primera línea para el dolor leve a moderado debido que ha demostrado su efectividad como los otros agentes orales y a su menor toxicidad gástrica y renal, con la precaución en pacientes con enfermedad hepática y con consumo crónico de alcohol. Se

recomienda que la dosis no debe exceder los 4 gramos, administrándose 500 – 1000 mg dos veces al día, pudiendo incrementar la dosis a 1000 mg cuatro veces al día (2,5,9).

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son recomendados para el dolor moderado a severo si el paracetamol falla en el alivio de los síntomas. Algunos de los más comunes son aspirina, ibuprofeno, naproxeno y ketoprofeno. Estos deben ser iniciados en dosis mínimas, analgésicas, las cuales deben ser incrementadas sólo si resultan inefectivas en el alivio del dolor, debido a los efectos adversos atribuidos a los AINE. El mayor riesgo asociado es la ulceración gastrointestinal asociada con sangrado o perforación, ambas de las cuales pueden ser fatales. El riesgo es incrementado con altas dosis y larga duración de la terapia, e incrementada aún más en la ancianidad. Otra reacción adversa común es la capacidad de los AINE para elevar la presión arterial (5,10, 11). La terapia racional en OA se ha estimado que ocurre en menos de la mitad de los pacientes en relación a las recomendaciones para su tratamiento (12)

Para el control del dolor moderado a severo por OA la FDA ha aprobado el uso del tramadol especialmente en pacientes que tienen contraindicaciones para el uso de AINE no selectivos o inhibidores COX-2, incluyendo insuficiencia renal o en pacientes que no han respondido a la terapia oral previa (5). Es un analgésico oral de acción central, agonista opioide sintético que también inhibe la recaptación de norepinefrina y serotonina (5,13,14). Son pocos los estudios controlados que han examinado el uso del tramadol en Osteoartritis. Su eficacia es comparable a la del ibuprofeno en pacientes con OA de rodilla y cadera (15) y se ha encontrado que es útil como terapia adyuvante en pacientes con OA cuyos síntomas son inadecuadamente controlados con AINEs (16). Las dosis efectivas promedio de tramadol están en el rango de 200 a 300 mg/día dividida en cuatro dosis. (16). Recientemente se ha incluido en el mercado peruano la presentación de una combinación de tramadol con paracetamol en concentraciones más bajas. Las combinaciones de analgésicos pueden mejorar la efectividad, disminuyendo al mismo tiempo la toxicidad. El manejo del dolor puede ser mejorado usando una combinación de analgésicos con mecanismos de acción y perfiles cinéticos complementarios, siguiendo las guías de la escalera analgésica para las combinaciones de analgésicos (17,18)

Debido a que la osteoartrosis es en nuestro medio una enfermedad frecuente asociada en muchos casos a un elevado consumo de medicamentos, especialmente AINE, que exponen de esta manera a quienes la padecen a un riesgo innecesario de morbilidad y mortalidad, nos planteamos el siguiente problema:

### PROBLEMA:

¿Es eficaz el Tramadol asociado a Paracetamol para el tratamiento del dolor por osteoartrosis?

### OBJETIVO GENERAL:

Determinar la eficacia de la combinación tramadol/paracetamol en el tratamiento del dolor por osteoartrosis.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la eficacia de la combinación Tramadol/Paracetamol en el tratamiento de la exacerbación del dolor por osteoartrosis.
- Determinar la eficacia del ibuprofeno en el tratamiento de la exacerbación del dolor por osteoartrosis.
- Comparar la eficacia de la combinación Tramadol/Paracetamol frente a Ibuprofeno en el tratamiento de la exacerbación del dolor por osteoartrosis.

## PACIENTES Y MÉTODOS

El presente estudio, tuvo como universo todos los pacientes con Dx Osteoartrosis que presentaban exacerbación del dolor y no lograron un adecuado alivio del mismo con paracetamol en consulta externa de Medicina o Reumatología, en los Hospitales Belén-MINSA y Florencia de Mora-ESSALUD y Centro Médico La Esperanza ESSALUD entre los meses de Enero y Setiembre 2005. Para calcular el tamaño de la muestra se usó:

$$N = \frac{(Z_a + Z_B)^2 \cdot 2 \cdot (S)^2}{(X_1 - X_2)}$$

Donde:

Za= 1.64 Nivel de confianza de 95%

ZB= 0.84 Potencia de prueba de 80%

X1= 41.5 S1= 11.6

X2= 48.3 S2= 13.4 (19)

N= 48 para cada grupo

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente con diagnóstico de Osteoartrosis.
- Paciente que presenta exacerbación del dolor, que no es controlado con paracetamol a dosis habituales (1 a 4 g/día).

