



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Tramadol 37.5mg + Paracetamol 325mg tableta
Indicación específica	- Tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso
Número de casos anuales:	Hospital "Víctor Ramos Guardia" – Ancash indica cesárea 705 casos, artrosis 203 casos, artritis 52 casos, fracturas 288 casos, en total 1248 casos anuales.

II. Datos del medicamento

Denominación Internacional:	Común	Tramadol + Paracetamol
Formulación para inclusión	propuesta	Tramadol 37.5mg + Paracetamol 325mg tableta
Verificación de Sanitario:	Registro	15 registro sanitario vigente
Alternativas en el PNUME:		- Paracetamol 500mg tableta - Tramadol 50mg tableta

III. Información de soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/Condición Clínica

- Tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso

El dolor es uno de los síntomas de más elevada incidencia en la sociedad, incitando a un gran número de consultas a los profesionales de la salud. Para abordar el problema del dolor es necesaria una valoración previa de la situación del paciente, esta valoración incluirá análisis del origen del dolor, la percepción que el paciente tiene de dicho dolor y la afectación funcional que le produce.

En 1986 la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó una escalera analgésica, esta escalera se basa en el uso progresivo de fármacos más potentes conforme el dolor se va haciendo menos sensible al tratamiento analgésico, pretendiéndose así retrasar la aparición del fenómeno de tolerancia sobre todo en pacientes con largas expectativas de vida. Esta escalera clásicamente se compone de tres peldaños; en el primero de ellos se sitúan los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para el tratamiento del dolor leve a moderado; en el segundo escalón se sitúan los opioides débiles o menores para tratar el dolor moderado a intenso; y por último, en el tercer escalón, estarían los opioides potentes para el tratamiento del dolor intenso¹.

¹ A. Gavillero, A Zalacaín. Estudio de aplicaciones de los AINES para el dolor leve-moderado. El Peú 2004;24(1):22-31



IV. Tratamiento

Dosificación²

La dosificación en adultos con dolor agudo es 1 ó 2 tabletas vía oral cada 4-6 horas según sea necesario para aliviar el dolor (máximo 8 tabletas/día); el tratamiento no debe exceder de 5 días.

Referencias en Guías Clínicas

- En una revisión realizada en la base de datos de Tripdatabase se encontraron:
 - El uso de la combinación de tramadol con acetaminofén no se encuentra en las Guías de Práctica Clínica de Reino Unido.
 - En la Guía de Práctica Clínica de Clearinghouse³ para el manejo del síndrome de fibromialgia en adultos indica que entre otras alternativas después de los antidepresivos y anticonvulsivantes se puede usar tramadol o la combinación de tramadol con acetaminofén.
 - En la Guía de Práctica Clínica de Clearinghouse⁴ para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático, indica que para el tratamiento de la polineuropatía dolorosa se recomienda el uso de tramadol o la combinación de tramadol con acetaminofén como tratamiento de segunda línea.
 - En la Guía de Práctica Clínica para el dolor lumbar del Programa TOP del Instituto de Economía de la Salud de Canadá⁵, recomienda el uso de la combinación de tramadol con acetaminofén como tratamiento de cuarta línea.
 - En la Guía de Práctica Clínica para el manejo del dolor agudo de Australia⁶ hace referencia a un ranking de la eficacia analgésica, esta tabla se basa en estudios aleatorizados, doble ciego, de dosis única en pacientes con dolor de moderado a severo y muestra en número de pacientes que es necesario tratar (NNT) en comparación con placebo durante un periodo de 4 a 6 horas de tratamiento.

² Drug Information Lexicomp. Acetaminophen and tramadol. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: junio del 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

³ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. Management of fibromyalgia syndrome in adults. University of Texas, School of Nursing; 2005. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

⁴ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain. European Federation of Neurological Societies. 2010. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>

⁵ Institute of Health Economics. Toward Optimized Practice. Guideline for the evidence-informed Primary Care Management of Low back pain. Canada 2011

⁶ Australian New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: scientific evidence. 2010



