

DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol en pacientes con dolor moderado-intenso



D. Samper Bernal^{a,*}, A. Alvarado Bonilla^b, L. Cánovas^c, A. Carregal^d, S.P. Fernández Sánchez^e, J.M. González Mesa^f, C. Guillén Astete^g, A. Loscos López^h, A.J. Lozano Martínezⁱ, J.M. Pérez-Castejón^j, G. Romero-Cullerés^k y E. Salido de Andrés^l

^a Servicio Anestesia, Clínica del Dolor, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Servicio de Traumatología y Cirugía Ortopédica, Hospital Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz, España

^c Unidad del Dolor, Servicio de Anestesia, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^d Unidad del Dolor, Servicio de Anestesia, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^e Unidad de Reumatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^f Unidad del Dolor, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

^g Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^h Servicio de Urgencias, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, España

ⁱ Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^j Servicio de Geriatría y Cuidados Paliativos de Badalona Servicios Asistenciales (BSA). Centro Sociosanitario El Carme, Badalona, Barcelona, España

^k Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Universitario Fundación Althaia. Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya (UVIC-UCC) y Universitat Internacional de Catalunya (UIC), Manresa, Barcelona, España

^l UGC de Alcalá del Río, Sevilla, España

PALABRAS CLAVE

Dolor;
Tramadol;
Paracetamol;
Recomendaciones

Resumen

Objetivos: Desarrollar recomendaciones sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol (P/T) en pacientes con dolor moderado-intenso, basadas en la mejor evidencia y experiencia. **Métodos:** Se siguió la metodología de grupos nominales y Delphi apoyados por una revisión sistemática de la literatura (RSL). Se seleccionó un panel multidisciplinar de 12 expertos en el manejo del dolor. En la primera reunión de grupo nominal se definió el objetivo, alcance, usuarios, apartados del documento de consenso, así como recomendaciones generales preliminares. Para la RSL se definieron los criterios de inclusión y exclusión, y las estrategias de búsqueda. Dos revisores seleccionaron y analizaron los artículos. Esta evidencia se discutió en una segunda reunión de grupo nominal y se generaron las recomendaciones definitivas. Para cada recomendación, el nivel de evidencia y el grado de recomendación se clasificaron según el modelo de Oxford, y el grado de acuerdo por técnica Delphi. Se definió acuerdo si al menos el 70% de los participantes contestaron ≥ 7 en cada recomendación (1 = total desacuerdo a 10 = total acuerdo).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dsamperb@gmail.com (D. Samper Bernal).

Resultados: Se generaron 20 recomendaciones que cubren aspectos generales, como la evaluación del dolor, y específicos del manejo de P/T. Estos últimos abarcan la indicación de la combinación P/T (perfil de paciente, dosificación, pauta, formulaciones), gestión del riesgo (contraindicaciones, precauciones, interacciones, uso concomitante con otras medicaciones, seguimiento, situaciones especiales) y la educación del paciente.

Conclusiones: Estas recomendaciones pretenden resolver algunos interrogantes clínicos habituales y facilitar la toma de decisiones respecto al uso de la combinación P/T en pacientes con dolor moderado-intenso.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Pain;
Tramadol;
Paracetamol;
Recommendations

Consensus statement on the use of acetaminophen/tramadol in patients with moderate-severe pain

Abstract

Objectives: To present recommendations on the use of the paracetamol/tramadol (P/T) combination in patients with moderate-intense pain based on best evidence and experience.

Methods: The method of nominal groups and Delphi was followed, and supported by a systematic literature review (SLR). A multidisciplinary panel of 12 experts in pain management was selected. In the first nominal group meeting, the aim, scope, users, and sections of the consensus document, were defined, along with the preliminary general recommendations. For the SLR, the inclusion and exclusion criteria, as well as the search strategies, were defined. Two reviewers selected and analysed the articles. This evidence was discussed in a second nominal group meeting, and definitive recommendations were developed. For each recommendation, the evidence levels and grade of recommendation grades were classified according to the Oxford model, and the grade according to the Delphi technique. It was defined as an agreement if at least 70% of the participants scored ≥ 7 for each recommendation (1 = total disagreement to 10 = total agreement).

Results: A total of 20 recommendations were produced, which covered general aspects, such as the assessment of pain, and those specific to P/T management. These latter included the indications of the P/T combination (patient profile, dosing, prescription, formulations), risk management (contraindications, precautions, interactions, concomitant use with other medications, follow-up, special situations), and patient education.

Conclusions: These recommendations attempt to resolve any of the routine clinical questions, and help in the making of decisions on the use of the P/T combination in patients with moderate-intense pain.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Podemos definir el dolor como una experiencia angustiosa asociada con daño tisular real o potencial y con componente sensorial, emocional, cognitivo y social¹.

Distintos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto el alto porcentaje de pacientes que presentan dolor, así como su impacto^{2,3}. Una encuesta europea reveló que casi el 20% de los europeos padecen dolor crónico moderado-intenso, lo que además provoca un gran impacto en su calidad de vida, actividad social y laboral⁴. En España, en un estudio transversal realizado en atención primaria, se objetivó que el dolor fue el motivo de consulta en el 39% de los pacientes, siendo el 22% del mismo de tipo crónico, el 71% de origen musculoesquelético, con una intensidad media de dolor de 4,98 en la escala visual analógica (EVA)⁵.

Uno de los fármacos aprobados para el manejo del dolor es la combinación de paracetamol-tramadol (P/T)⁶, que está indicada en pacientes con dolor de intensidad moderada-intensa. El paracetamol es un analgésico cuyo mecanismo de acción no ha sido completamente dilucidado. Se cree que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central, y que bloquea los impulsos dolorosos a nivel periférico. Su biodisponibilidad oral es del 60-70%, se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a los 40-60 min. Se une en un 30% a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución máximo de 1-2 h. Aproximadamente el 25% está sujeto a metabolismo de primer paso en el hígado. Su vida media es de 2 a 4 h y se metaboliza fundamentalmente a nivel hepático. Por otro lado, el tramadol posee una acción farmacológica dual, ya que presenta

actividad agonista sobre los receptores opiáceos centrales y bloquea la recaptación de las aminas sinápticas. El tramadol inhibe la recaptación de la norepinefrina y de la serotonina en el sistema nervioso central y, de esta manera, impide la transmisión del dolor a través de la médula. Después de su administración oral, se absorbe rápidamente con una biodisponibilidad inicial del 68%, que llega al 100% después de varias dosis. Las concentraciones máximas se obtienen a las 3 h después de una dosis oral, aunque el fármaco nativo es detectable a los 15-45 min y alcanza su máximo a las 2 h. El efecto analgésico máximo coincide con las máximas concentraciones en plasma y se mantiene durante unas 6 h. Las concentraciones de equilibrio se alcanzan a los 2 días de iniciar el tratamiento con dosis múltiples, y la unión a las proteínas del plasma es pequeña (20%). Finalmente, el tramadol experimenta un metabolismo hepático de primer paso significativo.

