

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 129-140, 2004

Efectividad, tolerabilidad y calidad de vida en el tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada en dosis única diaria

M. Casals¹ y D. Samper²

Casals M, Samper D. Effectiveness, tolerability and quality of life in the management of chronic pain unrelated to cancer with sustained-release tramadol administered in a single daily dose. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 129-140.

SUMMARY

Objective:

To assess the effectiveness and tolerability of the management of chronic pain unrelated to cancer with controlled and sustained-release tramadol administered in a single daily dose.

Material and methods:

Prospective, observational, multicentric pharmacoepidemiological study. A total of 100 Pain Units in our country were involved. Patients with chronic pain unrelated to cancer that had initiated treatment with sustained and controlled-release tramadol were included. In order to assess the effectiveness of the drug, anthropometric characteristics, type of pain, severity and effect on sleep and quality of life were recorded. Two follow-up visits were performed at one week and at one month after the beginning of the treatment and variations in the following pain scores were recorded: visual analogical scale and Lattinen test, quality of life, side effects and changes in the treatment.

¹Coordinador de la Clínica del Dolor. Responsable de la Unidad de Dolor Crónico.

Fundació Sanitària d'Igualada. Barcelona.

²Coordinador de la Clínica del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Universitari Germans Trías i Pujol. Badalona, Barcelona

Recibido: 25-11-03.

Aceptado: 09-03-04.

Results:

Nine hundred and seven patients, 66.03% women and 33.97% men were included in the study. Of these, 52.92% had lumbalgia and 33.96% osteoarthritis. A significant decrease in all the pain scores was observed since the first week of treatment.

The incidence of side effects was 16.8%, with a mean length of 6.3 ± 4 days. Nausea and vomiting were the side effects with the highest incidence (18.3%), followed by constipation and somnolence (10.5 and 10.3%, respectively).

The highest impact of the analgesic response to controlled and sustained-release tramadol was seen in the physical condition score of the quality of life. Treatment compliance was adequate in 93.22% of the patients, while 66.38% reported satisfaction or high satisfaction with the treatment at the end of the study.

Conclusions:

Controlled and sustained-release tramadol was highly effective for the relief of pain since the first week of treatment. Tolerability was good, with a low rate of mild side effects. Nausea and vomiting were the side effects with the highest incidence. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

Key words: Chronic pain. Controlled-release tramadol. Analgesics. Tolerability.

RESUMEN

Objetivo:

Evaluar la efectividad y tolerabilidad del tratamiento del dolor crónico no oncológico, con tramadol de liberación controlada y prolongada en dosis única diaria.

Material y métodos:

Estudio prospectivo, observacional, multicéntrico de farmacoepidemiología. En él participaron un total de 100 Uni-

dades de Dolor de nuestro país. Se incluyeron pacientes con dolor crónico no oncológico que iniciaron tratamiento con tramadol de liberación controlada y prolongada. Para evaluar la efectividad del fármaco se registraron las características antropométricas, el tipo de dolor, su intensidad y su repercusión sobre el sueño y la calidad de vida. Se realizaron dos seguimientos: uno a la semana y otro al mes del inicio del tratamiento registrándose las variaciones en los indicadores de dolor: escala analógica visual y test de Lattinen, calidad de vida, la aparición de reacciones adversas y los cambios en el tratamiento.

Resultados:

Se estudiaron 907 pacientes, 66,03% mujeres y 33,97% hombres. El 52,92% de pacientes sufrían lumbalgia y el 33,96% osteoartritis. Se observó un descenso significativo en todos los indicadores de dolor desde la primera semana de tratamiento.

La incidencia de efectos secundarios fue de un 16,8%, con una duración media de $6,3 \pm 4$ días. Las náuseas y los vómitos fueron la reacción adversa con mayor incidencia (18,3%), seguida del estreñimiento y somnolencia (10,5% y 10,3% respectivamente).

El mayor impacto de la respuesta analgésica de tramadol de liberación controlada y prolongada se reflejó en el índice del estado físico de la calidad de vida. El 93,22% de los pacientes cumplimentaron adecuadamente el tratamiento y el 66,38% se declararon satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento al finalizar el estudio.

Conclusiones:

Tramadol de liberación controlada y prolongada se mostró altamente efectivo en la reducción del dolor desde la primera semana de tratamiento.

La tolerabilidad fue buena, registrándose una reducida tasa de efectos adversos, leves. Las náuseas y vómitos fueron los que tuvieron mayor incidencia. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Dolor crónico. Tramadol de liberación controlada. Analgésicos. Tolerabilidad.

los opiáceos son una parte esencial del mismo. Dado que la mayor parte de los enfermos que padecen dolor crónico son de edad avanzada y están polimedicaados, para facilitar la cumplimentación, es de gran importancia disponer de alternativas que permitan simplificar el tratamiento y sean bien toleradas a largo plazo.

Los opiáceos son una indicación clara para el tratamiento del dolor crónico de intensidad moderada a severa de cualquier etiología, en especial cuando los analgésicos antiinflamatorios se han mostrado insuficientes, las patologías asociadas del paciente los desaconseja y los efectos secundarios propios de estos limitan su uso. El tramadol, utilizado en clínica desde 1978, es un analgésico ampliamente utilizado en la actualidad. Tiene un amplio margen terapéutico de seguridad para sus diferentes vías de administración, carece de los efectos adversos propios de los antiinflamatorios sobre la inhibición de prostaglandinas, daño renal y hepático, no afecta a los condrocitos y tiene escasos riesgos de abuso, tolerancia y dependencia en comparación con otros opiáceos (1-4). Tramadol tiene un perfil de efectos adversos bien definido y previsible. La mayoría son dosis dependientes, de carácter leve, transitorio y son menos frecuentes que para otros opiáceos (5). Estas características lo hacen apropiado para el tratamiento del dolor crónico.

Tramadol tiene un doble mecanismo de acción, opioide y no opioide, esto le permite combinar en un solo fármaco los efectos analgésicos de los opiáceos con los de los inhibidores de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina. El componente de acción no opioide del tramadol desarrolla un rol muy importante de su actividad analgésica que está comprendido entre un 60 y un 70%. Este efecto potencia la acción analgésica sobre las vías descendentes inhibitorias del dolor en la médula espinal y comparte un mecanismo analgésico similar al de los antidepresivos tricíclicos (2,6,7).

Zytram® es una nueva formulación de tramadol clorhidrato en forma de comprimidos de liberación controlada, concebidos para la administración única diaria en el tratamiento y prevención del dolor moderado y severo. La liberación controlada de tramadol asegura niveles plasmáticos constantes, sin picos ni acumulación del fármaco que según un perfil farmacocinético ideal permite un alivio óptimo del dolor durante 24 horas. Las propiedades de esta nueva formulación están orientadas a facilitar la cumplimentación terapéutica y mejorar el perfil de seguridad del fármaco.

A pesar de que el tramadol de liberación controlada y retardada es bien conocido en toda Europa no

INTRODUCCIÓN

Uno de los objetivos básicos que el tratamiento del dolor crónico debe conseguir es disminuir la limitación de la actividad que este ocasiona y así favorecer la reincorporación laboral y social. El alivio del dolor repercutirá positivamente sobre la calidad de vida del paciente.

