

Racionalidad clínica de la combinación de AINEs y opioides: el caso de diclofenaco y tramadol

Jorge Vargas B ⁽¹⁾

(1) MD. Esp. en Farmacología. Becario en Informática Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires

Documento recibido: 15 de febrero de 2011. *Aceptado para publicación:* 15 de abril de 2011

0. RESUMEN

La combinación libre de diclofenaco más tramadol se utiliza de forma amplia y segura desde hace varias décadas. Se dispone ahora de una combinación fija de baja dosis (diclofenaco 25 mg más tramadol 25 mg), en forma de tabletas de liberación inmediata, su diseño galénico permite la liberación de más del 90% de los activos en menos de 10 minutos.

La asociación tiene complementariedad cinética y sinergia farmacodinámica demostrada en modelos experimentales y humanos de dolor inflamatorio agudo. Esta sinergia es la base para la utilización de dosis bajas de ambos componentes.

Se demostró que la combinación fija es eficaz y segura en diferentes modelos de dolor postoperatorio. La respuesta analgésica se detecta a los 15 minutos y alcanza un nivel clínicamente importante a los 30 minutos. La duración del efecto analgésico permite recomendar un esquema posológico cada 8 horas, que se puede reducir a cada 6 horas, si fuese necesario.

Esta asociación fija de analgésicos responde a las guías de la FDA, la EMEA y la AHA que recomiendan usar la dosis mas baja de un AINE, por el menor tiempo posible. La nueva combinación sigue las guías de la OMS que recomiendan agregar un opioide débil a un AINE cuando el dolor no es controlado adecuadamente con los medicamentos del paso I.

0. ABSTRACT

Diclofenac plus tramadol in free combination have been extensively and safely used over decades. Now for the first time a fixed-dose combination (diclofenac 25 mg plus tramadol 25 mg) is available as immediate-release tablets with a special galenic design that allows releasing more than 90% of its active substances in less than 10 minutes.

This fixed-dose combination has a complementary kinetics and synergistic pharmacodynamic effect that has been demonstrated in animal and human experimental models of acute inflammatory pain. This synergy is the rational for the use of low doses of both components.

In clinical trials it was demonstrated that this fixed-dose combination is effective and safe in two different models of postoperative pain (bunionectomy and arthroscopy). The analgesic response is detected as early as 15 minutes and reaches a clinically important level after 30 minutes. Due to the lasting analgesic effect the dosage can be recommend with a schedule of every 8 hours, which can be reduced to every 6 hours if necessary.

This new fixed-dose combination fits to the FDA and EMA guidelines and the AHA recommendation of using the lowest dose of an NSAID for the shortest time. It also follows the WHO guidelines that recommends to add a weak opioid to an NSAID when pain is not adequately controlled with basic analgesics.

1. ANALGESIA MULTIMODAL

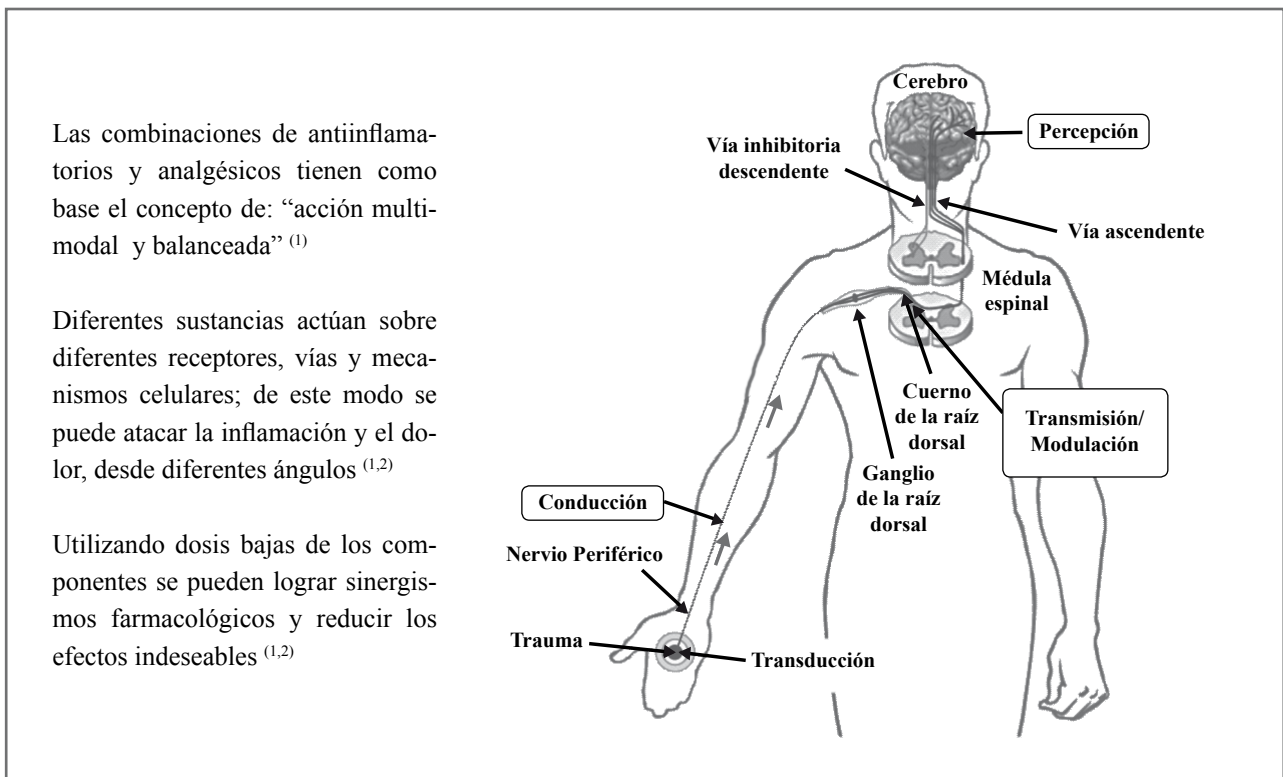
La búsqueda de un manejo eficaz y seguro de cuadros inflamatorios dolorosos, implica la selección adecuada del fármaco según el comportamiento temporal de la inflamación (aguda o crónica), mecanismo fisiopatológico del dolor (nociceptivo, neuropático o mixto) e intensidad del mismo (leve, moderado o severo), teniendo en cuenta que el medicamento seleccionado sea seguro y bien tolerado. Lamentablemente no existe el producto ideal que sea adecuado para todo tipo de dolor o inflamación y que esté exento de reacciones indeseables serias.