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Paciente que recibió antiinflamatorios la semana previa al ingreso al estudio.
- Paciente con hepatopatía
- Paciente con insuficiencia renal

## DEFINICIONES OPERACIONALES

- Dosis diaria promedio de Analgésico: Cantidad total prescrita en mg entre el número de días durante los que usó la prescripción.
- Dosis media de Analgésico: 37.5 – 75% de la máxima diaria recomendada por los esquemas tradicionales de tratamiento.
- Insuficiencia renal: creatinina mayor de 1.5 mg

### Tratamiento.

Los pacientes fueron asignados al azar a recibir:

### Grupo experimental:

Tramadol/Paracetamol 37.5/325 a 50/500 mg tres veces al día.

### Grupo control:

Ibuprofeno 400 mg 2 a 3 veces al día.

### Valoración de eficacia

Para la valoración de la eficacia se empleó el Promedio de intensidad diaria de dolor usando la escala de 4 puntos para la intensidad del dolor y el Promedio diario de alivio del dolor, usando la escala de 6 puntos, las que fueron aplicadas a las 2 semanas de iniciado el tratamiento.

- *Intensidad del dolor:*  
0= ninguno; 1= leve; 2= moderado; 3= severo
- *Alivio del dolor:*  
4= Completo; 3= bastante; 2= moderado;  
1= ligero; 0= nada; -1= peor

Para cada paciente se tomó los datos de sexo, edad, dosis media de fármaco analgésico empleada y valoración de la intensidad y alivio del dolor.

Los datos fueron recopilados en una hoja de protocolo y los resultados se presentan en cuadros

y gráficos para su posterior discusión. El análisis estadístico se realiza en base a medias con la prueba de «Z» (20).

**RESULTADOS**

Se estudiaron 48 pacientes con diagnóstico de Osteoartritis en cada grupo. La edad promedio fue  $59.65 \pm 13.1$  años. 57.28% fueron mujeres. El tiempo de enfermedad promedió  $8.04 \pm 3.19$  meses. La localización del dolor más frecuente fue de rodilla, 36.5%, seguida de columna con 26.04% y cadera con 24%. La dosis diaria promedio de la combinación fue de  $131 \pm 23.5$  y  $1280 \pm 267.9$  mg de Tramadol y Paracetamol respectivamente. La dosis diaria promedio de ibuprofeno fue de  $1025 \pm 200.53$  mg. La intensidad de dolor basal en el grupo experimental promedió  $2.94 \pm 0.24$  puntos, a los 15 días de tratamiento  $1.13 \pm 0.73$  y la intensidad de alivio promedió  $2.88 \pm 0.67$ . La intensidad de dolor basal en el grupo control promedió  $2.90 \pm 0.3$  puntos, a los 15 días de tratamiento fue  $1.19 \pm 0.61$  y la intensidad de alivio promedio fue de  $2.83 \pm 0.66$ .

Se presentaron Reacciones Adversas en 14 pacientes (29.17%) que recibieron Ibuprofeno, en todos dolor abdominal. Las Reacciones adversas se presentaron en 8 (16.6%) del grupo experimental; todas fueron náuseas.

**TABLA 1**

**CARACTERÍSTICAS DE 96 PACIENTES CON OSTEOARTROSIS**

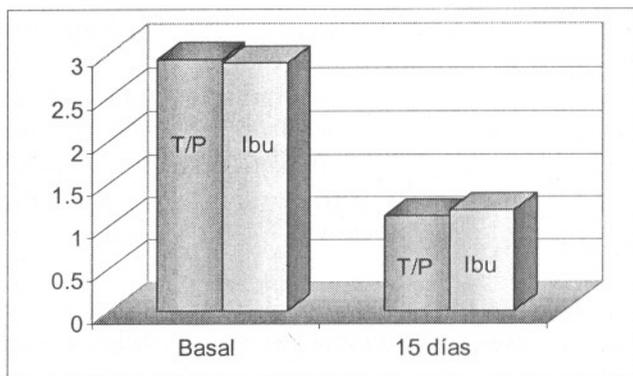
	<b>Grupo Experimental</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>Total</b>
Edad (Años)	59.1	60.2	59.65
Mujeres (%)	58.3	56.25	57.3
Varones (%)	41.7	43.75	42.7
Tiempo de Enfermedad (meses)	7.9	8.18	8.04