El tratamiento del dolor crónico debe plantearse bajo un enfoque multidisciplinar, en el cual la administración continuada de analgésicos y, en especial,

existen suficientes datos de farmacovigilancia en condiciones reales de uso para el dolor crónico en nuestro país.

El trabajo que aquí se presenta está basado en los datos y resultados obtenidos en el estudio denominado "Impacto del Tratamiento Analgésico sobre la Calidad de vida en las Algas" –ITACA- que fue realizado durante el primer semestre del año 2001. En él participaron un total de 384 investigadores pertenecientes a 100 Unidades de Dolor de ámbito nacional.

El estudio ITACA se diseñó con el objetivo de analizar la efectividad y tolerabilidad de tramadol de liberación controlada, administrado en dosis única diaria a pacientes con dolor crónico no oncológico de intensidad moderada-severa. Los objetivos secundarios fueron: la repercusión de la efectividad del tratamiento respecto al alivio del dolor y la calidad de vida de los pacientes, evaluar el grado de cumplimentación y de satisfacción del paciente e investigador así como obtener un modelo de factores predictores de mala tolerabilidad del tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio ITACA es un estudio prospectivo, observacional, multicéntrico de farmacoepidemiología de una nueva especialidad farmacéutica que fue aprobado por el Comité de Ensayos e Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d’Hebrón de Barcelona.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La población a estudio fueron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 80 años, que iniciaron tratamiento con tramadol en comprimidos de liberación controlada y prolongada de administración en dosis única diaria de 150 mg o 200 mg (Zytram®) según criterio del investigador, para control del dolor crónico no oncológico, de intensidad moderada-severa, por una nueva indicación, mala tolerabilidad o falta de efectividad de un tratamiento anterior.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Fueron excluidos del estudio los pacientes con hipersensibilidad al tramadol, insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática o renal graves, adicción a drogas o alcohol, mujeres gestantes, enfermos

con trastornos psiquiátricos mayores o deterioro cognitivo, pacientes en tratamiento analgésico previo y sin que existiera razón para el cambio y que siguiesen tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa.

Plan de análisis

Se realizó una visita basal y un seguimiento de cada paciente a la semana y al mes de iniciar el tratamiento. Este seguimiento fue realizado por el investigador que lo incluyó en el estudio (Tabla I).

TABLA I. ESQUEMA DE LAS VARIABLES REGISTRADAS EN LAS VISITAS BASAL Y DE SEGUIMIENTO

| | Visita basal Día 0 | Seguimiento I Día 7 (±1) | Seguimiento II Día 30 (±7) |
|--|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Características antropométricas y demográficas | X | | |
| Caracterización del tipo de dolor (EVA, Lattinen, calidad del sueño, etc.) | X | X | X |
| Tratamiento analgésico actual | X | X | X |
| Fármacos de uso habitual | X | | |
| Cuestionario SF-12 | X | | X |
| Cumplimentación terapéutica | | X | X |
| Efectos secundarios | | X | X |
| Valoración tto. | | X | X |

En la primera visita fueron comprobados los criterios de inclusión y exclusión. Se registraron los datos demográficos y antropométricos de los pacientes, los antecedentes personales y se caracterizó el tipo de dolor crónico, la antigüedad e intensidad, y la repercusión sobre la calidad de vida, así como el tipo y la dosis de fármacos que recibían. En este control se entregó y adiestró al paciente para el registro diario de la intensidad del dolor (EVA) en un cuaderno de anotación.

Como escalas específicas para la medición de la intensidad del dolor se utilizó la *escala analógica visual* (EAV) que mide la intensidad subjetiva del dolor sobre una línea de 10 cm, donde 0 es la ausencia

de dolor y 10 es el máximo dolor imaginable (dolor insoportable), y la escala multidimensional *test de Lattinen* (TL), que consta de 5 apartados: intensidad de dolor, frecuencia de aparición, consumo de analgésicos, actividad y descanso nocturno, cada uno con 4 posibles respuestas, de tal forma que se pueden alcanzar puntuaciones entre 0 y 20.

Se consideró el dolor de intensidad moderada severa cuando la puntuación de la EAV fuera >5 cm.

Para analizar el impacto del dolor sobre el sueño, se utilizó una *escala de calidad de sueño* (ECS) de 10 unidades, donde 0 corresponde a "no duerme" y 10 a "duerme sin dificultades". También se registró si el paciente dormía más o menos de 6 horas al día y si se despertaba por el dolor categorizado como no, algo, bastante o mucho.

Como cuestionario genérico para el análisis de la calidad de vida se utilizó la versión española del *cuestionario de salud SF-12*, versión reducida del cuestionario de salud SF-36, que es un instrumento de medida de la capacidad funcional y del bienestar emocional. Para puntuar el SF-12 se calcularon 2 índices, el físico y el mental. Los valores inferiores a 50 indican una calidad de vida inferior a lo normal.

Para la determinación de los factores predictores de mala tolerabilidad del tratamiento analgésico, se estimó un modelo de regresión logística, donde el abandono sí/no tomó el papel de variable respuesta y como variables independientes se consideraron el sexo, la edad, el índice de masa corporal (IMC), consumo de tabaco y/o alcohol, motivo de prescripción del nuevo tratamiento, tipo de dolor, intensidad basal del dolor en EAV, puntuación en el TL, tratamiento analgésico prescrito, los efectos adversos detectados y los fármacos asociados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El índice de confianza estimado para el tamaño de la muestra fue del 95%.

Las características basales de los pacientes se expresaron mediante tablas de frecuencias para las variables de tipo nominal y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas.

Se estudió la efectividad de tramadol sobre el alivio del dolor a partir de los cambios observados en la EAV de intensidad de dolor y la escala descriptiva de sueño teniendo en cuenta un diseño apareado. En el caso de no presentar una distribución normal se realizó una transformación logarítmica de la variable.

Se evaluó la relación entre el alivio del dolor y la calidad de vida mediante un modelo de regresión lineal

teniendo en cuenta para ambas mediciones las diferencias de las evaluaciones entre la visita basal y final.

Para el estudio de la tolerabilidad de tramadol se proporcionó una estimación puntual y de la incidencia de reacciones adversas registradas, para lo que fueron tenidos en consideración todos aquellos pacientes que hubieron recibido al menos una dosis del fármaco indicado. La estimación puntual se acompañó con el correspondiente intervalo de confianza al 95%.

Se consideraron los efectos adversos que aparecen en la población de referencia en un 1% de los casos con una precisión del 0,4%.

El cumplimiento terapéutico se ha evaluado mediante la estimación puntual y por intervalo de confianza al 95% de la proporción de pacientes que han seguido el tratamiento de la forma prescrita en más del 80% de las tomas y mediante la valoración por los diferentes métodos indirectos propuestos.

El análisis de la relación entre variables categóricas se ha realizado mediante la prueba de Chi cuadrado.

Todos los cálculos se han realizado con el paquete estadístico SAS v 6.8.