Los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) son la elección para el manejo del dolor inflamatorio agudo, pero su empleo debe limitarse en el tiempo y se deben emplear con la dosis mínima efectiva, pues a pesar de su capacidad para reducir la inflamación y el dolor, provocan una amplia gama de efectos secundarios, muchos de importancia clínica como sangrado gastrointestinal, daño renal, infarto y accidentes cerebrovasculares (Antman 2007).

Los analgésicos opioides son el pilar para el alivio del dolor de intensidad moderada-severa, sin embargo sus efectos colaterales y reacciones indeseables (sedación, depresión respiratoria, estreñimiento, euforia, adicción) provocan con frecuencia la renuencia del terapeuta. Dado que la mayoría de las reacciones adversas de los opioides son dosis-dependiente, se insiste en iniciar la terapia con dosis bajas.

La combinación de un AINE con un opioide puede maximizar el efecto antiinflamatorio – analgésico minimizando las reacciones adversas. Dos sustancias que actúen sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos, sobre diferentes receptores o sustratos biomoleculares pueden producir sinergia medicamentosa o aditvismo. La denominada “analgesia multimodal” o “analgesia balanceada” responde a estos conceptos (Ver Figura 1), buscando en las combinaciones de analgésicos un efecto analgésico aditivo o sinérgico, con menos efectos indeseables, especialmente cuando las dosis de los componentes son menores que las usadas convencionalmente en forma separada (Raffa 2010).

Figura 1. Fundamento de la combinación de antiinflamatorios y analgésicos



Un creciente número de estudios han examinado las combinaciones de analgésicos opioides con AINEs, comparado sus efectos por separado y en combinación, así por ejemplo un estudio clásico comparó las interacciones espinales de la morfina, un analgésico opioide, con el ketorolaco un AINE clásico, en una prueba de formalina en ratas. El análisis isobolográfico de la dosis efectiva (ED_{50}) de ambas sustancias por separado y de la combinación de ellas, reveló sinergia significativa, dando soporte científico a la combinación de opioides con AINEs en el manejo del dolor (Tallarida 2001).

Se revisa en esta sección la asociación de diclofenaco sódico más clorhidrato de tramadol.

1.1 Diclofenaco sódico. El diclofenaco sódico es un AINE no selectivo, derivado del ácido acético, en uso clínico desde 1974. Considerando su amplio uso, es frecuentemente revisado para rechequear su eficacia y seguridad (Derry P. Cochrane 2009). El diclofenaco está registrado y en uso en más de 120 países. Tiene actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética basada tres mecanismos de acción bien documentados:

1. Acción sobre prostaglandinas. Diclofenaco inhibe en forma balanceada las ciclooxigenasas (COX 1 y COX 2) con reducción en la producción de prostaglandinas y tromboxanos (Skoutakis 1988). Ahora sabemos que hay dos moléculas COX distintas (COX-1 y COX-2). La molécula COX-1 está involucrada en la homeostasis celular. Su expresión constitutiva en la mayoría de los tejidos lleva a la síntesis de las prostaglandinas en respuesta a los estímulos fisiológicos en proporción con la disponibilidad del sustrato, ácido araquidónico. Las prostaglandinas tienen un papel protector importante en el tracto gastrointestinal en la conservación de la integridad microvascular, la regulación de la división celular y la producción de moco. La molécula COX-2 es indetectable en la mayoría de los tejidos en condiciones fisiológicas normales. Se puede inducir en los sitios de inflamación a través de la acción de las citocinas y las endotoxinas (Hayllar 1995). El diclofenaco inhibe en forma balanceada el sistema de ciclooxigenasas con una proporción COX-2/COX-1 de 0.7 en cuanto al IC_{50} (concentración del fármaco necesaria para alcanzar una inhibición del 50%).

2. Acción sobre leucotrienos. La producción de leucotrienos disminuye después de la administración de diclofenaco, por un efecto inhibitor de la lipooxigenasa. El leucotrieno B_4 , y en menor grado los otros leucotrienos son potentes sustancias proinflamatorias que promueven la quimiotaxis, liberan enzimas líticas y aumentan la agregación de leucocitos (Skoutakis 1988).

3. Acción directa sobre el ácido araquidónico. Diclofenaco reduce la disponibilidad del ácido araquidónico mediante la inhibición de su liberación y la estimulación de su reabsorción (Ogle 1989).

Las reacciones adversas principales con diclofenaco son similares en naturaleza a aquéllas de otros AINEs que incluyen, irritación gastrointestinal (21%) o sangrado (0.17%), efectos en el sistema nervioso central (6.4%) como cefalea, somnolencia, vértigo, insomnio, perturbación y disminución de la función renal durante la terapia (Catalano 1986).

Una evaluación reciente (Estudio MEDAL) comparó diclofenaco (150 mg día) con etoricoxib (60 o 90 mg diarios) en 34.701 pacientes con osteoartritis o artritis reumatoidea. La tasa de eventos gastrointestinales serios fue similar con ambos productos (0.91, 0.67-1.24; $p=0.561$) en cuanto al riesgo de eventos trombóticos 320 pacientes en el grupo con etoricoxib y 323 en el grupo con diclofenaco sufrieron eventos trombóticos con tasas estimadas de 1.24 y 1.30 por 100 pacientes/año (Laine 2007).

Esto permite entender que luego de 30 años de uso, diclofenaco es considerado un AINE estándar, contra el cual se comparan las nuevas moléculas, sin demostrar que sean superiores, ni en eficacia, ni en seguridad.

1.2 Tramadol. Es un opioide atípico sintetizado por Grünenthal, su efecto analgésico es inducido por la unión a los receptores del sistema opioide endógeno que controla el dolor y por la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina a nivel espinal (Raffa 1992).