**TABLA 2**

**DISTRIBUCIÓN DE 96 PACIENTES CON OSTEOARTROSIS SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL DOLOR**

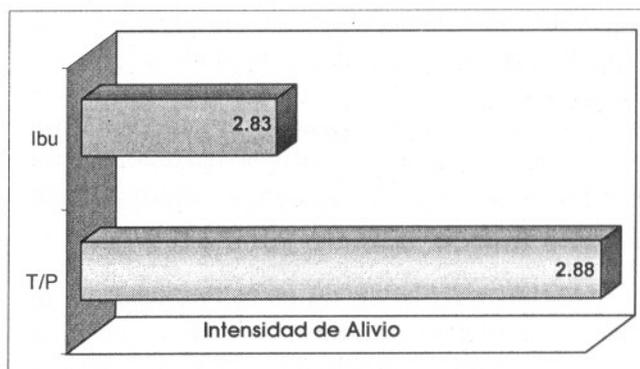
	<b>Grupo Experimental</b>	<b>%</b>	<b>Grupo Control</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Rodilla	19	39.6	16	33.3	35	36.5
Columna	11	23	14	29.2	25	26.04
Cadera	12	25	11	22.9	23	24.0
Hombro	4	8.3	5	10.4	9	9.4
Codo	2	4.17	2	4.17	4	4.17
<b>Total</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>48</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>100</b>

Figura 1. Intensidad del dolor al inicio y a los 15 días.



$p < 0.44$

**Grafico 2. Intensidad de alivio**



$p < 0.37$

## DISCUSIÓN

En el grupo estudiado se observa un promedio de edad de 60 años, lo que está relacionado a la frecuencia de la osteoartritis que aumenta con la edad (1,5,6). Se halló mayor proporción de mujeres. Este hallazgo se explicaría por la mayor frecuencia con que consultan las damas, lo que a su vez se relaciona con la mayor intensidad con que experimentan el dolor; de igual modo se ha descrito que por encima de 55 años la OA afecta más a mujeres (6).

La articulación más afectada fue la rodilla, seguida de columna y cadera, hallazgo similar a lo descrito por la ACR o Salinas (5,6).

La dosis diaria promedio de Ibuprofeno empleada estuvo en el rango de dosis analgésica (de 800 a 1200 mg) recomendada por el Colegio Médico del Perú y que se supone segura (21), pero si se considera la definición de dosis media el promedio alcanzado supera el límite superior de ésta (900 mg/día). La dosis diaria promedio de Tramadol/Paracetamol estuvo en el rango recomendado (5), con la ventaja de haberse ubicado por debajo de la dosis media para ambos fármacos, esto es menos de 1500 mg de Paracetamol y menos de 150 mg de Tramadol.

La reducción del dolor fue mayor con la combinación en comparación con el ibuprofeno, aunque sin significancia tanto en la comparación en escala de dolor como en la intensidad de alivio. Al respecto Silverfield y colaboradores hallaron en un estudio multicéntrico que el promedio diario de la intensidad del dolor y del alivio del dolor mejoraron significativamente con la combinación Tramadol/Paracetamol en comparación con aquellos que tomaban placebo o AINEs o inhibidores COX-2 selectivos (13). Del mismo modo Rosenthal y col en un estudio realizado en ancianos demostraron que la intensidad del dolor y el alivio del dolor fueron mejores con la combinación comparativamente con el placebo (14).

La coadministración de tramadol y paracetamol requiere significativamente menos dosis de cada compuesto para producir un efecto analgésico, potenciando así el primero al efecto de Paracetamol que por sí solo es similar o inferior a los AINEs para el control de dolor (22, 23).

Comparado con los opiodes el tramadol resulta ser un fármaco con mejor perfil de seguridad como lo demuestra Mullicam y colaboradores al comparar la

combinación de Tramadol/Paracetamol frente a Codeína/Paracetamol, hallando eficacia similar para el manejo del dolor por osteoartritis y lumbalgia pero con mejor tolerancia para la primera combinación (24).

La eficacia de Tramadol/Paracetamol es comparable a la del ibuprofeno en pacientes con OA de rodilla y cadera (15) y se ha encontrado que es útil como terapia adyuvante en pacientes con OA cuyos síntomas son inadecuadamente controlados con AINEs (16). Las dosis efectivas promedio de tramadol están en el rango de 200 a 300 mg/día, en el presente estudio se utilizó menores dosis en promedio para lograr un buen efecto analgésico (16).

Si bien es cierto que no estuvo dentro de los objetivos del presente trabajo identificar la seguridad de los fármacos, se debe destacar que aunque se halló una eficacia similar, la tolerancia fue mejor en el grupo que recibió Tramadol/Paracetamol. La seguridad de los AINEs está limitada por el ya conocido efecto gastrolesivo que los convierte en la principal causa de gastrolesividad (25), la que se hace más frecuente en el adulto mayor como fueron los pacientes del presente estudio (25, 26) y que demanda gastroprotección, encareciendo los costos del tratamiento; al respecto se ha reportado que por cada 100 unidades monetarias gastadas en el consumo de un AINE se gastan 80 unidades más por costos de prevención y/o tratamiento de la gastropatía (27, 28). Sumado a ello la gastroprotección no se realiza adecuadamente manteniendo un alto porcentaje de usuarios de AINEs en riesgo, sobretudo adultos mayores a quienes no se prescribe el medicamento concomitante pertinente (26).