La combinación P/T ha sido ampliamente analizada en distintos estudios de pacientes con dolor moderado-intenso de distinto origen, como el musculoesquelético, postoperatorio u oncológico⁷⁻⁹. Además, se presenta en diferentes formas farmacéuticas, lo que nos permite adaptar el tratamiento en distintos tipos de pacientes.

El objetivo de este consenso es el de generar recomendaciones sobre el uso de la combinación P/T en pacientes adultos con dolor de intensidad moderada-intensa, definido por una puntuación EVA >3, agudo o crónico e independientemente de la enfermedad que lo origine. Con ello se busca mejorar el manejo de estos pacientes, por lo que este documento está dirigido a todos aquellos profesionales que traten pacientes con esta problemática.

Métodos

Para la elaboración del consenso se siguió la metodología de grupo nominal y Delphi¹⁰, y cuenta con el aval de la Asociación Española de Cirugía Mayor Ambulatoria (ASECMA). La elaboración del documento se realizó por distribución de tareas y comentarios a las partes, con la ayuda de una revisión sistemática de la literatura (RSL) y de un metodólogo.

En primer lugar, se seleccionó un panel de 12 expertos en el manejo del dolor, multidisciplinar (anestesia, reumatología, traumatología, rehabilitación, atención primaria, urgencias, geriatría, y enfermería), representativo de toda la geografía nacional española. Para su selección se realizó una búsqueda en Medline que identificó profesionales españoles con publicaciones en el tema objeto del presente documento.

Primera reunión de grupo nominal

En una primera reunión de grupo nominal se establecieron los objetivos, alcance, usuarios y apartados del documento, así como una serie de recomendaciones preliminares. Además, se definieron los criterios de inclusión y exclusión para realizar una RSL sobre la eficacia y seguridad de la combinación P/T.

Revisión sistemática de la literatura

Se buscaron artículos que incluyesen pacientes en tratamiento con la combinación P/T independientemente de la dosis (pero más de una), enfermedad de base y vía de administración. Estos estudios debían analizar distintos aspectos de la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Finalmente, solo se incluyeron estudios con los siguientes diseños: metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y EC sin aleatorizar con grupo comparador válido. Se cribaron las siguientes bases de datos bibliográficas: Medline, Embase y Cochrane Library, y todas ellas desde su inicio hasta marzo de 2017. Se utilizaron términos MeSH y términos en texto libre, y la estrategia de búsqueda se realizó con la ayuda de una experta documentalista. Para la selección de artículos, 2 revisores (EL, GC) analizaron independientemente los artículos resultantes de la estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos bibliográficas, así como el análisis en detalle de los artículos incluidos. En caso de discrepancia, una tercera persona, LC, resolvió el conflicto. Posteriormente, se realizó una búsqueda manual secundaria de la bibliografía de los artículos que finalmente se incluyeron. Para evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos, se utilizó la escala de Jadad. Se crearon tablas de evidencia y de resultados en las que se describieron las principales características y resultados de los estudios incluidos. Los resultados de la misma están pendientes de publicación (ver también [material suplementario](#)).

Segunda reunión de grupo nominal y Delphi

El grupo de expertos mantuvo una segunda reunión de grupo nominal, donde se presentaron los resultados de la RSL. Con ello se formularon las recomendaciones definitivas que posteriormente fueron sometidas a una votación Delphi. Esta se amplió a 17 expertos más (además de los panelistas). Se definió acuerdo si al menos el $\geq 70\%$ de los participantes contestan ≥ 7 (1 = totalmente en desacuerdo a 10 = totalmente de acuerdo). Las recomendaciones con grado de acuerdo (GA) inferior al 80% fueron reevaluadas y, si procedía, reeditadas y votadas en una segunda ronda.

Documento de consenso final

Con la revisión de la literatura y las decisiones del grupo nominal se redactó el documento definitivo. A cada recomendación, y con asistencia de la metodóloga, se le asignó un nivel de evidencia (NE) y un grado de recomendación (GR) según las recomendaciones para la Medicina Basada en la Evidencia del *Center for Evidence Based Medicine* de Oxford. La asignación del GA se realizó según lo descrito previamente. El documento circuló entre los expertos para su valoración final y últimos comentarios.

Resultados

Finalmente la RSL recuperó 31 estudios (ver [material suplementario](#)). La mayoría de estos fueron ECA de calidad moderada-buena, con una duración de entre 2 h a 13

semanas. Incluyeron más de 7.000 pacientes, quienes estaban diagnosticados sobre todo de osteoartritis o de dolor posquirúrgico. También se obtuvieron datos de otras enfermedades como la espondilitis anquilosante, la neuropatía diabética periférica, la artritis reumatoide, la cefalea, o la fibromialgia, entre otras. La combinación P/T se usó según las dosis habituales indicadas en la ficha técnica, y se comparó con placebo, y de forma activa con paracetamol/codeína, AINE, gabapentina, tramadol, diclofenaco/paracetamol, etc. En algunos estudios se permitió medicación de rescate. En general, en todos aquellos estudios cuya comparación se realizó con placebo se obtuvo una mejoría significativa en todas las escalas que medían dolor, así como en aquellas variables relacionadas con la discapacidad o mejoría funcional. Cuando la comparación se efectuó con otros fármacos o con otras combinaciones, también en general se pudo constatar (aunque depende del estudio y/o variable) mayor mejoría con la combinación P/T, aunque con una magnitud del efecto variable.

En general, la combinación P/T fue bien tolerada. Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes fueron: mareo, somnolencia, confusión, náuseas, vómitos, estreñimiento y prurito. La tasa de AA graves fue muy baja, probablemente debido al diseño de los estudios y su corta duración.

Principios generales

Recomendación 1. Ante cualquier paciente con dolor, se recomienda evaluar sistemáticamente las características del mismo (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

El panel de expertos considera que, independientemente del tipo de dolor, instauración, duración, tratamiento, etc., hay que evaluarlo con regularidad en la práctica clínica. La correcta identificación de las características y del tipo de dolor es el primer e imprescindible paso para proceder al diseño de una estrategia que resulte eficaz (tabla 1).

