

# *Comparación de la Eficacia Analgésica de Codeína más paracetamol vs Tramadol en el Tratamiento del Dolor por Cáncer*

R. F. Rodríguez<sup>1</sup>, Luis E. Bravo<sup>2</sup>, A. M. Ángel<sup>3</sup>, M. F. Rodríguez<sup>3</sup>, M. E. León<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Universidad Libre Seccional Cali Docente Escuela de Medicina

Coordinador de la Clínica para Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos ISS

<sup>2</sup> Universidad del Valle

Docente Escuela de Medicina Universidad del Valle

<sup>3</sup> Universidad Libre Seccional Cali

<sup>4</sup> Universidad del Valle Docente Escuela de Odontología

Recibido: 28/01/2008 Aceptado: 18/02/2008

Rodríguez R. F., Bravo Luis E., Ángel A. M., Rodríguez M. F., León M. E.

*Cotnparison of the Analgesic Effectiveness of codeine plus paracetamol vs Tramadol in the Treatment of Cáncer Pain*

## SUMMARY

Pain is the principal symptom in 70% of patients with severe cáncer. Analgesics therapy with a proper management controls pain in 80-90% of patients.

### *Objective*

Compare the analgesic efficacy and tolerability of codeine plus acetaminophen (CA) and tramadol clorhydrate (T) in the relief of cáncer pain.

### *Method*

A double blind, randomize controlled clinical trial was perform in patients with modérate to severe pain intensity. Randomly patients were assigned in a group for receiving codeine plus acetaminophen and in other group for receiving tramadol chlorhydrate for a three weeks period. Pain intensity was measure using a numeric scale from zero to ten in which modérate pain goes from 5-7, and severe pain go-es from 8-10. Analgesic treatment was considered to be ef-fective when pain disappear or become mild, 1-4 in the numeric scale.

### *Results*

One hundred fifteen patients participated, 59 receive CA and 56 T. In the group of patients that receive CA, 58% achieved pain relief with the initial dose of 150 mg/d and 8% responded to the double dose; 34% didn't experience pain relief. In the group patients treated with T pain relief occurred in 62% of patients with the initial dose of 200mg/d and 11% with the double dose; 27% didn't experienced pain relief. Dif-ferences between both groups were not significant in the analgesic efficacy. The tramadol group experienced in a significant way a higher incidence of adverse events of mild intensity: nausea (p: 0.05, RR: 0.62; IC95%: 0.38-1.01), dizziness (p: 0.04; RR: 0.58; IC95%: 0.33-1.01) and lost of appetite (p: 0.001; RR: 0.08; IC95%: 0.01-0.59).

### *Conclusion*

Efficacy of C and T during a treatment of 23 days was similar, no statistical differences were found. There were no dif-ferences in the analgesic effectiveness between CA and T in the management of cáncer pain. With the use of T a higher incidence of adverse events of mild intensity were reported.

Key words: Codeine, Tramadol, Cáncer Pain, Opioid.

## RESUMEN

El dolor es el síntoma más importante en 70% de pacientes que padecen cáncer avanzado. La terapia con analgésicos utilizada en forma adecuada, controla

el dolor en 80-90% de los pacientes.

### *Objetivos*

Comparar la eficacia analgésica y seguridad de la codeína más acetaminofén (CA) y Clorhidrato de Tramadol (T) en el alivio del dolor por cáncer.

### *Método*

Se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego, en pacientes con dolor por cáncer de intensidad moderada o severa. En forma aleatoria se asignó un grupo de pacientes para ser tratados con la combinación de Codeína más paracetamol, mientras que el otro grupo recibió Clorhidrato de Tramadol por un periodo de tres semanas. La intensidad del dolor fue medida con una escala numérica de cero a diez, considerándose como dolor de intensidad moderada el marcado en la escala entre 5-7 y de intensidad severa de 8-10. El tratamiento analgésico se consideró eficaz cuando el dolor desapareció o disminuyó a una intensidad leve, comprendida entre 1-4.