RESULTADOS

Perfil del paciente. Tras la valoración inicial de 1.383 registros, 907 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se registró un mayor porcentaje de mujeres (66,03%) que hombres (33,97%). Los pacientes presentaron una edad media de $57,43 \pm 11,34$ años, la edad media según el sexo fue $57,89 \pm 11,04$ para las mujeres y $56,43 \pm 11,78$ para hombres. La distribución por grupos de edad fue que el 38% de los pacientes tenía una edad inferior a 55 años, el 48% de los pacientes una edad entre 55 y 70 años y el 14% una edad superior a 70 años. La antigüedad media del dolor fue de $5,32 \pm 6,31$ años.

El seguimiento a la semana de tratamiento fue de 840 sujetos que representa el 92,6% de la muestra. Finalmente, 607 pacientes (66,9% sobre el total) acudieron al segundo control un mes después del inicio del tratamiento con tramadol de liberación prolongada y controlada Zytram® (TLPC).

El 93,84% de los pacientes iniciaron tratamiento con 150 mg de TLPC, mientras que un 6,16% lo hizo con TLPC 200 mg. Al 77,4% de los pacientes se prescribió medicación de rescate, con paracetamol (42,59%) e ibuprofeno (39,71%) como principios activos.

De la población estudiada, 818 pacientes (90,18%) habían tomado analgésicos antiinflamatorios, y opia-

ceos 728 (80,26%), de estos el 18,4% habían tomado tramadol en algún momento de su tratamiento analgésico anterior. El 78,84% de los pacientes recibía medicación concomitante para el tratamiento del dolor, principalmente antiinflamatorios (53,5%), ansiolíticos y antidepresivos (45,2%) e hipnóticos (7,8%). Un elevado porcentaje de los pacientes (69,6%) recibía tratamiento farmacológico no analgésico, con fármacos para el sistema cardiovascular (60,6%), aparato digestivo y metabolismo (37,73%), sistema nervioso central (33,7%), musculoesquelético (11,4%), genitourinario (6,4%) y respiratorio (4%).

La Tabla II muestra el tipo de afección dolorosa presente en los pacientes.

La Tabla III muestra los valores basales de intensidad de dolor, EAV, TL en función del tipo de dolor crónico.

TABLA II. CARACTERIZACIÓN DEL TIPO DE DOLOR CRÓNICO NO ONCOLÓGICO (RESPUESTAS MÚLTIPLES), EXPRESADO EN PORCENTAJE

| | |
|------------------------|-------|
| <i>Lumbalgia</i> | 52,92 |
| Con radiculalgia | 67,33 |
| Sin radiculalgia | 32,67 |
| <i>Osteoartritis</i> | 33,96 |
| Columna | 67,86 |
| Cadera | 19,81 |
| Rodilla | 22,22 |
| Otros | 22,4 |
| <i>Artrosis</i> | 30,65 |
| <i>Osteoporosis</i> | 6,62 |
| <i>Dolor visceral</i> | 1,32 |
| <i>Dolor isquémico</i> | 1,65 |
| <i>Otros</i> | 11,57 |

TABLA III. VALORES BASALES DE INTENSIDAD DEL DOLOR EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRASTORNO CRÓNICO

| | <i>EAV</i> | <i>Lattinen</i> | <i>Sueño</i> |
|-----------------|-------------|-----------------|--------------|
| Osteoartritis | 7,39 ± 1,27 | 12,09 ± 2,56 | 4,98 ± 2,62 |
| Artrosis | 7,38 ± 1,19 | 12,29 ± 2,46 | 4,89 ± 2,45 |
| Lumbalgia | 7,29 ± 1,31 | 11,83 ± 2,62 | 5,05 ± 2,50 |
| Osteoporosis | 7,70 ± 1,27 | 13,49 ± 2,54 | 4,44 ± 2,59 |
| Dolor visceral | 7,22 ± 1,33 | 11,45 ± 1,92 | 5,54 ± 2,73 |
| Dolor isquémico | 7,30 ± 1,30 | 13,85 ± 3,31 | 4,06 ± 2,47 |
| Otros | 7,44 ± 1,38 | 12,42 ± 2,90 | 4,92 ± 2,83 |

Valores de EAV, de la escala de Lattinen y calidad del sueño. Expresados en media más desviación estándar. EAV valores de 0 nulo – 10 máxima intensidad. Lattinen 0 nulo a 20 máxima intensidad. Calidad del sueño 0 no duerme-10 duerme sin dificultades.

Las mujeres presentaron una intensidad basal del dolor significativamente mayor que los hombres (EAV de 7,41 ± 1,31 vs 7,09 ± 1,22 y TL 12,21 ± 2,64 vs 11,62 ± 2,63 puntos, mujeres y hombres respectivamente; $p < 0,05$) así como una peor calidad de su sueño (4,84 ± 2,5 vs 5,23 ± 4,84). Se observó también que los grupos de edad más avanzados tenían una mayor afectación por el dolor.

Respuesta analgésica

La Tabla IV muestra el descenso de las puntuaciones obtenidas en los indicadores de intensidad de dolor EAV, TL y ECS registrados en la visita basal y a lo largo del estudio.

TABLA IV. EVOLUCIÓN DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR A LO LARGO DEL ESTUDIO

| | <i>Visita basal</i> | <i>Visita seguimiento 1</i> | <i>Visita seguimiento 2</i> |
|-------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| <i>EAV</i> | 7,31 ± 1,29 | 4,6 ± 2,57* | 3,91 ± 2,43* |
| <i>Lattinen</i> | 12,03 ± 2,56 | 9,3 ± 3,47* | 7,7 ± 3,7* |
| Intensidad de dolor | 2,92 ± 0,58 | 2,17 ± 0,85 | 1,79 ± 0,89 |
| Frecuencia de dolor | 3,09 ± 0,85 | 2,37 ± 1,05 | 1,98 ± 1,06 |
| Consumo de analgésicos | 2,38 ± 0,79 | 1,91 ± 1,29 | 1,68 ± 0,99 |
| Actividad | 1,70 ± 0,93 | 1,48 ± 0,92 | 1,28 ± 0,87 |
| Descanso nocturno | 1,93 ± 1,19 | 1,38 ± 1,20 | 1,03 ± 1,15 |
| <i>Calidad de sueño</i> | 4,97 ± 2,57 | 5,19 ± 3,19 | 5,21 ± 3,95 |

Valores de EAV, Lattinen y calidad del sueño expresados en media y desviación estándar. EAV valores de 0 nulo – 10 máxima intensidad, Lattinen 0 nulo a 20 máxima intensidad, calidad del sueño 0 no duerme-10 duerme sin dificultades. Visita seguimiento 1 en la 1ª semana ± 1 día; seguimiento 2 al mes ± 1 semana. *($p > 0,05$) valores con significación estadística respecto al grupo basal.

Se puede observar que la escala EAV y TL registraron un descenso significativo de sus valores a la semana y al mes de tratamiento ($p < 0,05$). Respecto a la ECS, el mejor resultado se registró a la semana de tratamiento.

La Figura 1 muestra la evolución del porcentaje de pacientes que refiere despertarse por dolor a lo largo del estudio.