Pueden existir situaciones clínicas en las que dada la urgencia y gravedad del cuadro clínico la evaluación del dolor sea secundaria o imposible de realizar, como en el infarto agudo de miocardio o en pacientes con bajo nivel de conciencia.

Tabla 1 Principios generales ante un paciente con dolor

#	Recomendaciones generales
1	Realizar un estudio adecuado del dolor
2	Diagnóstico precoz
3	Exploración completa del paciente
4	Evaluación sistemática del dolor, que incluye la respuesta al tratamiento
5	Atención multidisciplinar cuando se precise
6	Plan de cuidados individualizado
7	Implicación del paciente, familia y profesionales de la salud
8	Tratamiento eficaz, seguro, adecuado al coste y situación sociocultural

Recomendación 2. El panel recomienda utilizar una herramienta de medida de intensidad del dolor, preferiblemente una escala simple y sencilla como la escala visual analógica o similares (escala visual numérica o descriptiva) (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

La medición de la intensidad del dolor es un tema complejo, ya que el dolor es una experiencia subjetiva por definición. Para medir la intensidad del dolor existen múltiples escalas e instrumentos de medida. Hay métodos subjetivos que se centran en la información que proporciona el propio individuo y métodos indirectos que se basan en la observación o el registro de conductas del paciente. Dentro de los métodos subjetivos disponemos tanto de instrumentos unidimensionales, que solo valoran la intensidad del dolor —como la EVA¹¹—, como de multidimensionales, que exploran la intensidad y aspectos afectivos o sensoriales del dolor, como el cuestionario de dolor de McGill¹².

Además de la intensidad, existen cuestionarios que pueden ayudarnos a diagnosticar el dolor, como es el caso de la escala DN4 para el dolor neuropático¹³.

El uso en práctica clínica de instrumentos de medida sencillos, rápidos e intuitivos a la hora de evaluar el dolor, como la EVA (aunque tenga sus limitaciones), y de específicos dependiendo del tipo de dolor (como DN4 para el dolor neuropático), puede ser suficiente para realizar una evaluación básica del dolor.

En la tabla 2 mostramos las características principales de las variables más utilizadas en la evaluación del dolor.

El panel considera también que la elección final de una herramienta de medida u otra dependerá del tipo de paciente, experiencia del clínico con el uso de las mismas y del tiempo disponible en consulta.

Recomendación 3. Ante un paciente con dolor, al menos se deben evaluar: duración (agudo o crónico), tipo (nociceptivo, neuropático, mixto) e intensidad (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

Además de la intensidad, existen otros aspectos clínicos que puedan ser de interés y/o relevantes recoger al evaluar el dolor, ya que pueden condicionar sus características y su diagnóstico. Por ejemplo, la localización, las modificaciones (p. ej., el dolor inflamatorio propio de las enfermedades autoinmunes sistémicas mejora con el movimiento, a diferencia del que empeora con el movimiento, como el dolor mecánico de la artrosis) o la eficacia de tratamientos previos (si los ha tenido). Si se desea realizar una evaluación más completa del dolor, el panel aconseja el uso de atributos diagnósticos del dolor como ALICIA (tabla 3). No hay que olvidar otros condicionantes, como las cuestiones culturales, las creencias religiosas, etc., al evaluar el dolor ya que pueden influir en la misma. Finalmente, en este sentido, el panel considera que el dolor se evaluará siempre en el contexto de la enfermedad que lo produce, así como en el impacto que este provoca en el paciente individual.

Por otro lado, podemos encontrarnos pacientes en quienes pueda ser complicada la evaluación del dolor por diversos motivos. Por ejemplo, en pacientes con trastornos cognitivos como la demencia, en cuyo caso el panel recomienda el uso de escalas específicas como el *Pain Assessment in Advanced Dementia scale* (PAINAD)¹⁴.

Tabla 2 Algunas escalas e instrumentos para la evaluación del dolor

Instrumento	Tipo	Dimensión	Características
EVA	Genérica	Unidimensional	Evalúa la intensidad, cambio, expectativas y recuerdo del dolor Consiste en una línea de 10 cm con dos extremos de intensidad (no dolor a dolor extremo). El paciente hace una marca en la línea que representará el nivel de intensidad del dolor Sencillo y rápido Se debe anotar la medida en mm, recomendándose la línea entre 0-100 mm
MGP	Genérica	Multidimensional	Valoración desde la triple perspectiva: temporoespacial, afectivomotivacional y evaluativa, con 78 adjetivos distribuidos en 20 grupos Cada término tiene asignado un rango que permite obtener una puntuación, llegando al <i>pain rating index</i> (PRI) o índice de valoración del dolor Cuestionario largo: 10-20 min Existe una versión reducida de 15 ítems: 1 de comparar dolor con otros menores (sí/no); 4 de intensidad del dolor (NRS 0-10); 1 sobre medicación/tratamiento; 1 de eficacia en reducción de dolor; 7 de interferencia dolor con cotidiano (NRS 0-10) y 1 de localización de dolor
BPI	Genérica	Bidimensional	Tiene 4 partes: localización de dolor, descriptores de dolor, patrón de dolor e intensidad de dolor. Evalúa la intensidad (4 ítems), el impacto del dolor en las AVD (7 ítems), el nivel de alivio, localización del dolor y las causas del dolor (15 ítems) Bastante sencillo y rápido
WOMAC	Artrosis de cadera y rodilla	Multidimensional	Mediante 24 preguntas de respuesta múltiple se evalúan el dolor, la rigidez y la capacidad física para realizar actividades cotidianas Bastante sencillo y rápido
SF-12, SF-36	Calidad de vida	Multidimensional	Evalúa 6 dimensiones de la calidad de vida: física, rol, social, dolor corporal, salud mental y percepción de salud Relativamente corto: 10 min
DN4	Dolor neuropático	Unidimensional	Instrumento que tiene como finalidad el diagnóstico diferencial entre dolor neuropático y dolor no neuropático de carácter somático. La valoración de la presencia de dolor neuropático se realiza a partir de 10 preguntas enfocadas en la descripción y signos de dolor percibidos por el paciente. Las respuestas se evalúan con 1 (sí) o 0 (no) Sencillo y rápido

AVD: actividades de la vida diaria; BPI: *Brief Pain Inventory Short Form*; DN4: Cuestionario de dolor neuropático en 4 preguntas; EVA: escala analógica visual; MGP: *McGill Pain Questionnaire*; NRS: *Numerical Rating Scale*; SF: *short form*; WOMAC: *Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index*.