Tramadol es usado desde 1977, desde entonces ha ganado espacio en varias indicaciones (Grond 2004).

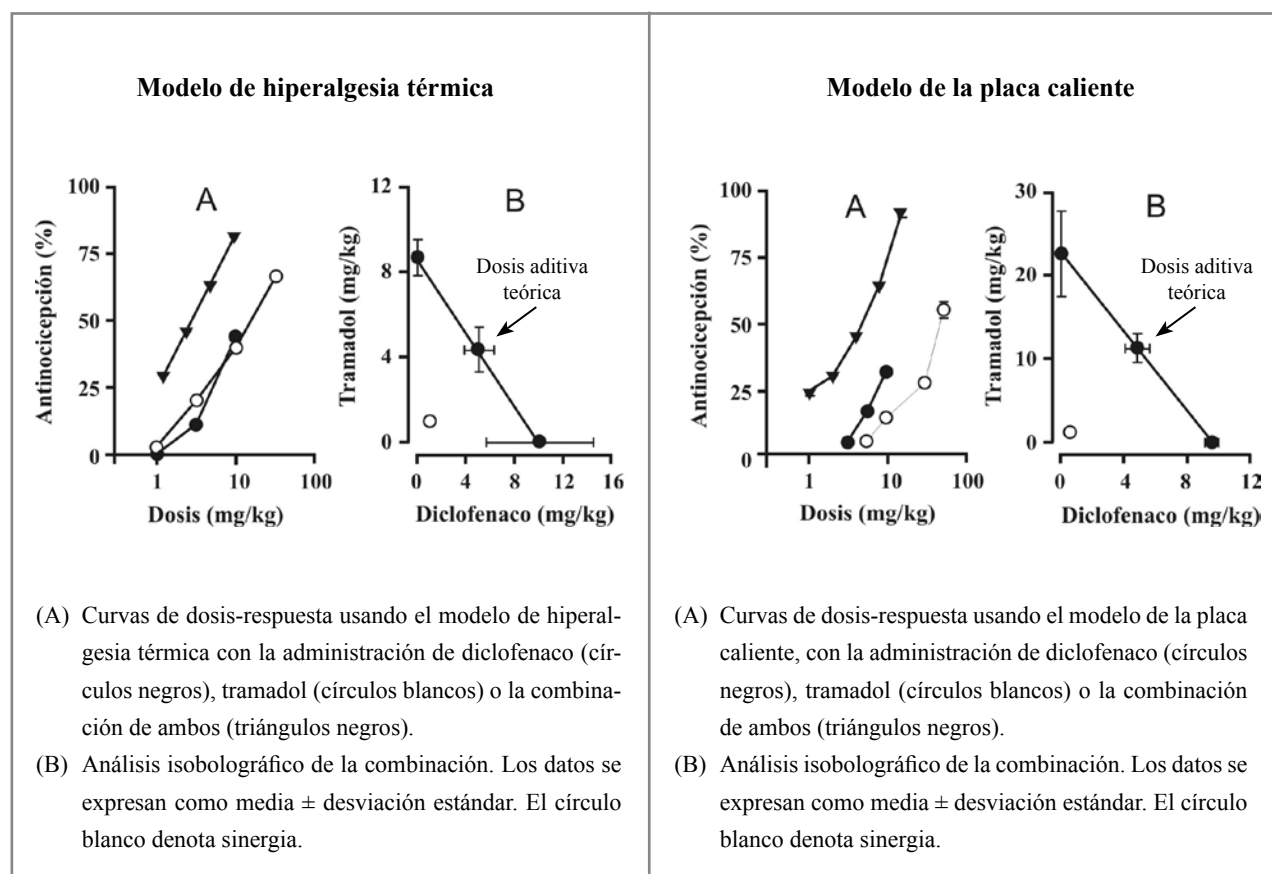
Las revisiones sistemáticas de Cochrane, realizadas en la última década han corroborado, desde la visión de medicina basada en la evidencia, su seguridad y eficacia en el tratamiento del dolor neuropático (Hollingshead 2006), del dolor provocado por osteoartritis (Cepeda 2006) y de la lumbalgia (Deshpande 2007). La experiencia a lo largo de 30 años de uso clínico ha confirmado la seguridad de tramadol en un amplio espectro de tipos de dolor y vías de administración, incluyendo el uso crónico. Los eventos adversos más frecuentes (>1%) son náusea, mareo, vómito, somnolencia, sudoración, letargo, cansancio, cefalea, fatiga, estreñimiento, prurito, dolor abdominal, astenia y diarrea (Grond 2004).

2. FARMACOLOGÍA BÁSICA DE LA COMBINACIÓN

2.1 Farmacodinamia. Diclofenaco fue seleccionado entre varios AINEs para la combinación con tramadol en razón de su potencia, perfil de seguridad, compatibilidad química y sinergia farmacodinámica (Ver Figura 2).

Ambos compuestos tienen mecanismos de acción diferentes que se reflejan en una doble sinergia (antiinflamatoria y analgésica) en la asociación. Los beneficios derivados de la complementariedad dinámica son: gran eficacia antiinflamatoria y analgésica, buena tolerabilidad debido a la reducción de la dosis de los componentes activos y espectro amplio de indicaciones.

Figura 2. Evaluación de la asociación de diclofenaco más tramadol en dos modelos experimentales de dolor



Fuente: usado con permiso del autor. Rodríguez-Silverio, J. Drug Development Research, 2011 (72)

2.2 Farmacocinética. La interacción farmacocinética de tramadol y diclofenaco es improbable, ya que el metabolismo de tramadol y diclofenaco se cataliza por diferentes isoenzimas del citocromo P450. La asociación de diclofenaco / tramadol se evaluó usando en ratas el modelo de batido de la cola, demostrando que el inicio de acción, la duración de acción y el efecto máximo es similar con la combinación y con tramadol solo como sustancia pura (Grunenthal PH242).