Consumo de analgesia de rescate

La Figura 2 representa el consumo de analgesia de rescate recogido en las visitas de seguimiento. El consumo medio de rescates también descendió en el número de unidades consumidas, pasando de un consumo

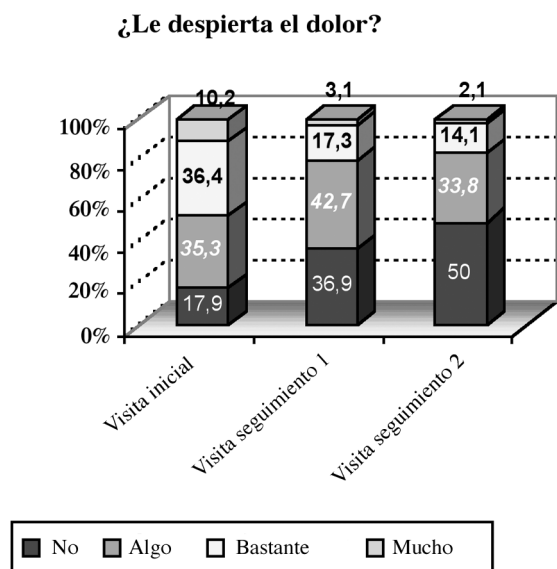


Fig. 1—Evolución a lo largo del estudio del porcentaje de pacientes que refieren despertarse por dolor.

de 10,14 ± 7,27 rescates en la semana previa a la visita de seguimiento primera a una media de 8,51 ± 6,8 rescates por semana al mes de tratamiento (p < 0,05).

Influencia sobre la calidad de vida

Al mes de tratamiento se observó una significativa mejoría en ambos dominios de la escala mental y físico, aunque el mayor incremento se registró en el área

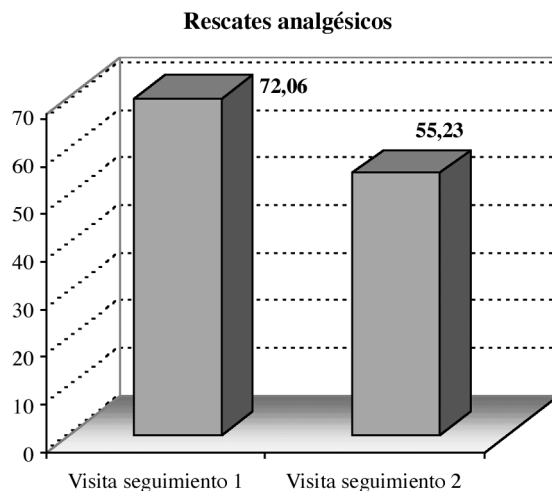


Fig. 2—Porcentaje de pacientes que precisaron medicación de rescate durante la semana anterior al 1º y 2º seguimiento del estudio.

física, incremento de más de 5 puntos, al pasar de un valor inicial de 31,23 puntos a 36,92 al mes de tratamiento, mientras que la escala mental sólo se incrementó en 3 puntos (45,41 basal a 48,9 al mes) (Fig. 3).

Los pacientes con una mejora significativa de la calidad de vida presentaron mayores descensos de la EAV (3,86 ± 2,31 puntos de descenso) que los que no mejoraron significativamente (2,21 ± 2,28).

La Tabla V muestra los incrementos en las puntuaciones de los índices del cuestionario de salud SF-12. En la comparación entre los diferentes subgrupos se

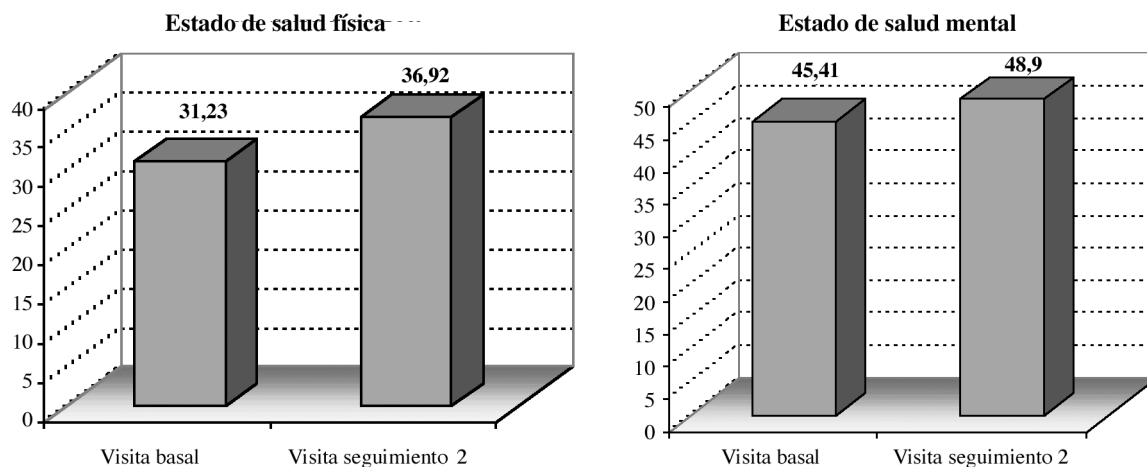


Fig. 3.—Evolución de la calidad de vida a lo largo del estudio. Las columnas representan lo valores medios de los dominios de salud física y salud mental del cuestionario de calidad de vida SF-12 obtenidos en la visita basal y al mes de iniciar el tratamiento.

TABLA V. COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES OBTENIDAS RESPECTO A LAS BASALES DE LOS ÍNDICES DEL CUESTIONARIO DE SALUD SF-12 (MENTAL Y FÍSICO) TRAS UN MES DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