Tabla 3 Elementos a tener en cuenta a la hora de evaluar el dolor

Acrónimo	Significado
A	Aparición
L	Localización
I	Intensidad
C	Características
I	Irradiación
A	Atenuantes y agravantes

También podemos encontrarnos dificultades con los pacientes no comunicativos, como muchos que están en la unidad de críticos, para los cuales se puede emplear alguna de las siguientes escalas: la *Behavioral Pain Scale* (BPS)¹⁵, la Escala de Conductas Indicadoras del Dolor (ESCID)¹⁶ o la *Critical-Care Pain Observation* (CPOT)¹⁷.

Para esta valoración inicial del paciente con dolor se debe realizar por lo tanto una anamnesis exhaustiva sobre la historia y evolución del dolor, una exploración física sistematizada y una adecuada solicitud e interpretación de las pruebas complementarias necesarias. De esta manera, se conseguirá llegar a un diagnóstico preciso y así diseñar un plan terapéutico individualizado para cada paciente.

A) Indicación

Recomendación 4. En pacientes con dolor moderado-intenso sin respuesta previa o con contraindicación a analgésicos no opioides y/o AINE, se recomienda considerar el uso de la combinación paracetamol/tramadol (NE: 1b; GR: A; GA: 100%)

El panel recomienda valorar el uso de P/T en pacientes que hayan fracasado previamente a otras terapias o con contraindicación a las mismas. En la literatura existen publicados

numerosos ECA en los que se ha indicado esta medicación en pacientes con dolor moderado-intenso de distinto origen (musculoesquelético, dental, neurológico, etc.), tanto agudo como subagudo y crónico¹⁸⁻²².

También, el panel considera importante tener en cuenta las características de la enfermedad de base y del paciente a la hora de indicar la combinación P/T.

Recomendación 5. En el caso de pacientes con enfermedades inflamatorias, como por ejemplo la artritis reumatoide o las espondiloartritis, en tratamiento con AINE y que precisen analgesia, se puede valorar el uso de la combinación paracetamol/tramadol como medicación coadyuvante (NE: 2a; GR: B; GA: 100%) Dado que los AINE son fármacos de base en algunas enfermedades inflamatorias de origen autoinmune, en caso de precisarse analgesia para el control del dolor el panel recomienda la valoración de P/T, que ha demostrado ser eficaz en este tipo de pacientes^{23,24}.

Se formuló una recomendación en la que, como analgésico de rescate, el panel consideraba que la combinación P/T se podía valorar en pacientes con dolor intenso y un opioide mayor. Sin embargo, no consiguió el nivel de acuerdo suficiente aunque la tendencia fue a aceptarla (GA: 66,1%).

Recomendación 6. La combinación paracetamol/tramadol se puede valorar como alternativa en pacientes refractarios a otros opioides menores (NE: 2b; GR: B; GA: 92,3%) En la práctica clínica podemos encontrarnos casos refractarios a otros opioides menores como la codeína, en los que el panel recomienda valorar el uso de la combinación P/T, ya que disponemos de evidencia para su uso en estos pacientes²⁵.

B) Dosis de inicio y escalada

Recomendación 7. El panel recomienda, en general, iniciar el tratamiento con la combinación de paracetamol/tramadol con una dosis de 2-3 comprimidos/día, equivalente a 650-975 mg de paracetamol y 75-112,5 mg de tramadol (NE: 1b; GR: A; GA: 100%)

El panel reconoce que en muchos ECA publicados se inicia la combinación P/T a dosis menores²⁶⁻³⁰, que se van incrementando de forma progresiva. Sin embargo, según la experiencia y también la evidencia disponible, recomienda, en general, comenzar con dosis de 2-3 comprimidos/día^{8,24,31}. La experiencia clínica indica que un comprimido/día es insuficiente en estos niveles de dolor y 2 comprimidos se pueden tolerar bien.

Pueden existir pacientes cuyas características hagan que el clínico decida iniciar a dosis más bajas, como pacientes ancianos o polimedcados.

Recomendación 8. La dosis se incrementará de forma progresiva semanalmente (un comprimido/semana) en función del dolor hasta una dosis máxima de 6-8 comprimidos/día, equivalente a 2.600 mg de paracetamol y 300 mg de tramadol (NE: 2a; GR: B; GA: 91,67%)

La dosis e intervalo de subida de la misma deberá ser ajustada individualmente de acuerdo a la intensidad del dolor y a la respuesta del paciente.

Como hemos comentado previamente, en la mayoría de los ECA analizados la dosis de inicio se incrementa progresivamente siguiendo distintas pautas (en relación con los intervalos de tiempo). Encontramos desde incrementos de uno o 2 comprimidos cada día o cada 3 días hasta de 7-10 días en función del dolor^{19,32-34}.

Recomendación 9. Se debe realizar una monitorización clínica estrecha durante el período de escalada y ajuste final de dosis (NE: 5; GR: D; GA: 92,30%)

El panel considera fundamental informar al paciente sobre el proceso de escalado de dosis de la combinación P/T (justificación, objetivos, etc.), así como monitorizar no solo su respuesta clínica, sino muy especialmente la tolerancia al medicamento (ver sección de gestión del riesgo).

C) Formas farmacéuticas (comprimidos recubiertos, bucodispersables y efervescentes)

Recomendación 10. El panel recomienda seleccionar la formulación galénica de paracetamol/tramadol que mejor se ajuste a las características y preferencias del paciente (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

La combinación P/T se presenta como comprimidos recubiertos, bucodispersables y efervescentes. Cualquiera de estas formulaciones es válida en general para cualquier paciente. Pueden existir casos en los que sea o sean preferibles algunas formulaciones concretas. Por ejemplo, en pacientes con hipertensión grave puede ser preferible evitar la formulación efervescente.

Prácticamente todos los ECA analizados utilizan la formulación de comprimidos recubiertos.

Recomendación 11. En pacientes con problemas en la deglución se recomienda la formulación bucodispersable de la combinación paracetamol/tramadol (NE: 3a; GR: C; GA: 100%)

Los comprimidos bucodispersables se dispersan rápidamente en la boca sin necesidad de agua. Están destinados a pacientes activos que no dispongan de agua en todo momento, personas ocupadas o que viajen con asiduidad. También son adecuados en personas con problemas de deglución y ancianos, y favorecen el cumplimiento terapéutico³⁵.

D) Tratamientos concomitantes

El uso de la combinación P/T no contraindica *per se* el uso de medicación analgésica de rescate si así lo precisa el paciente. En muchos ECA se han utilizado distintas medicaciones analgésicas de rescate, como paracetamol³², tramadol²⁶, diclofenaco³⁰, ibuprofeno³⁶ e incluso morfina²⁷.