Se realizó un ensayo clínico con 120 pacientes sometidas a cesárea electiva, a un grupo de se le administró una dosis única de tramadol 100 mg combinado con diclofenaco 75 mg, al segundo grupo se administró tramadol solo 100 mg; y al tercer grupo diclofenaco 75 mg solo. Se demostró que la farmacocinética del tramadol o de su metabolito activo O-desmetiltramadol no sufre cambios por la combinación con diclofenaco. Ver Tabla 1. (Wilder-Smith 2003).

Tabla 1. Parámetros cinéticos con la administración simultánea de diclofenaco y tramadol

Variable	Tramadol/diclofenaco	Tramadol solo
T _{max} (h)	1.00	1.33
C _{max} (ng/mL)	216	207
Vida media (h)	6.33	6.83
AUC (ng.h/mL)	2221.2	2335.46
Constante de absorción K _a (h)	0.75	0.714
Volumen de distribución (L)	13.8	17.6
Aclaramiento (L / h)	0.00183	0.00169

Fuente: Wilder- Smith CH, Anesth Analg 2003, 97: 526-33.

3. ESTUDIOS CLÍNICOS CON LA COMBINACIÓN DICLOFENACO MÁS TRAMADOL

3.1 Estudios con la combinación fija

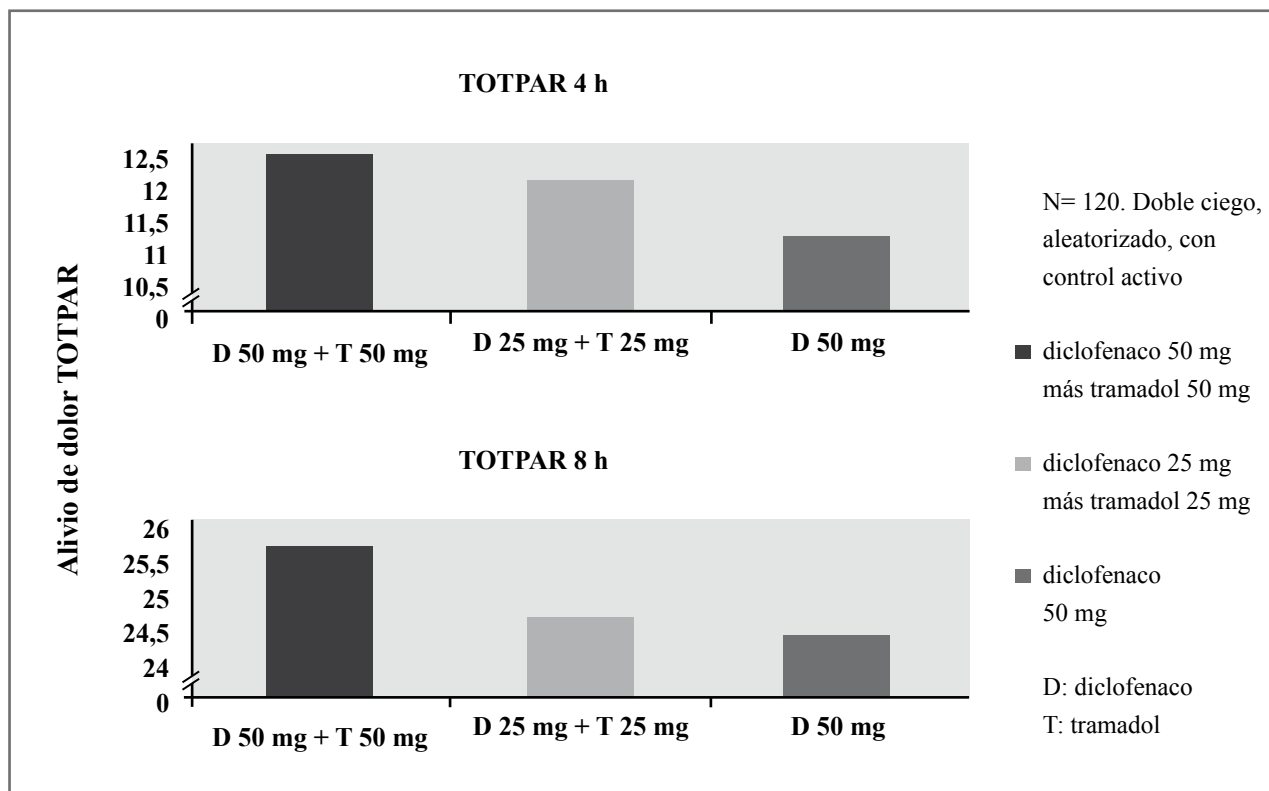
3.1.1 Combinación fija de diclofenaco más tramadol en dolor postoperatorio de cirugía de hallux valgus

Con el objetivo de establecer si la combinación fija de tabletas de diclofenaco más tramadol, en dos niveles de dosis (50 mg y 25 mg de cada componente), es eficaz, segura y bien tolerada se diseñó un estudio con 110 pacientes reclutados en 4 centros (Colombia, Chile, Ecuador y México), con dolor postoperatorio de intensidad moderada-severa ($\geq 40/100$ puntos en la escala numérica NRS), luego de cirugía de hallux valgus unilateral, realizada con técnica quirúrgica y anestésica estandarizada (Auaud 2009a). El diseño del estudio clínico fue aleatorizado, controlado, doble ciego, prospectivo, con tres grupos paralelos:

Grupo	Tratamiento
Grupo 1 (n=36)	Diclofenaco 25 mg más tramadol 25 mg
Grupo 2 (n=36)	Diclofenaco 50 mg más tramadol 50 mg
Grupo 3 (n=38)	Diclofenaco 50 mg como comparador activo

Se demostraron diferencias significativas en la reducción del dolor en la escala NRS a favor del diclofenaco 50 mg más tramadol 50 mg versus diclofenaco 50 mg y una respuesta similar entre diclofenaco 25 mg más tramadol 25 mg versus diclofenaco 50 mg. La respuesta analgésica (TOTPAR 4h y TOTPAR 8h) de la combinación fija, es mejor que la lograda con 50 mg de diclofenaco. Ver Figura 3.