| <i>Calidad de vida</i> | <i>Física</i> | | <i>Mental</i> | |
|----------------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|
| | <i>Basal</i> | <i>Incremento</i> | <i>Basal</i> | <i>Incremento</i> |
| <i>Global</i> | 31,23 ± 7,42 | 5,62 ± 9,64 | 45,41 ± 10,10 | 3,12 ± 9,89 |
| <i>Sexo</i> | | | | |
| Hombre | 31,64 ± 8,31 | 6,48 ± 10,6 | 47,56 ± 10,19 | 2,47 ± 9,85 |
| Mujer | 30,99 ± 6,96 | 5,14 ± 9,06 | 44,40 ± 9,88 | 3,47 ± 9,92 |
| <i>Edad</i> | | | | |
| Edad ≤ 50 años | 32,10 ± 7,66 | 6,09 ± 10,19 | 45,22 ± 10,32 | 3,64 ± 10,25 |
| 50 < Edad ≤ 70 años | 30,71 ± 7,06 | 5,44 ± 9,06 | 45,48 ± 10,06 | 2,72 ± 9,57 |
| Edad > 70 años | 30,53 ± 7,80 | 4,78 ± 10,09 | 45,70 ± 9,71 | 3,07 ± 9,97 |
| <i>IMC</i> | | | | |
| Normopeso | 32,64 ± 8,20 | 4,62 ± 9,96 | 45,82 ± 10,48 | 3,32 ± 10,39 |
| Sobrepeso | 31,64 ± 7,22 | 6,15 ± 9,75 | 45,62 ± 10,02 | 3,11 ± 9,71 |
| Obesidad | 29,27 ± 6,19 | 6,24 ± 9,19 | 45,04 ± 9,84 | 2,71 ± 9,84 |
| <i>Ámbito del paciente</i> | | | | |
| Rural | 32,37 ± 8,03 | 6,28 ± 10,93 | 45,63 ± 9,66 | 3,26 ± 11,08 |
| Intermedio | 31,29 ± 6,60 | 6,03 ± 10,35 | 43,54 ± 9,98 | 5,27 ± 11,77 |
| Urbano | 31,12 ± 7,47 | 5,40 ± 9,34 | 45,69 ± 10,19 | 2,71 ± 9,12 |
| <i>Ocupación laboral</i> | | | | |
| Activo | 33,53 ± 7,93 | 5,80 ± 10,93 | 46,57 ± 10,03 | 3,72 ± 9,55 |
| Invalidez transitoria | 30,45 ± 7,04 | 5,01 ± 9,34 | 43,86 ± 10,79 | 3,76 ± 9,72 |
| Invalidez total | 30,04 ± 7,64 | 5,32 ± 8,91 | 44,89 ± 9,95 | 1,43 ± 10,58 |
| <i>Nivel de estudios</i> | | | | |
| Sin estudios | 29,71 ± 6,33 | 6,43 ± 10,19 | 44,05 ± 9,90 | 3,56 ± 9,71 |
| Primarios | 30,97 ± 7,1 | 4,81 ± 8,80 | 44,97 ± 10,03 | 3,07 ± 10,18 |
| Secundarios | 32,81 ± 8,52 | 5,84 ± 10,8 | 47,62 ± 9,83 | 2,18 ± 9,51 |
| Superiores | 33,74 ± 8,71 | 8,75 ± 10,73 | 47,63 ± 11,19 | 4,00 ± 9,51 |
| <i>Entorno familiar</i> | | | | |
| Vive solo | 33,06 ± 9,42 | 4,21 ± 10,34 | 43,37 ± 11,05 | 6,04 ± 10,93 |
| Vive en familia | 31,12 ± 7,26 | 6,66 ± 9,62 | 45,52 ± 10,04 | 3,02 ± 9,77 |
| Institucionalizado | 28,84 ± 6,26 | 9,04 ± 5,44 | 45,18 ± 9,26 | -3,99 ± 12,71 |
| <i>Grado de actividad</i> | | | | |
| Normal | 36,59 ± 8,25 | 4,22 ± 11,14 | 46,11 ± 9,85 | 3,51 ± 9,72 |
| Parcialmente limitada | 31,06 ± 6,65 | 5,57 ± 9,30 | 45,73 ± 10,06 | 3,40 ± 9,80 |
| Limitada | 28,11 ± 6,34 | 6,03 ± 9,37 | 44,86 ± 10,45 | 1,93 ± 9,81 |
| Impedido | 29,47 ± 6,80 | 7,90 ± 5,84 | 39,65 ± 6,59 | -0,61 ± 6,90 |

Los valores están expresados en media ± desviación estándar. Todos los incrementos son significativos respecto al registro basal.

IMC = Índice de masa corporal.

observan algunas tendencias: en la esfera física de la calidad de vida el peor registro basal fue para el dolor isquémico, siendo este mismo el que tuvo el mejor resultado con el tratamiento con un incremento de $11,64 \pm 9,34$. En cuanto a mejora en la esfera mental de la calidad de vida, el dolor isquémico, junto al dolor visceral y osteoporosis con aplastamiento son las enfermedades con un mayor incremento ($8,82 \pm 10,45$, $5,22 \pm 11,36$ y $5,14 \pm 11,9$ puntos respectiva-

mente) si bien eran los procesos que mayor afectación basal en esta área de la calidad de vida presentaban (Tabla VI).

En cuanto a las modificaciones del tratamiento realizadas, en el primer control de seguimiento correspondió a un 29,9% de los pacientes ($n=236$), al 30,18% de estos se les retiró el tramadol ($n=83$) a un 26,2% ($n=72$) se les modificó la dosis y se asoció un nuevo fármaco en un 12% ($n=33$). La mayor parte de

TABLA VI. VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN FUNCIÓN DEL TIPO DE TRASTORNO QUE CAUSA EL DOLOR

| | <i>Salud física</i> | <i>Salud mental</i> | <i>EAV</i> | <i>Lattinen</i> |
|-----------------|---------------------|---------------------|------------|-----------------|
| Osteoartritis | 30,72±7,26 | 45,75±10,09 | 7,39 ±1,27 | 12,09 ±2,56 |
| Artrosis | 29,85 ±6,74 | 45,30±10,00 | 7,38±1,19 | 12,29 ± 2,46 |
| Lumbalgia | 30,95±7,22 | 45,84±10,24 | 7,29±1,31 | 11,83±2,62 |
| Osteoporosis* | 29,68±7,08 | 41,55± 8,98 | 7,70±1,27 | 13,49±2,54 |
| Dolor visceral | 39,97±7,27 | 39,61± 7,09 | 7,22 ±1,33 | 11,45±1,92 |
| Dolor isquémico | 26,80 ±5,50 | 42,55±8,67 | 7,30±1,30 | 13,85 ±3,31 |
| Otros | 32,65 ±7,73 | 44,45±10,13 | 7,44±1,38 | 12,42±2,90 |

Valores expresados en media ± desviación estándar. *Con aplastamiento vertebral.

estas modificaciones terapéuticas son debidas a una eficacia analgésica insuficiente en el 54,18% (n=149) y/o a efectos secundarios en el 32,73% (n=90).

Los pacientes que modificaron el tratamiento en el segundo control realizado al mes del inicio del tratamiento fue del 21,06% (n=119), la causa de esta modificación ha sido la eficacia analgésica insuficiente en el 51,26% (n=61) y por los efectos secundarios o reacciones adversas en el 20,17% (n=24). Se ha variado la dosis de tramadol a un 25,21% (n=30) o asociado un nuevo fármaco al 16,1% (n=20) y se ha retirado tramadol al 24,37% (n=29).

Al mes de tratamiento, la incidencia de efectos secundarios fue de un 16,8%, la mayor parte de los cuales (72,3%) fueron consideradas como leves y con una duración media de 6,3 ± 4 días. Las náuseas y los vómitos fueron la reacción adversa con mayor incidencia (18,3%); seguida del estreñimiento y somnolencia (10,5 y 10,3%, respectivamente). La incidencia global de las reacciones adversas se muestra en la Tabla VII.

TABLA VII. APARICIÓN DE EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO EXPRESADO EN PORCENTAJE

| | |
|-------------------------|------|
| Náuseas y vómitos | 18,3 |
| Mareo | 14 |
| Estreñimiento | 10,5 |
| Somnolencia | 10,3 |
| Boca seca | 9,9 |
| Molestias gástricas | 7 |
| Vértigo | 4,8 |
| Cefalea | 4,6 |
| Cansancio | 4,4 |
| Disminución del apetito | 3,8 |
| Sudoración excesiva | 3,6 |
| Dolor abdominal | 2 |

Valoración clínica global

Respecto a la efectividad el 66,38% de los pacientes se declararon satisfechos o muy satisfechos al mes del tratamiento, indiferentes en un 13,82% y manifestaron estar poco satisfechos en el 14,91% o nada satisfechos en el 4,91%.