## CONCLUSIONES

Se concluye que:

- ❖ La combinación Tramadol/Paracetamol es eficaz para el tratamiento del dolor por osteoartritis.
- ❖ Ibuprofeno es eficaz para el tratamiento del dolor por osteoartritis.
- ❖ La eficacia de la combinación Tramadol/Paracetamol a dosis bajas es similar a la de Ibuprofeno a dosis media analgésica para el tratamiento del dolor por osteoartritis.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Seda H: Osteoarthritis. En: Vidal L, Aguilar J, Piscocoya J: Bases y principios en reumatología. 2da ed. Boehringer Ingelheim 1997 Lima Perú.
2. Manek N, Lane N. Osteoarthritis: Current Concepts in Diagnosis and Management. American Family Physician 2000; 61(6)
3. Hochberg MC: Prognosis of osteoarthritis. Am Rheum Dis 1996;55(9):685-688.
4. Kirvan JR, Elson CJ: Is the progression of osteoarthritis phasic? evidence and implications. J Rheumatol 2000; 27:834.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the Medical Management of Osteoarthritis of the Hip and Knee. Arthritis Rheum 2000; 43(9): 1905-1915.
6. Salinas A: Epidemiología de la osteoartrosis en nuestro país. Revista Peruana de Reumatología 1997; 3(3):137-41.
7. Blanco F, Fernández J, De Toro F, Galdo F. Artrosis. Medicine 2001; 8 (34): 1781-1789.
8. Instituto Peruano de Seguridad Social. Programa Nacional de Osteoartrosis. Lima, Perú 1996
9. Hirsh M, Lozada C: Medical management of osteoarthritis: case study and commentary. Journal of Clinical Outcomes Management 2001;8(2):51-60
10. Tornero J, Vidal J. Antiinflamatorios no esteroideos. Medicine 2000; 8(28): 1453-1459.
11. Camacho L, Uribe L, García L: Influencia de los antiinflamatorios no esteroideos en el control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Trabajo de Investigación Universidad Nacional de Trujillo.
12. Oliver P, Silva , Villavicencio M, Camacho L: Terapia farmacológica racional en pacientes con osteoartrosis. Trabajo de Investigación Farmacología Clínica 5to Año Medicina UNT 2001
13. Silverfield J, KAmin M, Wu S, Rosenthal N: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, add-on study. Clin Ther 2002;24:282-297.
14. Rosenthal N, Wu S, Jordan D: Combination tramadol and acetaminophen tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. J Am Geriatr Soc 2002; 50(4S):145-9.
15. Dalgin P, and the TPS-OA Study Group. Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis [abstract]. Arthritis Rheum 1997;40 Suppl 9:S86.
16. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain in osteoarthritis. J Rheumatol 1998;25:1358-63.
17. Beaver WT: Combination analgesics. Am J Med 1984;77:38-53.
18. World Health Organisation: Cancer pain relief, with a guide to opioide availability. 2<sup>nd</sup> ed 1996 Geneva
19. Emkey R, Rosenthal N, Wu S, Jordan D, KAmin M: Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets 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
20. Mormontoy W: Elaboración del protocolo de investigación. 1ra ed.Boehringer Ingelheim 1993. Lima-Perú.
21. Colegio Médico del Perú. Consenso Nacional. Normas para el uso racional de antiinflamatorios no esteroideos. 1999.
22. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci 1996; 58: 23-28
23. Towheed TE, Judd MJ, Hochberg MC, Wells G Acetaminophen for osteoarthritis. Cochrane Library, Issue 4, 2003
24. Mullicam Ws, lacy TR, Tramadol/acetaminophen combination tablets and Codeine/acetaminophen combination for the management of cronic pain. Clin Ther 2001;23(9): 1429-45
25. Boyce E, Takiya L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Review of factors guiding formulary selection. Formulary Cleveland 2000;35(2): 142-168
26. Camacho L, Aguilar J, Briones T, Castillo M. Citoprotección gástrica en usuarios de AINEs. Trabajo de investigación Farmacología Clínica 5to Año de Medicina UNT 2001.
27. Hawkey C, Karasch J, Szczepański L. Omeprazole compared with Misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug. N England J Med 1998; 338: 727-734.
28. Lanás A. Impacto económico de los efectos gastrointestinales asociados a antiinflamatorios no esteroideos en el Servicio Nacional de Salud. Med Clin ( Barc) 2000; 114 ( Supl 3 ): 46-53.