Figura 3. Alivio del dolor inflamatorio agudo (bunionectomía) con la combinación fija de diclofenaco y tramadol en dosis bajas



Fuente: Auad A. Rev. Iber Dolor Vol 4. N° 2, 2009

Rapidez y duración de acción. El efecto analgésico es más homogéneo, más duradero y el inicio de acción es más rápido con la combinación fija. En la primera observación, a los 15 minutos, aparece una diferencia porcentual importante en la reducción del dolor a favor de la combinación fija y a los 30 minutos con la combinación fija ya se observa una diferencia clínicamente relevante. (Se considera que en dolor moderado una reducción del dolor del 20% es clínicamente relevante -Cepeda 2007-).

En cuanto a seguridad y tolerabilidad, no se observaron reacciones adversas serias o inesperadas en ninguno de los tres grupos. La mayor frecuencia de reacciones adversas se reportó en el grupo con diclofenaco.

Los autores concluyen que la asociación fija en tabletas de diclofenaco más tramadol, aporta analgesia rápida,

homogénea y bien tolerada en pacientes con dolor inflamatorio agudo de intensidad moderada-severa.

3.1.2 Combinación fija de diclofenaco más tramadol en artroscopia

En un ensayo piloto, prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego, con tres grupos paralelos, se evaluaron 30 pacientes en el Hospital "Luis Vernaza" en Guayaquil (Auad 2009b). La combinación fija en tabletas de diclofenaco más tramadol, mostró diferencias significativas en el alivio del dolor a las 3 y 6 horas. La frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno no mostraron diferencias significativas a lo largo del periodo de observación. No hubo diferencias significativas en cuanto a seguridad y tolerabilidad entre tratamientos. No hubo eventos adversos serios o inesperados.

3.2 Estudios clínicos con la combinación libre

3.2.1 Diclofenaco más tramadol en dolor post-cesárea

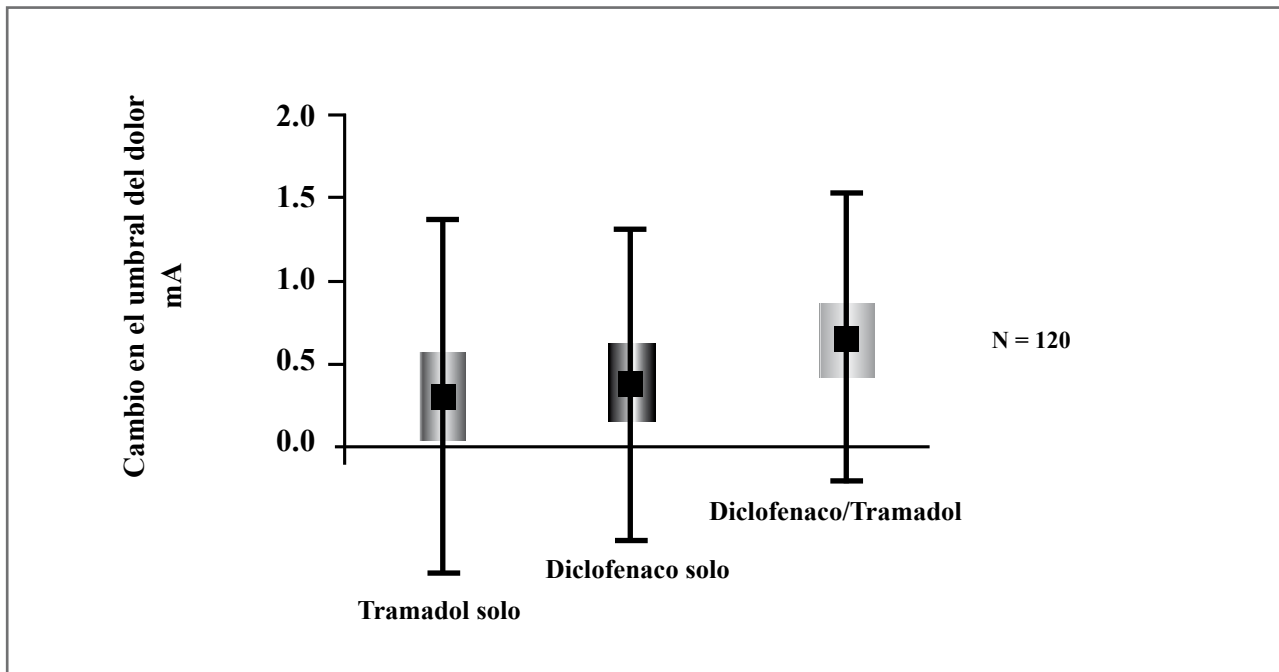
La combinación de tramadol y diclofenaco dio como resultado una mejor analgesia que la obtenida con monoterapia de los componentes por separado, como lo demostró este estudio doble-ciego, comparativo y aleatorizado.

Se administró una dosis única por vía intramuscular de tramadol 100 mg combinado con diclofenaco 75 mg, a un grupo de pacientes; a otro se administró tramadol solo 100 mg; y a un tercer grupo diclofenaco 75 mg solo.

El total de pacientes fueron 120 sometidas a intervención cesárea electiva. Se registró la intensidad del dolor y el tiempo transcurrido después de la intervención para administrar el analgésico de rescate. El tiempo promedio para el primer rescate analgésico fue de 197 minutos en el grupo de tramadol más diclofenaco; 48 minutos en el grupo de tramadol más placebo; 113 minutos en el grupo de diclofenaco y 55 minutos en el grupo que recibió placebo. Tramadol más diclofenaco vs. todos los otros grupos rindieron una $P < 0,005$.

La intensidad del dolor cayó marcadamente en todos los grupos con sustancias activas (análisis de varianza: $P < 0.00001$). Los efectos colaterales fueron pocos y similares en todos los grupos.

Figura 4. Sinergismo clínico de tramadol + diclofenaco en un modelo de dolor postcesárea



Fuente: Wilder- Smith CH, Anesth Analg 2003, 97: 526-33. Diferencias en aumento del umbral del dolor utilizando un modelo de estimulación eléctrica. Con la combinación de diclofenaco/tramadol, se logra un mejor efecto analgésico que con cada producto por separado.