El 61,84% de los investigadores consideró la efectividad como muy buena o buena, moderada en el 24,59% mientras que sólo en un 13,57 se consideró como insuficiente o mala.

La valoración de la tolerabilidad del tratamiento por parte del investigador fue considerada como buena o muy buena en el 84,02% de los casos moderada en el 12,11% y mala o muy mala en el 3,85%.

La *cumplimentación terapéutica* de los pacientes al mes de tratamiento fue del 93,22%. Un 12,14% de los pacientes presentaron una adherencia terapéutica irregular o mala en la primera semana del tratamiento.

Factores predictores de mala tolerabilidad

Las variables que se relacionan con padecer alguna reacción adversa durante todo el periodo del estudio son el sexo femenino. El hecho de ser mujer aumenta al probabilidad de no tolerar el tratamiento en 2,63 veces (OR: 1/0,42 = 2,63), no habiéndose encontrado relación para la obesidad, consumo de fármacos no analgésicos, de alcohol (X² 0,58 OR 0,82 IC 0,60; 1,33), ni el consumo previo de tramadol (X² 0,094 OR 1,48 IC 0,93; 2,33).

La evolución de la ECS y el TL también influyen en la probabilidad de padecer una reacción adversa: un menor incremento en la puntuación de estas escalas está relacionado con una probabilidad de padecer una reacción adversa.

No se detectó una relación entre el presentar un peor o mejor estado de calidad de vida basal y la pro-

bilidad de presentar un efecto secundario ($31,37 \pm 6,9$ índice físico y $45,46 \pm 10,36$ índice mental vs $31,41 \pm 7,7$ índice físico y $45,33 \pm 9,94$ índice mental entre pacientes con y sin efectos secundarios ($p =$ no significativa).

El presentar un efecto secundario al tratamiento influyó negativamente en la mejora de la calidad de vida del paciente. En los pacientes que padecieron un efecto secundario su índice de salud física se incrementó en $4,5 \pm 2,5$ y su índice de salud mental en $2,5 \pm 10$. Los que no presentaron efectos secundarios registraron un aumento de $6,6 \pm 10,4$ puntos del índice físico y $4,5 \pm 9,6$ puntos del índice mental ($p < 0,05$ en ambos índices).

DISCUSIÓN

En el diseño de este estudio ha sido excluido el dolor crónico oncológico y las cefaleas. A nuestro parecer hemos excluido las patologías con dolor crónico en las que el tratamiento farmacológico con tramadol puede ser una oferta analgésica poco adecuada (7-10), o en los que existen otros procedimientos analgésicos, farmacológicos, físicos o invasivos que tienen una preponderancia terapéutica. En el caso de las cefaleas, es una entidad que agrupa a procesos de etiología muy diversa y multifactorial, en las que el tratamiento debe ser fisiopatológico (11,12). Estas terapéuticas específicas o etiológicas dificultarían la valoración real del impacto analgésico del tramadol en el estudio. Creemos que los pacientes con dolor crónico excluidos deben ser estudiados en grupos más homogéneos, para obtener resultados más valorables (12,13).

Destacamos la incidencia del dolor crónico osteoarticular como el más prevalente de la muestra estudiada. Diversos estudios han demostrado la eficacia analgésica y utilidad terapéutica en la práctica clínica del tratamiento con tramadol en el dolor crónico osteoarticular de intensidad moderada-severa de causa degenerativa o inflamatoria (1,4,14-16), y en particular para la lumbalgia (17-19).

Eficacia analgésica

El resultado de la eficacia analgésica obtenida coincide con los resultados de los estudios realizados en Europa con tramadol en más de 13.000 pacientes (20-24). En el estudio ITACA, el efecto analgésico del tramadol aparece en los primeros días de tratamiento (24,25). Esto se aprecia directamente por la

disminución obtenida en los indicadores de dolor e indirectamente por la disminución en el consumo de rescates en la primera semana de tratamiento. El tratamiento con tramadol ha mejorado de forma importante la calidad del sueño y la interrupción de este por el dolor.

Influencia sobre la calidad de vida

Entre los objetivos del estudio destacaba la efectividad del tratamiento sobre otras esferas claramente influenciadas por el dolor e indirectamente relacionadas con la intensidad y la localización del mismo que afectan a la calidad de vida de los pacientes. En estudios clínicos con tramadol para el tratamiento del dolor se ha comprobado que mejora los parámetros de calidad de vida reflejados en el test de Lattinen, Nottingham y SF-36 (2,24,26).

En los resultados de nuestro estudio, la afectación de la calidad de vida en la dimensión de salud física más que en el de salud mental indica una repercusión causada por las limitaciones del dolor.

Este resultado positivo obtenido en los índices mentales podría ser una suma del efecto analgésico opioide y del efecto inhibitor de la recaptación monoaminérgica reconocido para el tramadol (7).

Se observó una mejoría de los dominios de la escala mental y física. Aunque los pacientes continuaron con una puntuación por debajo de lo que se considera una buena calidad de vida.

Cumplimentación terapéutica

Es importante resaltar la elevada cumplimentación terapéutica a lo largo del estudio, que confirma la facilidad del tratamiento para ser seguido por los pacientes por tratarse de un fármaco de toma única diaria.

Gracias a la dosis única diaria y al mecanismo de liberación controlada y prolongada el fármaco tiene un mejor perfil de tolerabilidad y aceptación que liberaciones rápidas (10,14,15,19).

La valoración obtenida por los investigadores y los pacientes respecto a la efectividad y la tolerabilidad fue muy similar.

Tolerabilidad

Tanto la tolerabilidad como el efecto analgésico de tramadol se ponen de manifiesto en los primeros días de tratamiento (14,24,25).

Desde la primera semana del estudio, la principal causa de modificación del tratamiento fue debida a la analgesia insuficiente más que a los efectos secundarios aparecidos. En cambio la mayoría de los pacientes que abandonaron tramadol fue por las reacciones adversas.

Al evaluar la seguridad del tratamiento analgésico con tramadol en relación a la aparición de reacciones adversas (RA) y efectos secundarios, hay que tener en cuenta los antecedentes y la polimedicación de los pacientes. En el estudio de Crossman y cols., en un 45% de los casos las reacciones adversas que aparecieron pudieron ser debidas a otros fármacos que recibieron junto al tramadol (23). Dalgin y cols. no encuentran diferencias en la aparición de efectos secundarios en el primer mes de tratamiento para los pacientes tratados con paracetamol-codeína, aspirina-codeína o tramadol (27). En nuestro estudio el consumo concomitante de analgésicos está relacionado con un mayor porcentaje de aparición de reacciones adversas.

De entre los efectos secundarios de tramadol típicos de los opioides y antidepresivos tricíclicos, los que se relacionan con un riesgo de aparición mayor son: las náuseas, mareos, somnolencia, sequedad de boca y sudoración. Otros como vómitos, cefalea, estreñimiento y dolor abdominal se observan en menos del 1% (24). El estudio de Carrasco de la Peña y cols. realizado en nuestro país, con variabilidad en las dosis y forma de liberación del tramadol empleado para dolor agudo y crónico, ha obtenido como efectos secundarios más frecuentes las náuseas y vómitos, mareo, dolor abdominal y estreñimiento, por este orden (13).