Analgesic	Number of patients in comparison	At least 50% pain relief (%)	NNT	Lower confidence interval	Higher confidence interval
Etoricoxib 180/240	248	77	1.5	1.3	1.7
Etoricoxib 100/120	500	70	1.6	1.5	1.8
Valdecoxib 40	473	73	1.6	1.4	1.8
Dipyron 1000	113	79	1.6	1.3	2.2
Ibuprofen 600/800	165	86	1.7	1.4	2.3
Valdecoxib 20	204	68	1.7	1.4	2.0
Ketorolac 20	69	57	1.8	1.4	2.5
Ketorolac 60 (intramuscular)	116	56	1.8	1.5	2.3
Diclofenac 100	545	69	1.8	1.6	2.1
Piroxicam 40	30	80	1.9	1.2	4.3
Celecoxib 400	298	52	2.1	1.8	2.5
Paracetamol 1000 + Codeine 60	197	57	2.2	1.7	2.9
Oxycodone IR 5 + Paracetamol 500	150	60	2.2	1.7	3.2
Bromfenac 25	370	51	2.2	1.9	2.6
Rofecoxib 50	675	54	2.3	2.0	2.6
Oxycodone IR 15	60	73	2.3	1.5	4.9
Aspirin 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Bromfenac 50	247	53	2.4	2.0	3.3
Dipyron 500	288	73	2.4	1.9	3.2
Ibuprofen 400	5456	55	2.5	2.4	2.7
Bromfenac 100	95	62	2.6	1.8	4.9
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 650	315	66	2.6	2.0	3.5
Diclofenac 25	502	53	2.6	2.2	3.3
Ketorolac 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Paracetamol 650 + tramadol 75	679	43	2.6	2.3	3.0
Oxycodone IR 10 + Paracetamol 1000	83	67	2.7	1.7	5.6

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- En la base de datos de Dynamed⁷ indica:
 - Tramadol/paracetamol parece similar para la reducción del dolor en comparación con gabapentina para la neuropatía diabética dolorosa, esta afirmación está basado en un ensayo aleatorizado⁸ sin cegamiento en 163 pacientes con diabetes y neuropatía simétrica dolorosa en ambos miembros inferiores.

⁷ TRAMADOL. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

⁸ Kos h. et al Comparison of the efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination therapy and gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy. Diabet Med. 2010.



Los pacientes fueron aleatorizados a tramadol mas paracetamol vs gabapentina durante 6 semanas.

Las puntuaciones medias de dolor se redujeron de 6.3 – 6.7 a 3.6 en ambos grupos. No hay diferencias significativas en la intensidad del dolor

- En España, el servicio de farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Toledo (2008), Hospital Universitario de Móstoles (2009), el departamento de salud del Gobierno Vasco (2004), la Escuela Andaluza de Salud Pública (2004), realizaron la evaluación de la combinación de tramadol 37.5mg + paracetamol 325mg en el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso. En esta evaluación hacen referencia a los siguientes estudios:
 - A Medve, J Wang y R Karim⁹ realizaron un meta-análisis, en este estudio se compara la eficacia y el tiempo de analgesia tras la administración de dos comprimidos de la combinación tramadol/acetaminofén (75mg/650mg) frente a la administración por separado de tramadol (75mg), paracetamol (650mg), ibuprofeno (400mg) y placebo, para el tratamiento del dolor agudo después de una cirugía odontológica. En este meta-análisis la combinación se mostró superior a tramadol y paracetamol administrados en monoterapia, en el alivio, intensidad y duración del dolor dental; así también se mostró superior en el comienzo de la acción (17 minutos para la asociación tramadol/paracetamol, 51 minutos con tramadol, 18 minutos para paracetamol y 34 minutos para ibuprofeno). La asociación no se mostró superior a ibuprofeno en cuanto a eficacia.
 - S Perrot et al.¹⁰ realizaron un estudio multicéntrico, de grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado, para evaluar la eficacia y tolerabilidad de la combinación paracetamol/tramadol en comparación con tramadol (50mg) en monoterapia, en pacientes con dolor subagudo lumbar moderado. La variable principal evaluada en la visita final del 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.
 - La combinación de tramadol/paracetamol frente a placebo ha mostrado su eficacia en el tratamiento de dolores crónicos de etiología diversa (lumbalgia, dolor por osteoartritis, fibromialgia).

Estos hospitales concluyeron su evaluación indicando que:

La combinación de tramadol mas paracetamol a dosis fijas ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico. Frente a placebo ha demostrado su eficacia en el tratamiento de dolores crónicos y agudos de etiología diversa.

Las evidencias comparativas disponibles han demostrado para la combinación de tramadol/paracetamol tiene una eficacia similar a ibuprofeno y en 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. Su rápido inicio y duración de acción podría ser considerado beneficioso en casos muy concretos.