Tabla 2. Tiempo para la primera demanda postoperatoria de una dosis de analgésico de rescate

Grupo	Tiempo
Diclofenaco más tramadol	197 minutos (70 - 1000 min)
Diclofenaco	113 minutos (35 - 270 min)
Tramadol	48 minutos (25 - 90 min)

Fuente: Wilder- Smith CH, *Anesth Analg* 2003, 97: 526-33. Tramadol más diclofenaco vs. todos los otros grupos: $P < 0.05$. A mayor valor, mejor es el resultado, significando que la analgesia es más duradera.

El umbral del dolor (a partir de la incisión quirúrgica) se incrementó de forma estadísticamente significativa sólo en el grupo que recibió la combinación de tramadol más diclofenaco. Ver Figura 4. La farmacocinética del tramadol o de su metabolito activo O-desmetiltramadol no sufrió cambios por la combinación con diclofenaco.

La combinación de tramadol y diclofenaco resultó en un mejoramiento de la analgesia comparada con la monoterapia. Solamente la combinación analgésica de tramadol más diclofenaco mostró un efecto preventivo tanto de la hiperalgesia primaria (periférica) como de la hiperalgesia secundaria (central) (Wilder-Smith 2003).

3.2.2 La combinación diclofenaco más tramadol en el post-operatorio de cirugía lumbar

Este estudio determinó si la terapia con tramadol más diclofenaco provocaba beneficios en el alivio del dolor de pacientes sometidos a discectomía lumbar microquirúrgica (Filippi 1999). El estudio se hizo en 60 pacientes, divididos aleatoriamente en dos grupos: el grupo A (n= 30) recibió terapia no estandarizada; estos pacientes recibieron diversos analgésicos a diferentes dosis seleccionados por los propios cirujanos, bajo demanda. El grupo B (n= 30) recibió una terapia estándar con dosis específicas de tramadol y diclofenaco a intervalos regulares durante las primeras 48 horas del post-operatorio.

De todos los 60 pacientes se recogió un cuestionario estándar sobre el curso del dolor durante las primeras 48-72 horas del post-operatorio inmediato y la presencia de

eventos adversos.

La intensidad del dolor post-operatorio de los pacientes tratados con la combinación diclofenaco-tramadol disminuyó significativamente (24 horas después de la cirugía: $p= 0,0002$; 48 h: $p= 0,0047$; 72 h: $p= 0,0034$) en relación con el grupo que recibió terapia no estandarizada. La incidencia del dolor incidental se redujo significativamente en el grupo diclofenaco-tramadol (24 h: $p= 0,0001$; 48 h: $p= 0,003$; 72 h: $p= 0,004$).

Los autores concluyeron que la administración de tramadol más diclofenaco durante las primeras 48 horas del post-operatorio dio como resultado una significativa reducción del dolor, sin complicaciones.

3.2.3 Combinación diclofenaco más tramadol en el post-operatorio en cirugía abdominal

El presente estudio clínico, doble ciego, aleatorizado, evaluó la eficacia analgésica y la seguridad del uso combinado de diclofenaco más tramadol. Ingresaron al estudio 80 pacientes adultos que recibieron anestesia inhalatoria para cirugías abdominales. Los bloques comparados aparecen en la siguiente tabla:

Grupo	Tratamiento
Grupo 1 (n=20):	Diclofenaco 50 mg más tramadol 50 mg
Grupo 2 (n=20):	Tramadol 50 mg
Grupo 3 (n=20):	Meperidina 50 mg
Grupo 4 (n=20):	Diclofenaco 50 mg

Se registraron el alivio del dolor y los efectos adversos durante 18 horas. La combinación diclofenaco más tramadol proporcionó mejor alivio del dolor, el pico analgésico máximo se alcanzó a la hora y la analgesia duró 6 h. El grupo con meperidina mostró efectos secundarios más pronunciados, los efectos secundarios fueron escasos y similares en los otros 3 grupos. Los autores concluyen que la combinación diclofenaco más tramadol es útil en el tratamiento del dolor postoperatorio (Mok 1999).

3.2.4 Combinación de diclofenaco más tramadol en el manejo del dolor crónico

Se evaluó el tratamiento del dolor crónico con diclofenaco y tramadol de acuerdo con las guías de la OMS, en un estudio abierto, prospectivo. Después de obtener el consentimiento informado, se incluyeron todos los pacientes oncológicos referidos a la unidad de dolor de un hospital universitario en Alemania. Un análisis detallado del mecanismo subyacente del dolor sirvió como base para la planeación de la terapia.

La elección de los analgésicos se hizo de acuerdo con la escalera analgésica de la OMS: analgésicos no opioides (paso I de la OMS), opioides débiles más analgésicos no opioides (paso II de la OMS) y opioides potentes más analgésicos no opioides (paso III de la OMS).

De un total de 1,223 pacientes tratados siguiendo el paso II de las guías de la OMS, 40 pacientes fueron seleccionados para recibir la combinación de diclofenaco más tramadol. La media de la dosis diaria fue de 244 mg de diclofenaco y de 343 mg de tramadol, independientemente de la duración del tratamiento para el dolor. El promedio de edad fue de 61 ± 12 años. Participaron 22 mujeres y 18 hombres. El 38% de los pacientes tomaron la combinación por más de 2 semanas.

Los coanalgésicos, más usados fueron antidepresivos, anticonvulsivantes, bifosfonatos y corticoesteroides. Los adyuvantes para tratar los síntomas distintos al dolor fueron antihistamínicos (68% de los días), hipnóticos (64%), antieméticos (35%) y laxantes (21%).

Durante el curso de la terapia con la combinación de diclofenaco/tramadol, los pacientes describieron su dolor

en como “severo” o “muy severo” sólo en el 4% de los días. El 80% de los pacientes que recibieron la combinación por más de 2 semanas calificaron la terapia como “muy buena” o “buena”. De manera comparativa; de los 1,226 pacientes tratados de acuerdo al paso II de la OMS, el 75% consideró la terapia como “muy buena” o “buena”.