En el estudio ITACA la mayoría de los efectos secundarios y reacciones adversas fueron considerados leves y de corta duración. Nuestros resultados son similares a los descritos en otros ensayos clínicos realizados con la molécula donde los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales representados por náuseas, vómitos, constipación y dolor abdominal (3,23). Crossman y cols. (5) en una revisión sobre más de 2.100 pacientes realizada en estudios de seguimiento *postmarketing* con tramadol en múltiples dosis y vías de administración, encontró que las náuseas son el efecto secundario más frecuente con una media de 6,1%, seguido de temblores en un 4,6%, mareo en un 2,4%, la sudoración representa el 1,9%, los vómitos el 1,7%, la sequedad de boca el 1,6%, la somnolencia el 0,7%, la cefalea el 0,6% y el estreñimiento el 0,3%. En los estudios revisados con tramadol para el tratamiento del dolor crónico, los efectos adversos náuseas y vómitos recogidos tienen

una incidencia muy variable que oscila entre el 36% para las náuseas (15) al 2,3% (16). El vómito de un 17% (4) hasta 1%. En el estudio ITACA las reacciones adversas náusea y vómito han sido recogidas de forma no diferenciada.

En nuestro estudio, durante la primera semana de tratamiento, la frecuencia de aparición de RA que afecta al sistema nervioso central supera a las digestivas (mareo, somnolencia, cefalea, vértigo) disminuyendo su incidencia al final del estudio. Las manifestaciones del sistema nervioso autónomo, boca seca y sudoración, se han mantenido invariables durante el estudio. Al mes de tratamiento los efectos adversos más frecuentes también son digestivos, pero para este periodo predomina el estreñimiento por encima de las náuseas y vómitos.

En los resultados obtenidos, los efectos adversos que manifiestan una depresión de las funciones del SNC, como el mareo y la somnolencia, aparecen en alrededor del 10% de los pacientes. Destacamos también la ausencia de efectos irritativos en el sistema nervioso central obtenida por nosotros del tipo de discinesias o convulsiones, que son recogidos en otros estudios con una incidencia superior del 6,8% (27). Estas divergencias de resultados se atribuyen a factores que incluyen la diversidad en el diseño y duración del estudio, la especialidad del investigador, el tratamiento adyuvante, pacientes oncológicos (28), vía administración, tipo de dolor e intensidad, dosis, forma de liberación y administración del tramadol (2,16,23).

En el estudio ITACA, no se ha encontrado una asociación respecto a la aparición de RA entre los pacientes que habían tenido un contacto previo o no con tramadol, por lo que la experiencia obtenida anteriormente con otras presentaciones de tramadol no se puede considerar como un factor predictor de mala tolerabilidad *a priori* para la presentación de liberación controlada y retardada en administración única diaria.

Ante la aparición de una reacción adversa, el mantenimiento del tratamiento puede mejorar la RA, en cambio, una vez retirado el tramadol con la reexposición del fármaco no mejoramos la tolerabilidad.

CONCLUSIONES

El TLPC es una presentación efectiva desde la primera semana de tratamiento en la reducción de la intensidad del dolor crónico no oncológico. La dosis única diaria de TLPC ofrece un alivio mantenido del dolor durante 24 h, disminuye el consumo analgésico

de rescate y favorece el cumplimiento. El tratamiento con tramadol ha mejorado de forma importante la calidad del sueño y la interrupción de este por el dolor.

Según nuestros resultados, parece claro que el dolor modifica sensiblemente la calidad de vida, pero no queda tan manifiesto que el alivio de este mejore la calidad de vida del paciente.

La tolerabilidad del tratamiento fue buena, con efectos secundarios leves y de corta duración. Las náuseas y los vómitos fueron la reacción adversa más frecuente.

Los efectos adversos que aparecen al inicio, disminuyen a medida que avanza el periodo de tratamiento, siendo las manifestaciones del sistema nervioso autónomo, sequedad de boca y sudoración, junto al estreñimiento, los síntomas más persistentes.

La dosis única diaria de TLPC facilitó un elevado índice de adherencia al tratamiento que se mantuvo estable a lo largo de los diferentes controles.

La buena valoración realizada por los investigadores respecto a la efectividad y tolerabilidad del tratamiento con TLPC se mostró coincidente con el grado de satisfacción del tratamiento expresado por los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A los investigadores participantes en el estudio ITACA.

M^a Soledad Acedo Gutiérrez, Rosa María Albores Albores, Jesús Alonso Castillo, Juan Carlos Álvarez López, Juan Luis Álvarez Martínez, Miguel Ansuategui Sánchez, Juan José Aren Frontera, Francesc Aroles Ferrer, Fernando Asensio Merino, Martín Avellán Calzadilla, Mercedes Ayuso Antolinos, Virginia Badorrey Fdez-Pacheco, Antonio José Ballesteros Moreno, Enrique Barez Hernández, Enriqueta Barrera Álvarez, Susana Bella Romera, Javier Benito Martínez, Enrique Borrás Rubio, Lidia Buisan Ezpeleta, Carme Busquets Julia, Juan Caballero Callejas, Ana Callejo Orcasitas, José Ignacio Calvo Sáez, Alberto Camba Rodríguez, M^a Ángeles Canos Bardecho, Juan Carlos Carballo Alfonso, José Javier Carceller Ruiz, Mercedes Carmona Midón, Joaquín Cartagena Sevilla, Miquel Casals Merchán, Pere Casanovas Catot, Matilde Castilforte Aparicio, Andrés Castro Méndez, Elena Català Puigbó, Germán Cerdá Olmedo, M^a Jesús Chamorro Gundin, José Cid Calzada, Rosa Conca Álvarez, Diego Contreras de La Fuente, Carlos Corbacho Fabregat, Josep M^a Corominas Barnadas, Alfonso Corregal Rañon, Antonio José Crespo