Sin embargo, hay que evaluar cuidadosamente cualquier medicación concomitante que tenga el paciente (ver sección de gestión del riesgo).

E) Respuesta al tratamiento

Recomendación 12. El panel recomienda evaluar sistemáticamente la respuesta al tratamiento utilizando como referencia el instrumento de medida que se ha empleado para evaluar al paciente (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

El panel considera fundamental que en la evaluación sistemática del dolor se incluya la respuesta al tratamiento. Además, en esta evaluación, también se recomienda tener en cuenta para evaluar su eficacia otros factores, como el impacto del dolor en el paciente (en su vida personal, laboral, social, calidad de vida, etc.).

Recomendación 13. En caso de mejoría clínica significativa, se valorará una disminución progresiva de la dosis de la combinación paracetamol/tramadol hasta alcanzar la mínima dosis eficaz o supresión total del tratamiento, dependiendo del tipo de dolor (NE: 5; GR: D; GA: 100%)

En pacientes que responden clínicamente se considera una disminución de al menos un 50% si el dolor es nociceptivo o del 30% si el dolor es neuropático. El panel recomienda en estas situaciones una disminución progresiva de la dosis de la combinación P/T. De nuevo se recomienda contextualizar estos datos en el paciente individual.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que pueden originarse síntomas de reacción por retirada, similares a los que ocurren durante la retirada de opioides, incluso a dosis terapéuticas y con tratamientos a corto plazo³⁷. Los síntomas de retirada (a opioides) pueden evitarse disminuyendo la dosis del tratamiento de forma progresiva, especialmente después de largos periodos de tratamiento.

F) Gestión del riesgo

Recomendación 14. El panel considera que en todos los pacientes a quienes se valore pautar la combinación paracetamol/tramadol, se debe realizar una evaluación previa para estimar y prevenir los posibles acontecimientos adversos (NE: 5; GR: D; GA: 92,30%)

En este sentido es importante, previamente a la indicación de P/T, una evaluación cuidadosa de la comorbilidad del paciente y otros tratamientos concomitantes para disminuir en lo posible el riesgo cardiovascular, gastrointestinal, hepático, renal, las interacciones farmacológicas y aumentar así la seguridad del paciente.

Como hemos comentado previamente, se debe informar sobre los beneficios y riesgos esperados con el uso de la combinación P/T. Y, en la medida de lo posible, alcanzar un acuerdo verbal o escrito con el paciente, con el objetivo de mejorar la efectividad, satisfacción y adherencia terapéutica, atendiendo al derecho a la información y toma de decisiones compartidas con el paciente.

Por otro lado, en general, la combinación P/T es bien tolerada. Los AA más frecuentemente descritos en los ECA son: mareo, somnolencia, confusión, náuseas, vómitos,

estreñimiento y prurito, en porcentajes variables que pueden llegar hasta el 20% de los pacientes. En los ECA la tasa de AA graves es muy baja, probablemente explicado por su diseño (se excluyen pacientes con comorbilidades, con mucha medicación concomitante, etc.) y su corta duración^{7,8,18,24,28-30,38,39}.

En estudios observacionales de farmacovigilancia pos-comercialización realizados, la tasa de AA es de 44,5/10⁵ pacientes-año, siendo la de AA graves de 14,6/10⁵ pacientes-año. Los AA gastrointestinales y trastornos como la cefalea o mareo siguen siendo los AA individuales más frecuentes^{40,41}.

Teniendo todo lo anterior en cuenta, el panel recomienda que se valoren medidas encaminadas a evitar o minimizar estos AA, como medicación antiemética o medidas higiénico-dietéticas como el uso de laxantes para el estreñimiento.

Contraindicaciones

Recomendación 15. El panel no recomienda el uso de paracetamol/tramadol en casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min) e insuficiencia respiratoria grave (NE: 4; GR: C; GA: 100%) Tal y como indica la ficha técnica del medicamento, la insuficiencia renal y respiratoria graves son, junto con la alergia al medicamento o excipientes, claras contraindicaciones de uso. La insuficiencia renal grave favorece la acumulación del fármaco, lo que aumenta el riesgo de sobredosis del mismo^{40,42,43}. En casos de insuficiencia respiratoria, podría agravarla.

Para los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 10 y 30 ml/min), se debe aumentar el intervalo de dosificación a 12 h.

Finalmente, en casos de insuficiencia hepática moderada, se valorará la prolongación del intervalo entre dosis.

Recomendación 16. El panel no recomienda, en general, la utilización concomitante de paracetamol/tramadol con agonistas-antagonistas opioides (buprenorfina, pentazocina) (NE: 5; GR: D; GA: 76,92%)

Debido a un bloqueo competitivo de los receptores, puede haber una disminución del efecto analgésico, con riesgo de que se produzca un síndrome de abstinencia.

Recomendación 17. El panel recomienda valorar cuidadosamente el uso de paracetamol/tramadol en pacientes susceptibles de padecer convulsiones o tratados con fármacos que pueden disminuir el umbral de convulsión (NE: 4; GR: C; GA: 92,30%)

No es infrecuente el uso de fármacos que pueden disminuir el umbral convulsivo; en particular, los inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos de acción central o los anestésicos locales. Por ello, el panel recomienda tener precaución si el paciente toma alguno de estos fármacos cuando se pauten la combinación P/T. Aunque muy infrecuentes, en la literatura se han descrito algunos casos de convulsiones con el tramadol^{40,44,45}.

Recomendación 18. El panel recomienda valorar el uso de paracetamol/tramadol en pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, derivados opioides, depresores del sistema nervioso central y warfarina (NE: 4; GR: C; GA: 100%)

Se han descrito casos aislados de síndrome serotoninérgico relacionado temporalmente con el uso terapéutico de tramadol (la mayoría en el contexto de una sobredosificación del mismo) o en combinación con otros medicamentos serotoninérgicos, tales como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y triptanes⁴³.

Hay que tener también en cuenta que el uso concomitante de otros depresores del sistema nervioso central así como otros derivados opioides (incluyendo fármacos antitusígenos y tratamientos sustitutivos), barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos, hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistaminas sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida y baclofeno también pueden provocar un aumento de la depresión central.

De igual manera, se han notificado aumentos del INR con el uso concomitante de la combinación y warfarina⁴⁶. Se recomienda, en estos casos, realizar controles periódicos del tiempo de protrombina.

Interacciones farmacológicas

Fármacos inhibidores de CYP3A4, como ketoconazol y eritromicina, pueden inhibir el metabolismo del tramadol, aunque la importancia clínica de tales interacciones no ha sido estudiada. El panel simplemente recomienda una vigilancia estrecha en estos casos.