De los pacientes recibiendo terapia combinada con diclofenaco/tramadol, solo el 10% suspendió la ingesta debido a eventos adversos, el 30% suspendió debido a requerimiento de mayor nivel de analgesia (cambio del paso II de la OMS al paso III de la OMS), el 8% debido a muerte por causa de la enfermedad y el 5% porque ya no lo requerían.

Todos los eventos adversos observados en este estudio prospectivo fueron los prototípicos del tramadol o del diclofenaco. Los más comunes fueron inapetencia (25% de los días de la terapia), náusea (15%), vómito (9%), problemas del sueño (24%) y síntomas del SNC como somnolencia, mareo y confusión (9%). Efectos adversos bien conocidos del diclofenaco, como dispepsia no aumentaron durante la ingesta de la combinación libre, en comparación con la evaluación inicial. No obstante, se tiene que tomar en cuenta que se administró profilaxis en el 68% de los días de terapia.

La frecuencia de eventos adversos en los pacientes tratados por un periodo corto (máximo 2 semanas) fue similar con el uso por más de 2 semanas (Grond 2004)

3.2.5 Evaluación de la combinación libre de diclofenaco más tramadol en dolor osteomuscular subagudo

Se elaboró un metaanálisis de dos estudios de vigilancia postcomercialización de tramadol. Para la evaluación se examinaron 2 subgrupos:

Grupo 1, tratamiento con tramadol y diclofenaco por un lapso menor de 2 semanas;

Grupo 2, tratamiento con tramadol y diclofenaco durante periodos mayores de 2 semanas

Se identificaron 845 pacientes que recibieron la combinación libre de las sustancias individuales, siguiendo las guías de la OMS. Cuatrocientos veinte de los 845 (49.7%) pacientes tomó la combinación durante un período mayor

a 2 semanas, de los cuales 280 (46.9%) eran mayores de 65 años de edad. La dosis máxima diaria administrada con más frecuencia fue de 200 mg de tramadol (59%) y 100 mg de diclofenaco (41%).

La combinación libre de tramadol y diclofenaco se usó en estos 420 pacientes para el tratamiento del dolor muy severo (51.7%) y del dolor severo (42.1%). Los diagnósticos más frecuentes fueron “trastornos del sistema locomotor” (69.7%) y “traumas y fracturas”

(7.6%). Trescientos cuarenta y dos (81.4%) de los 420 pacientes que recibieron la combinación durante más de 2 semanas evaluaron la terapia como “muy buena o buena”.

De los 420 pacientes que tomaron la combinación por más de 2 semanas, el 11.4% suspendió la ingesta por eficacia inadecuada, el 5.6% por intolerancia a los eventos adversos y el 1.9% por falta de indicación. Estos porcentajes fueron similares en la población total de pacientes.

Tabla 3. Tabulación de estudios clínicos con la combinación diclofenaco más tramadol

Autor	Año	Tipo de estudio Vía de aplicación	Número de pacientes en el ensayo	Dosis diaria de tramadol	Dosis diaria de diclofenaco	Tipo de combinación
Grond	1992	Abierto prospectivo Vía oral	40	343 mg	244 mg	Libre
Mok	1996	Abierto, comparativo T intravenoso D intramuscular	80	200 mg	200 mg	Libre
Nossol	1997	NIT Vía oral	845	200 mg	100 mg	Libre
Filippi	1999	Observacional Diclofenaco rectal y luego oral Tramadol en infusión I.V. y luego oral	60	100 mg rectal 75 mg oral	20 mg/h infusión 100 mg retard oral	Libre
Wilder-Smith	2003	RCT Dosis única I.M.	120	100 mg	75 mg	Libre
Hussain	2008	RCT Diclofenaco rectal Tramadol IV PCA	70	200 mg	258 mg	Libre
Auad	2009	RCT Estudio piloto Dosis única oral	30	25 mg Dosis única	25 mg Dosis única	Fija
Auad	2009	RCT Estudio Multinacional Dosis única oral	110	25 mg Dosis única	25 mg Dosis única	Fija
Número total de pacientes participantes en ensayos clínicos con la combinación de diclofenaco más tramadol						1355

Siglas y abreviaturas: NIT: estudio no intervencional, RCT: estudio aleatorizado, controlado, T: tramadol, D: diclofenaco, IV: intravenoso, IM: intramuscular

Todos los eventos adversos, serios o no serios, observados en estos estudios de vigilancia postcomercialización fueron efectos secundarios típicos de tramadol o del diclofenaco. No se documentaron eventos adversos serios severos, ni desconocidos. Los eventos adversos ocurrieron en un total de 26 (6.2%) de los 420 pacientes que recibieron la combinación durante más de 2 semanas. Los eventos adversos más comunes fueron náusea (1.9%), cansancio (1.7%), mareo (1.0%) y vómito (1.2%). Todos los demás eventos adversos (diaforesis, somnolencia, boca seca, pérdida del apetito, confusión, temblor interno, estreñimiento) ocurrieron en menos del 1% de los pacientes (Nossol1997).

4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La combinación libre de diclofenaco más tramadol se utiliza de forma amplia y segura desde hace varias décadas, atendiendo las recomendaciones de la OMS de agregar analgésicos opioides débiles a los analgésicos básicos, cuando el dolor no es adecuadamente controlado. Los estudios revisados evidencian eficacia y seguridad de la asociación utilizando diferentes proporciones de diclofenaco y tramadol y diferentes vías de administración. Ninguno de ellos reporta eventos adversos serios atribuibles a la asociación.

Recientemente se desarrolló la combinación fija de diclofenaco y tramadol, en dosis bajas (25 mg de cada componente). Dicha combinación fija, en proporción 1:1, posee evidencia que demuestra aditivismo o sinergia, según el modelo experimental empleado.

La evidencia clínica con la combinación fija, derivada principalmente de estudios en dolor postoperatorio, es indicativa de la utilidad del producto para el alivio del dolor moderado-severo de origen inflamatorio. Los estudios clínicos también indican una marcada rapidez de acción de la combinación, que se puede atribuir al diseño galénico

higroscópico que permite la liberación de más del 90% de los activos en menos de 10 minutos.