⁹ A Medve, J Wang tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog. 2001

¹⁰ Perrot S, 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-day treatment study. Clin Ther. 2006



VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- Dynamed¹¹ indica que tramadol en combinación a dosis fija con paracetamol no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática. En pacientes con deterioro renal grave la dosis máxima de la combinación es de 75mg de tramadol cada 12 horas.
- En la evaluación realizada por el Hospital de Móstoles¹² indica que los efectos adversos más frecuentes de tramadol mas paracetamol fueron: nauseas, mareo, somnolencia, estreñimiento, cefaleas y vértigo.
Asociadas al uso de tramadol se han descrito: hipotensión postural, bradicardia, colapso cardiovascular y ocasionalmente reacciones alérgicas y anafilaxia, cambios del apetito, debilidad motora y depresión respiratoria. Al suspender el tratamiento puede producirse síntomas de abstinencia.
La incidencia de efectos adversos asociados a paracetamol es baja, describiéndose algunos casos de hipersensibilidad y discrasias sanguíneas.
- En la base de datos de Dynamed indica que tramadol se distribuye en la leche materna por lo que no recomienda su uso durante la lactancia¹³.
- La agencia reguladora de Nueva Zelanda sobre medicamentos y seguridad de productos farmacéuticos (MEDSAFE), indica que existe limitada información sobre la transferencia de tramadol a la leche materna, pero sugiere utilizar agentes cuya transferencia a la leche materna estén más establecidos como es el caso de la codeína y el paracetamol, o la morfina que generalmente es considerado "seguro" debido a su baja transferencia a la leche¹⁴.
- La agencia reguladora de medicamentos de Canadá publica la monografía de la combinación a dosis fija de tramadol 37.5mg + acetaminofen 325mg, en donde el fabricante del medicamento no recomienda su utilización como medicación obstétrica preoperatoria o para la analgesia postparto, porque su seguridad en infantes y recién nacidos no ha sido estudiada. Indica además que luego de la aplicación de 100mg de tramadol por vía endovenoso, aproximadamente 0.1% de la dosis se secreta por la leche materna¹⁵. Los lactantes expuestos a grandes dosis de opioides deben ser monitorizados para detectar la apnea y la sedación¹⁶.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas			
	Tramadol/Paracetamol	Tramadol	Paracetamol
Posología*	300mg/2600mg	300mg	4000mg
Dosis por unidad	37.5mg/325mg	50mg	500 mg
Unidades necesarias por paciente	8	6	8

¹¹ TRAMADOL. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Junio del 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹² Hospital Universitario de Móstoles. Informe de Evaluación de medicamentos para la comisión de farmacia y terapéutica. Comunidad de Madrid.2009

¹³ TRAMADOL. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: JULIO 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁴ New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Drugs Safety in Lactation. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/>

¹⁵ Health Canada. Product monograph CO TRAMADOL/ACET [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

¹⁶ Lexicomp Lexi-Drogas®. TRAMADOL. [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2014]. URL disponible en: <http://online.lexi.com/>



Coste del tratamiento y comparación con otras alternativas			
	Tramadol/Paracetamol	Tramadol	Paracetamol
Precio Unitario	0.53 ¹⁷	0.05 ¹⁸	0.05 ¹⁹
Costo diario S/.	4.24	0.30	0.40
*dosis máxima diaria			

VIII. Resumen del estatus regulatorio

Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA)²⁰
Se encuentra registrado en dosis de 37.5mg de tramadol y de 325mg paracetamol tableta oral
 - Indicado para el tratamiento del dolor agudo a corto plazo (5 días o menos)
- Agencia Europea de Medicamentos (EMA)²¹
No se encuentra registrada
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²²
Se encuentra registrado en dosis de 75mg de tramadol y de 650mg paracetamol tableta oral; 37.5mg de tramadol y de 325mg paracetamol
 - Indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)²³
Se encuentra registrado en dosis de 37.5mg de tramadol y de 325mg paracetamol
 - Indicado para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso.
- Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)
No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)
No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)

IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto a la eficacia y la seguridad del medicamento tramadol 37.5mg + paracetamol 325mg tableta para el tratamiento sintomático del dolor moderado a intenso en cesárea, artrosis, artritis, fracturas; el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por las siguientes consideraciones:

- No existe vacío terapéutico en el manejo del dolor porque el PNUME dispone de varias alternativas analgésicas incluyendo ambos medicamentos como monofármacos.

¹⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). Hospital Arzobispo Loayza 07/08/2013. [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

¹⁸ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector Público) [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

¹⁹ Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector Público) [Internet]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

²⁰ Food and Drug Administration (FDA). Tramadol and Acetaminophen [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²¹ European Medicines Agency (EMA). Tramadol and Acetaminophen [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.ema.europa.eu>.

²² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>

²³ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). [En línea]. [Fecha de consulta: Junio 2014]. URL disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/>



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Promoción de la Industria Responsable y del Compromiso Climático"

- De acuerdo a la evidencia científica, se ha demostrado que tramadol se excreta por leche materna pero no hay estudios de su seguridad durante la lactancia materna, en consecuencia no se recomienda su uso en pacientes post-cesareadas.
- La combinación a dosis fija de tramadol + paracetamol según los estudios no ha demostrado ser superior al uso de los medicamentos como monofármacos.
- El costo de la combinación es mayor en 605%.