Seguimiento

Recomendación 19. Todos los pacientes en tratamiento con la combinación paracetamol/tramadol deben ser monitorizados de forma regular durante la terapia (NE: 5; GR: D; GA: 84,61%)

Una vez instaurado el tratamiento, el paciente debe ser monitorizado clínicamente de forma regular teniendo en cuenta todo lo descrito hasta ahora.

Además, el panel quiere recordar que, aunque no es muy frecuente, la tolerancia y dependencia física y/o psicológica con el uso de P/T puede producirse incluso a dosis terapéuticas, reforzando la necesidad clínica de que el tratamiento analgésico debe ser revisado regularmente⁴⁷. Estas son más frecuentes en pacientes que previamente han presentado dependencia a opioides, historia clínica de abuso o dependencia a medicamentos⁴⁸. En estos pacientes se intentará que el tratamiento sea durante el período de tiempo más corto posible y bajo supervisión médica.

Situaciones especiales

Existen finalmente una serie de situaciones que el panel considera importante comentar y que hacen referencia a perfiles de pacientes concretos.

Uno de ellos son los ancianos. Primeramente, es preciso señalar que el uso de una combinación fija de fármacos como P/T puede contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento en estos pacientes. En este grupo de pacientes recomendamos anticiparse y manejar correctamente la aparición de AA especialmente frecuentes en el anciano y de forma individualizada: estreñimiento (uso de laxantes), sedación, hipotensión ortostática, náuseas o la retención urinaria. En este grupo de pacientes las dosis de inicio deben ser más bajas y los incrementos más espaciados.

En el caso de embarazo y lactancia, la ficha técnica de P/T desaconseja su uso durante los mismos. Distintos estudios han puesto de manifiesto su riesgo teratogénico, incluso hay algún caso descrito de síndrome de abstinencia en el recién nacido de madres con consumo de tramadol durante el embarazo⁴⁹⁻⁵¹.

Por otro lado, conviene recordar que los analgésicos opioides pueden disminuir la capacidad mental y/o física necesaria para realizar tareas potencialmente peligrosas (p.ej., conducir un coche o utilizar máquinas), especialmente al inicio del tratamiento, tras un aumento de la dosis, tras un cambio de formulación y/o al administrarlo conjuntamente con otros medicamentos. El panel recomienda comentar esta posibilidad con el paciente.

E) Otros

Recomendación 20. El panel recomienda una activa y correcta educación del paciente (NE: 5; GR: D; GA: 84,61%)

El panel considera fundamental una buena educación al paciente que va a tomar la combinación P/T, con el objetivo de mejorar la adherencia al fármaco, evitar errores en la dosificación y prevenir y minimizar AA propios de la combinación de P/T. La [tabla 4](#) describe una serie de recomendaciones en este sentido.

Discusión

En este documento se establecen una serie de recomendaciones sobre el uso de la combinación P/T en pacientes con dolor moderado-intenso basadas en la mejor evidencia disponible actualmente, así como en la experiencia de un equipo multidisciplinar de profesionales implicados en el tratamiento de estos pacientes.

El tratamiento farmacológico forma parte del plan de tratamiento multidimensional del dolor, y su objetivo es ayudar a controlar la sintomatología del dolor, mejorando la funcionalidad y por tanto la calidad de vida del paciente.

En este sentido, la combinación P/T ha demostrado ser una alternativa eficaz con un perfil de seguridad aceptable en pacientes con dolor moderado-intenso de distinto origen: musculoesquelético (inflamatorio y no inflamatorio), posquirúrgico (dental, general, ortopédico), neuropático, oncológico, cólicos, etc.^{8,18-24,26-34,36,38,39,41,52-62}.

La prevalencia e impacto del dolor en nuestro medio es muy alta⁴. Por otro lado, se dispone de un amplio arsenal terapéutico que incluye, entre otros, la combinación P/T. No obstante, sigue existiendo una gran variabilidad en la práctica clínica en relación con el manejo del dolor en general en nuestro país^{63,64}. Por ello, se ha puesto en

Tabla 4 Acciones y elementos a incluir en la educación al paciente

#	Recomendación
1	<i>Informar sobre la medicación, objetivos del tratamiento y pauta de administración</i>
2	<i>Informar sobre los AA</i>
3	<i>Informar sobre medidas higiénico-dietéticas que pueden minimizar algunos AA, como la dieta rica en fibras para el estreñimiento</i> <i>Advertir sobre los riesgos de:</i> Exceder la dosis recomendada Riesgos de una retirada brusca El uso concomitante de otro medicamento que contenga paracetamol o hidrocloruro de tramadol sin la recomendación de un médico
4	<i>Fomentar los beneficios de la adherencia al tratamiento</i>
5	<i>Verificar el cumplimiento de la medicación</i>
6	<i>Advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sienten somnolencia, mareo o alteraciones visuales mientras toman esta medicación, o hasta comprobar que su capacidad para realizar estas actividades no queda afectada</i>

AA: acontecimientos adversos.

marcha una iniciativa para estandarizar el tratamiento con la combinación P/T en pacientes con dolor moderado-intenso. Para ello, se ha seleccionado en primer lugar a un grupo multidisciplinar de profesionales (anestesia, reumatología, traumatología, rehabilitación, atención primaria, urgencias, geriatría y enfermería) de toda la geografía nacional para generar recomendaciones. En segundo lugar, para emitir las recomendaciones se ha seguido la metodología de grupos nominales y Delphi¹⁰, tal y como se establece en este tipo de documentos. Además, el GA se extendió a otro grupo de expertos para poderle dar más validez al mismo.

Destacamos el alto GA que se ha alcanzado en la mayoría de las recomendaciones, aunque no todas están avaladas por evidencia de calidad, de ahí que la opinión del experto es fundamental para poder guiar al clínico. Sin embargo, hubo una recomendación que no alcanzó un GA suficiente. Fue la referente al uso de la combinación P/T como medicación de rescate en pacientes con dolor intenso y un opioide mayor.

El motivo del desacuerdo obedecía a que no se consideraba adecuado transmitir a los médicos no especialistas en dolor el uso de 2 opioides diferentes para el control del dolor atendiendo a los posibles efectos secundarios derivados de esta polimedición. Si bien en algunos casos esta combinación no sería descabellada, como en pacientes con incrementos de dolor no suficientemente controlados con rescates de analgésicos no opioides, la recomendación no puede validarse dado que en la mayoría de situaciones es preferible el uso de rescates con estos últimos.