Esquema posológico: la duración del efecto analgésico permite recomendar la combinación fija con un esquema posológico cada 8 horas, que se puede reducir a cada 6 horas, si fuese necesario. Esta recomendación permite mantener la dosis diaria total de ambos medicamentos en un rango óptimo de seguridad (dosis total diaria de tramadol y de diclofenaco de 100 mg/día).

Lugar en la terapéutica: la combinación (libre o fija) de diclofenaco y tramadol en dosis bajas atiende las recomendaciones de la FDA, EMA y AHA de usar dosis bajas de AINEs, por periodos cortos y sigue las guías de la OMS que recomiendan agregar un opioide débil a un antiinflamatorio no esteroideo cuando el dolor no es controlado adecuadamente con los analgésicos básicos del primer escalón.

Indicaciones: la combinación es adecuada para el manejo de cuadros inflamatorios agudos, p.e. dolor postoperatorio, trauma, dolor lumbar, osteoartritis, dolor de origen dental. La combinación luce especialmente adecuada para los adultos mayores que son más susceptibles a los efectos adversos de los AINEs y que no toleran adecuadamente dosis altas de opioides. Se deberá explorar, con estudios adecuadamente diseñados su utilidad en cuadros de dolor de origen mixto (nociceptivo y neuropático), en dismenorrea y en cefaleas.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:

Jorge Vargas MD, Esp. en Farmacología, miembro de la Asociación Colombiana de Farmacología, es consultor editorial para la industria farmacéutica, ha recibido honorarios de varios laboratorios farmacéuticos como asesor en proyectos educativos y de divulgación científica. Fue comisionado por la RID para coordinar la sección de farmacología de los analgésicos.

5. REFERENCIAS CITADAS

Antman AM, Bennet SJ, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs, an update for clinicians. *Circulation* 2007; 115: 1634-1642

Auad A, et al. (2009a). Eficacia y seguridad de la combinación fija diclofenaco / tramadol en dolor agudo: estudio clínico fase IIIb, doble-ciego, aleatorizado, controlado. *Rev. Iberoamericana del Dolor* Vol 4. N° 2, 2009

- Auad A, et al. (2009b). Estudio clínico para comparar la eficacia y la seguridad de una combinación de analgésicos en dolor postoperatorio. *Revista Médica de la Universidad Católica de Guayaquil (Ecuador)*, 2009 (14):2:116-123
- Catalano MA. Worldwide safety experience with diclofenaco. *Am. J. Med.* 1986 (28); 80 (4B): 81-7
- Cepeda MS, et al. Tramadol for osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34:543-55
- Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD004959.
- Filippi R, Laun J, Jage J and Perneczky A. Post operative pain therapy after lumbar disc surgery. *Acta Neurochir (Wien)* 1999, 141: 613-618.
- Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (13): 879-923
- Grond S. Treatment of cancer pain with diclofenac and tramadol in accordance with WHO guidelines step II, an open prospective study between 1983 and 1992 [Expert report]. University of Cologne, Department of Anesthesiology (1998).
- Grunenthal Research Centre (1985). Evaluación del desarrollo de úlceras gástricas y de erosiones después de la administración oral aguda de la sal de tramadol/diclofenaco y de los componentes por separado en ratas. *Research Report No. FOPH/242*, 1985
- Grunenthal Research Centre (1985). Investigación sobre la toxicidad aguda, el efecto antiinflamatorio y analgésico de la combinación de diclofenaco más tramadol. *Research Report No. FOPH/242*, 1985
- Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD003726.
- Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 (Suppl3): 39-47
- Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenaco in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multi-national Etoricoxib and Diclofenaco Arthritis Long-term (MEDAL) program: a randomized comparison. *Lancet.* 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
- Nossol S. (1997). Tramadol plus diclofenac use in two multicentric post-marketing-surveillance studies in moderate to severe pain. *Research Report NO. FO-BM 280/K*, 1997
- Mok MS, Lee CC, Pempg JS. Analgesic effect of tramadol and diclofenaco in combined use. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 59 (2): 132
- Ogle C. Diclofenaco. *Conn. Med.* 1989; 53 (10): 603-4
- Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Rev.* 1996; 3: 249-71
- Raffa RB, Pergolizzi JV Jr, Tallarida RJ. The determination and application of fixed-dose analgesic combinations for treating multimodal pain. *J Pain.* 2010 Mar 23.
- Rodríguez-Silverio J et al. Evaluación de la interacción entre tramadol y diclofenaco en varios modelos de nocicepción en ratas. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional. Plan de San Luis, SN. Col. Santo Tomás. México, D.F. Aceptado para publicación en *Drug Development Research* 2011
- Scholer DW, Ku EC, Boettcher I, Schweizer A. Pharmacology of diclofenac sodium. *Am. J. Med.* 80 (Suppl. 4B): 34-38, 1986
- Skoutakis VA, Carter CA, Mickle TR, et al. Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal antiinflammatory agent. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1988; 22 (11): 850-9
- Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 298 (3): 865-872
- Terhaag B, Gramatte T, Hrdlcka P et al. The influence of food on the absorption of diclofenaco as a pure substance. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29 (10): 418-21
- Todd PA, Sorkin EM. Diclofenaco sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1988; 35: 244-85
- Villiger PM, Stucki G. Treatment of rheumatoid arthritis (Ger.). *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* 1996; 85 (37): 1102-7

Whelton A. Clinical implications of nonopioid analgesia for relief of mild-to-moderate pain in patients with or at risk for cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2006; 97 (9): 3-9.

Wilder- Smith CH, Hill L, Dyer R, Torr G, Coetzee E. Post-operative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single IM doses of tramadol and diclofenaco alone and in combination. *Anesth Analg* 2003, 97: 526-33

World Health Organization. *Cancer Pain Relief - With a guide to opioid availability*. 6nd ed. Geneva: WHO; 1996,

Zecca L, Ferrario P, Costi P. Determination of diclofenac and its metabolites in plasma and cerebrospinal fluid by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatogr* 1991; 567: 425-32

Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63 (1): 65-76

Correspondencia: Jorge Vargas MD, Esp. en Farmacología. Becario en Informática Médica. Hospital Italiano de Buenos Aires. jorge.vargas@hospitalitaliano.org.ar