García, Jesús Cuenca Peña, Javier de Andrés Ares, José de Andrés Ibáñez, Carlos de Barutell Farinos, José Luis de Córdoba Benedicto, Alejandro de Luis Lillo, Eva María de Paz Díaz, Vicente de Sanchis Briggs, José Antonio de Vera Reyes, Fernando Domingo Sánchez, Ana María Dora, Pere Esquius Jofre, Pere Estivill Rodríguez, Jesús Estrada Fernández, Pedro Fenollosa, Rosa María Fernández García, Teresa Fernández Rodríguez, Inmaculada Fernández Zuazu, M^a Dolores Ferrer García, Julia M. Ferreras Zamora, Mercedes Fontanet Udaeta, M^a Luisa Franco Gay, José Fuentes Bellido, Rafael Gálvez Mateos, Alvaro Gandara del Castillo, Juan Antonio García García, Elena García Higuera, Emilio García Ortega, Vega García Santana, Luis García-Cuenca Ariati, M^a Natividad Garzón Vázquez, Manuel Gil Fernández, José Antonio Girón Mombiola, Ricardo González Duran, Francisco González Martín-Rore, José Ramón González-Escalada Castellón, Ruiz Gracia, Adolfo Gracia Gasca, José Guerrero Chinchilla, Jordi Guitart Vela, José María Hernández García, Miguel Ángel Herrero Gracia, Joaquín Insausti Valdivia, Fco. Javier Linares del Río, M^a Dolores López Alarcón, Ana Esther López Pérez, Lluís Lorente Caparrós, Javier Mailan Bello, Juan Antonio Mani Ibáñez, Armando Manzanos Luna, César Margarit Ferri, Carmen Martín Pardo, Reyes Martín Walls, Fco. Javier Martínez García, Matías Mediero Encinas, Ingrid Moller Parera, Antonio Montero Matamala, Antonio Montes Pérez, Luis Alfonso Moreno Cuartas, Romana Mosckienwicz, Francisco Muñoz Blanco, Clemente Muriel Villoria, Fernando Neira Reina, Consuelo Nieto Iglesias, José Enrique Núñez Pérez, Lluïsa Opisso Julia, Pedro Miguel Ortells Nebot, Vicente Ortiz Pereda, Anna Padrol Munte, Manuel Palomeque Castro, Concepción Pardillos Calatayud, Salvador Pastor Jimeno, Dolors Pelegri Isanta, Concepción Pérez Hernández, Carmen Pérez Torrado, Alfredo Perucho González, José Joaquin Pichardo Carballo, Francisco Pintado Otero, M^a Carmen Porrás Muñoz, M^a del Pilar Prieto Álvarez, Avelina Puente Navazo, Quevedo, Susana Rasal Miguel, Pilar Rebotó Cortés, M^a Victoria Ribera Canudas, Hermann Ribera Leclero, Mercè Riera Arago, M^a Dolores Rodrigo Royo, M^a Jesús Rodríguez Dinten, José Luis Rodríguez Hernández, Fernando Rodríguez Huertas, Manuel Jesús Rodríguez López, Ricardo Ruiz López, Luisa María Ruiz Nieto, María Rull Bartomeu, Josep Sala Payá, Rafael Salazar Velino, Carlos Salazar Zamorano, Daniel Samper Bernal, Santana, Luis Sante Serna, M^a Rosa Santillan Fernández, Juan Santos Lamas, Pedro Santos Sogo, José María Sanz Sánchez, Luis Eugenio Sarmiento Mene-

ses, Javier Saz de La Torre, Milagros Segura Peche, Josep M^a Serra Casayas, Ramón Sierra Córcoles, M^a José Simón Solano, Mauro Sinche Yupanqui, Jorge Luis Sobrino Ramallo, Josep Antoni Soler Rius, M^a Rosario Sulleiro Carnero, José Manuel Ternero Muñoz, Albert Tomás Torrelles, Estrella Uriarte Brizuela, Juan Manuel Vaca Miguel, Juan Carlos Valia Vera, Francisco Vara Hernando, M^a Luz Vázquez Barreiro, Lorenza Vicente Fatela, Javier Vidal Fuentes, Rosa María Vidal Sicart, Miquel Vila Senante, Jordi Vilarasau Farré.

CORRESPONDENCIA:

Miquel Casals
Unidad de Dolor Crónico
Fundació Sanitària d'Igualada
P^o Verdaguier 128
08700 Igualada. Barcelona
Tel.: 93 805 80 00. Fax: 93 803 69 15
e-mail: mcasals@fsi.scs.es

BIBLIOGRAFÍA

- Pavelka K. Treatment of pain in osteoarthritis. *Eur J Pain* 2000; 4 (Supl. A): 23-30.
- Cossmann M, Kohnen C, Langford R, Mc Cartney C. Tolerance and safety of tramadol use: results of international studies and data from drugs surveillance. *Drugs* 1997; 53 (Supl. 2) 50-62.
- Radbruch L, Grond S, Lehmann KA. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Saf* 1996; 15: 8-29.
- Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis. *Drug Invest* 1994; 8: 211-8.
- Cossmann M, Kohnen C. General Tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. *Rev Contemp Pharmacolther* 1995; 6: 513-31.
- Le Roux PJ, Coetzee JF. Tramadol today. *Curr Opin Anaesthesiol* 2000; 13: 457-61.
- Shipton EA. Tramadol Present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000; 28: 363-74.
- Osipova NA, Novikow GA, Beresnev VA, et al. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged action morphine sulphate. *Curr Ther Res* 1991; 50: 812-21.
- Tawfik MO, Elborolossy K, Nasr R. Tramadol hydrochloride in the relief of cancer pain: a double blind comparison against sustained release morphine. *Pain* 1990; 41 (Supl.). 5: S 377.
- Bamigbade TA, Langford RM. The clinical use of tramadol hydrochloride. *Pain Reviews* 1998; 5: 155-82.
- Serra J. Tratamiento del dolor neuropático. Es necesario un paso adelante. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 59-60.
- Sandor PS, Schoenen J. Migraña. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 31-6.
- Carrasco de la Peña JL, Moreno A, Reig E. Estudio de utilidad terapéutica y calidad de vida en pacientes con dolor moderado-severo tratados con tramadol. Informe CIBEST. Centro de Investigación y Bioestadística, 1997.
- Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousins L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 142-9.
- Alder L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-day tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002; 29: 2196-9.
- Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52 (Supl. 3): 39-47.
- Raber M, Hofmann S, Junge K, Momberger H, Kuhn D. Eficacia analgésica y tolerabilidad de tramadol 100 mg en capsulas de liberación retardada en pacientes con dolor lumbar cónico de moderado a intenso. *Clin Drug Invest* 1999; 6: 417-24.
- Price PM, Budd K. Tramadol in treatment of spinal pain: a short report based on the results of a survey of 50 patients. *B J Med Econ* 1995; 9: 17-20.
- Sorje J, Stadler TH. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clin Drug Invest* 1997; 14: 157-64.
- Lee Cr, Mc Tavish D, Sorkin FM. Tramadol a preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute and chronic pain status. *Drugs* 1993; 46: 113-40.
- Besson JM. Apport de tramadol dans le strategie therapeutique de la dolulencia. *Drugs* 1997; 53 (Supl. 2): 63-4.
- Williams HJ. Clorhidrato de tramadol: algo nuevo en la terapia analgésica oral. *Curr Ther Res. Ed Española* 1997; 58 n^o11.
- Cossmann M, Wilsman KM. Effect and side effects of tramadol: an open phase IV study with 7198 patients. *Therapiewoche* 1987; 37: 3475-85.
- Anónimo. Eficacia analgésica. Zytram[®] una dosis al día un día sin dolor. Publicaciones Zambón Group, 2000. p. 51-67.
- Oliva P, Carbonell R, Giróm JA, et al. Opiáceos orales de liberación retardada: tramadol versus dihidrocodeína en dolor tumoral crónico por cáncer de próstata. *Rev Soc Esp Dolor* 2000; 7: 285-90.
- O'Reilly SC, Muir KR, Doherty M. Knee pain ad disability in the Nottingham community; association with poor health status and psychological distress. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 870-3.
- Dalgin PH. Use of tramadol in chronic pain. *Clin Geriatr* 1995; 3: 17-30.
- Grond S, Zech D, Lynch J, et al. Tramadol a weak opioid for relief of cancer pain. *Pain Clin* 1992; 5: 241-8.