A pesar de que no se incluyó como punto a consensuar por los expertos, sí creemos que debemos hacer hincapié en que entre las diferentes formulaciones que existen en el mercado de la asociación P/T, la presencia de la fórmula bucodispersable, sin necesidad de ser deglutida, debe ser tenida en cuenta especialmente en pacientes con

dificultades en la deglución, tanto mecánica como central, así como en los pacientes ancianos en general.

También destacamos el abordaje que hemos realizado en profundidad sobre los distintos perfiles de uso, las distintas formulaciones de las que disponemos, así como todo lo referente a la gestión del riesgo, con el objetivo de optimizar de una forma segura el uso de la combinación P/T.

Una de las limitaciones del presente documento es la escasez de datos tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo con el uso de la combinación P/T. Los ECA incluidos en la RSL, a pesar de ser muchos de ellos de calidad aceptable, son de corta duración y en muchas ocasiones excluyen pacientes con comorbilidad u otros tratamientos concomitantes. Esto limita en cierto punto su validez externa, especialmente con relación a la gestión del riesgo. Pero, por otro lado, se dispone de mucha experiencia en práctica clínica habitual con el uso de la medicación que los panelistas han utilizado para formular las recomendaciones.

En resumen, con el objetivo de mejorar la práctica clínica, es fundamental disponer de una referencia explícita que abarque los distintos aspectos del manejo del paciente con dolor moderado-intenso. Esto incluye el manejo de fármacos como es la combinación P/T. Este documento presenta una serie de recomendaciones que creemos pueden suponer una guía práctica sobre la que el clínico pueda basar y consultar sus decisiones a la hora de prescribir P/T. El panel está convencido de que su seguimiento facilitará el manejo de los pacientes con dolor moderado-intenso y será una referencia útil a la hora de tratar de homogeneizar el manejo de estos pacientes basándose en la mejor evidencia disponible al respecto.

Financiación

El proyecto estuvo financiado por Gebro Pharma. Gebro no participó en el diseño del proyecto ni en ninguna de sus fases, así como tampoco en los resultados del mismo.

Conflicto de intereses

Todos los autores han recibido una retribución económica por su participación en este documento. DSB refiere haber colaborado temporalmente como asesor científico para Gebro Pharma; CGA refiere haber recibido honorarios por asesorías científicas y presentaciones de Gebro Pharma, Grunenthal Pharma, Menarini, Roche, MSD, Abbvie y Mundifarma; ALL ha recibido compensación económica por asesorías científicas e impartir sesiones/cursos docentes/formativos; el resto de autores refieren no tener otros conflictos de interés.

Agradecimientos

A María Piedad Rosario por el desarrollo de las estrategias de búsqueda, a las Dras. Gloria Candelas y Estíbaliz Loza por su colaboración en la revisión sistemática y metodología del documento. A Judith Sánchez Raya, Natalia Toneu Domínguez, Eva Moreno Atanasio, M. Mar Monerris, Noelia Rios, Marta Homs, y Miguel Zamorano Serrano, David de la Rosa, Aurora de la Iglesia, África Moran, Alfonso Carregal, Carles Paytubi, Maria Rusiñol Badals, Silvia Garcia Diaz, José

Manuel Cancio, Marta Batalla, Nuria Gómez por su participación en el Delphi.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.semerg.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.08.004).

Bibliografía

- Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157:2420–3.
- Gamero Ruiz F, Gabriel Sanchez R, Carbonell Abello J, Tornero Molina J, Sanchez-Magro I. [Pain in Spanish rheumatology outpatient offices: EPIDOR epidemiological study]. *Rev Clin Esp*. 2005;205:157–63.
- Mantyselka P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamaki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. 2001;89:175–80.
- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287–333.
- Calsina-Berna A, Moreno Millan N, Gonzalez-Barboteo J, Solsona Diaz L, Porta Sales J. [Frequency of pain as a reason for visiting a primary care clinic and its influence on sleep]. *Aten Primaria*. 2011;43:568–75.
- Schug SA. Combination analgesia in 2005 — a rational approach: focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol*. 2006;25 Suppl. 1:S16–21.
- Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Ozaki T. Efficacy of tramadol-acetaminophen tablets in low back pain patients with depression. *J Orthop Sci*. 2015;20:281–6.
- Fricke JR Jr, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain*. 2004;109:250–7.
- Kim SY, Ryou JW, Hur JW. Comparison of effectiveness and safety of tramadol/acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treatment of knee osteoarthritis in elderly patients. *J Rheum Dis*. 2012;19:25–9.
- The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. RAND, 2001. [consultado 1 Ene 2016]. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf
- Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J*. 1996;64:133–40.
- Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain*. 1975;1:277–99.
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114:29–36.
- Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4:9–15.
- Payen JF, Bru O, Bosson JL, Lagrasta A, Novel E, Deschaux I, et al. Assessing pain in critically ill sedated patients by using a behavioral pain scale. *Crit Care Med*. 2001;29:2258–63.
- Latorre Marco I, Solis Muñoz M, Falero Ruiz T, Larrasquitu Sanchez A, Romay Perez AB, Millan Santos I, et al. [Validation of the Scale of Behavior Indicators of Pain (ESCID) in critically ill, non-communicative patients under mechanical ventilation: results of the ESCID scale]. *Enferm Intensiva*. 2011;22:3–12.
- Gelinas C, Fillion L, Puntillo KA, Viens C, Fortier M. Validation of the critical-care pain observation tool in adult patients. *Am J Crit Care*. 2006;15:420–7.
- Choi C-B, Song JS, Kang YM, Suh CH, Lee J, Choe J-Y, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther*. 2007;29:1381–9.
- Lee JH, Lee C-S, Ultracet ER Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of the extended-release tramadol hydrochloride/acetaminophen fixed-dose combination tablet for the treatment of chronic low back pain. *Clin Ther*. 2013;35:1830–40.
- Park K-S, Choi J-J, Kim W-U, Min J-K, Park S-H, Cho C-S. The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clin Rheumatol*. 2012;31:317–23.
- Peeva E, Beals CR, Bolognese JA, Kivitz AJ, Taber L, Harman A, et al. A walking model to assess the onset of analgesia in osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18:646–53.
- Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M, Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther*. 2003;25:1123–41.
- Lee EY, Lee EB, Park BJ, Lee CK, Yoo B, Lim MK, et al. Tramadol 37.5-mg/acetaminophen 325-mg combination tablets added to regular therapy for rheumatoid arthritis pain: a 1-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2006;28:2052–60.
- Chang J-K, Yu C-T, Lee M-Y, Yeo K, Chang IC, Tsou H-K, et al. Tramadol/acetaminophen combination as add-on therapy in the treatment of patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2013;32:341–7.
- Müller FO, Odendaal CL, Müller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittel-Forschung*. 1998;48:675–9.
- Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15:205–10.
- Altun D, Cinar O, Ozker E, Turkoz A. The effect of tramadol plus paracetamol on consumption of morphine after coronary artery bypass grafting. *J Clin Anesth*. 2017;36:189–93.
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*. 2003;114:537–45.
- Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. *Am J Orthop (Belle Mead, NJ)*. 2005;34:592–7.
- Chandanwale AS, Sundar S, Latchoumibady K, Biswas S, Gabhane M, Naik M, et al. Efficacy and safety profile of combination of tramadol-diclofenac versus tramadol-paracetamol in patients with acute musculoskeletal conditions, postoperative pain, and acute flare of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A Phase III, 5-day open-label study. *J Pain Res*. 2014;7: 455–63.
- Fujii T, Takana K, Orita S, Inoue G, Ochiai N, Kuniyoshi K, et al. Progressive change in joint degeneration in patients with knee or hip osteoarthritis treated with fentanyl in a randomized trial. *Yonsei Med J*. 2014;55:1379–85.
- Ko SH, Kwon HS, Yu JM, Baik SH, Park IB, Lee JH, 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;27:1033–40.

33. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N, Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:2454–63.
34. Schiphorst Preuper HR, Geertzen JHB, van Wijhe M, Boonstra AM, Molmans BHW, Dijkstra PU, et al. Do analgesics improve functioning in patients with chronic low back pain? An explorative triple-blinded RCT. *Eur Spine J.* 2014;23:800–6.
35. Tornero-Tornero C, Galván J, García I, Boyer M, Orduña Valls J. Paxiflas®: nueva combinación bucodispersable de tramadol/paracetamol para el tratamiento del dolor moderado a intenso. *Rev Soc Esp Dolor.* 2017;24:59–67.
36. Mullican WS, Lacy JR, TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther.* 2001;23:1429–45.
37. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in tramadol: pharmacology metabolism, and misuse. *Anesth Analg.* 2017;124:44–51.
38. Emkey R, Rosenthal N, Wu S-C, Jordan D, Kamin M, CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* 2004;31:150–6.
39. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:147–61.
40. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Reporting rate of adverse drug reactions to the French pharmacovigilance system with three step 2 analgesic drugs: dextropropoxyphene, tramadol and codeine (in combination with paracetamol). *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:422–6.
41. Yoshizawa K, Kawai K, Fujie M, Suzuki J, Ogawa Y, Yajima T, et al. Overall safety profile and effectiveness of tramadol hydrochloride/acetaminophen in patients with chronic noncancer pain in Japanese real-world practice. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:2119–29.
42. Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clin Toxicol (Phila).* 2015;53:545–50.
43. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician.* 2015;18:395–400.
44. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol.* 2000;21:370–4.
45. Beyaz SG, Sonbahar T, Bayar F, Erdem AF. Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Anesth Essays Res.* 2016;10:376–8.
46. Pinson GM, Beall JW, Kyle JA. A review of warfarin dosing with concurrent acetaminophen therapy. *J Pharm Pract.* 2013;26:518–21.
47. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol.* 2006;73:90–9.
48. Khan NA, Sullivan MA, Vitale MG, Tresgallo ME, Saroyan JM. Undetected Ultracet dependence in an adolescent with non-malignant back pain. *J Opioid Manag.* 2013;9:225–30.
49. Kallen B, Reis M. Use of tramadol in early pregnancy and congenital malformation risk. *Reprod Toxicol.* 2015;58:246–51.
50. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21:163–7.
51. Hartenstein S, Proquitt H, Bauer S, Bamberg C, Roehr CC. Neonatal abstinence syndrome (NAS) after intrauterine exposure to tramadol. *J Perinat Med.* 2010;38:695–6.
52. Hewitt DJ, Todd KH, Xiang J, Jordan DM, Rosenthal NR, CAPSS-216 Study Investigators. Tramadol/acetaminophen or hydrocodone/acetaminophen for the treatment of ankle sprain: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2007;49:468–72.
53. Kalantar SS, Abbasi M, Faghihi-Kashani S, Majedi H, Ahmadi M, Agah E, et al. Paracetamol 325 mg/tramadol 37.5 mg effect on pain during needle electromyography: a double-blind crossover clinical trial. *Acta Neurol Belg.* 2016;116:599–604.
54. Lasko B, Levitt RJ, Rainsford KD, Bouchard S, Rozova A, Robertson S. Extended-release tramadol/paracetamol in moderate-to-severe pain: a randomized, placebo-controlled study in patients with acute low back pain. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:847–57.
55. Outhoff K, Dippenaar JM, Nell M, Royds M, Greeff OBW. A randomised clinical trial comparing the analgesic and anxiolytic efficacy and tolerability of Stilpane® and Tramacet® after third molar extraction: clinical trial. *South Afr J Anaesth Analg.* 2015;21:22–7.
56. Park Y-B, Ha C-W, Cho S-D, Lee M-C, Lee J-H, Seo S-S, et al. A randomized study to compare the efficacy and safety of extended-release and immediate-release tramadol HCl/acetaminophen in patients with acute pain following total knee replacement. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:75–84.
57. Perrot S, Krause D, Crozes P, Naim C, GRTF-ZAL-1 Study Group. 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;28:1592–606.
58. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu S-C, Jordan D, Kamin M, CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:374–80.
59. Silberstein SD, Freitag FG, Rozen TD, Kudrow DB, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. Tramadol/acetaminophen for the treatment of acute migraine pain: findings of a randomized, placebo-controlled trial. *Headache.* 2005;45:1317–27.
60. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, Rosenthal N, CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther.* 2002;24:282–97.
61. Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N, et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg.* 2004;187:521–7.
62. Kataoka T, Kiyota N, Shimada T, Funakoshi Y, Chayahara N, Toyoda M, et al. Randomized trial of standard pain control with or without gabapentin for pain related to radiation-induced mucositis in head and neck cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43:677–84.
63. Polanco-Garcia M, Garcia-Lopez J, Fabregas N, Meissner W, Puig MM, PAIN-OUT-Spain Consortium. Postoperative pain management in Spanish hospitals. A cohort study using the PAIN-OUT registry. *J Pain.* 2017;18:1237–52.
64. Calvo-Perxas L, Vilalta-Franch J, Turro-Garriga O, Lopez-Pousa S, Garre-Olmo J. Gender differences in depression and pain: a two year follow-up study of the Survey of Health Ageing and Retirement in Europe. *J Affect Disord.* 2016;193:157–64.