### *Resultados*

Se incluyeron 115 pacientes: 59 recibieron CA y 56 recibieron T. En el grupo de pacientes que recibió CA 58% aliviaron con una dosis inicial de codeína de 150 mg/día y 8% con la dosis doblada; 34% no aliviaron. En el grupo de pacientes tratado con T el dolor alivió en 62% de los pacientes con la dosis inicial de 200mg/día y 11% con la dosis doblada, mientras que 27% no experimentó alivio. Las diferencias entre los dos grupos no fueron significativas en cuanto a su eficacia analgésica. El grupo que recibió Tramadol presentó en forma significativa, mayor incidencia de efectos colaterales de intensidad leve: náusea (p: 0.05, RR: 0.62; IC95%: 0.38-1.01), mareo (p: 0.04; RR: 0.58; IC95%: 0.33-1.01) y pérdida de apetito (p: 0.001; RR: 0.08; IC95%: 0.01-0.59).

### *Conclusión*

No existen diferencias en cuanto a la eficacia analgésica de CA y T en el tratamiento del dolor por cáncer. Con el uso de T se presentó una mayor incidencia de efectos colaterales de intensidad leve.

Palabras clave: Codeína, Tramadol, Dolor, Cáncer, Opioides.

## **INTRODUCCION**

El dolor es comúnmente experimentado por los pacientes con cáncer y generalmente incrementa con el progreso de la enfermedad. Ocurre en aproximadamente un cuarto de los pacientes con diagnóstico reciente de malignidad, y en un tercio de los pacientes que reciben tratamiento; la prevalencia del dolor en pacientes con cáncer está entre 70-80% (1-4). El dolor por cáncer afecta la calidad de vida del paciente y de la familia. El tratamiento adecuado es posible utilizando un régimen analgésico que debe ser efectivo y bien tolerado. La terapia farmacológica incluye analgésicos opioides y no opioides.

El efecto analgésico de la codeína es mediado a través de la inhibición de receptores opioides, realizado por su principal metabolito: la morfina (5,6). El efecto analgésico de la codeína puede ser incrementado sinérgicamente por la adición de analgésicos con un modo de acción diferente como el paracetamol (7); dentro de los mecanismos de acción del paracetamol, se pueden mencionar la inhibición de los receptores NMDA, de la liberación de sustancia P mediada por la síntesis de óxido nítrico, y de prostaglandina E2 en el SNC (8). El tramadol es un analgésico opioide sintético formado por dos enantiómeros que poseen un mecanismo de acción diferente y complementario: se une en forma débil a los receptores mu de opioides e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina en las vías de dolor del SNC (9).

El objetivo de esta investigación es evaluar y comparar la eficacia analgésica y seguridad de codeína más paracetamol y tramadol en pacientes con dolor por cáncer, con administración de dosis múltiples en un estudio comparativo doble ciego.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, con asignación aleatoria de pacientes y seguimiento de tres semanas, conducido por la Universidad Libre Seccional Cali, en la Clínica del Instituto del Seguro Social de Cali. El estudio siguió un protocolo aprobado por el comité de ética de la Universidad, se obtuvo permiso de la entidad de salud y se solicitó a los participantes la firma de un consentimiento informado.

Se incluyeron 115 pacientes que requerían tratamiento analgésico debido al dolor persistente de intensidad moderada (5-7/10) a severa (8-10/10) asociado al cáncer. La intensidad del dolor se midió con una escala numérica de 0 a 10 puntos; en la que 0 indicaba ausencia de dolor y 10 el peor dolor posible.

Se excluyeron los pacientes con antecedentes de drogadicción y/o alcoholismo; los que habían recibido uno de los analgésicos estudiados durante cinco o más días seguidos en las últimas tres semanas; los que recibían radio o quimioterapia; los que se encontraban programados para ser sometidos a intervención quirúrgica durante el periodo de estudio. Se excluyeron también los que presentaban simultáneamente dolor de etiología no neoplásica de mayor intensidad que la secundaria al cáncer; las mujeres en estado de embarazo; los pacientes con conocimiento de sufrir alergias o contraindicaciones para recibir codeína, tramadol o paracetamol, los que padecían falla renal (creatinina >2 mg/dl.), hepática, bilirrubina > 2 mg y karnofsky < 50/100.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria, para recibir 150 mg de codeína más 2500 mg de paracetamol o 200 mg de tramadol; a cada paciente se entregó un contenedor que poseía el número adecuado de tabletas para los primeros dos días de tratamiento; después de un control médico y de confirmar que habían consumido los medicamentos, se entregó un segundo contenedor para completar el tratamiento de tres semanas. Los medicamentos fueron entregados gratuitamente y se dio instrucciones para retornar cualquier medicamento no utilizado y para comunicar la presencia de efectos indeseables o la falta de efecto analgésico.

Durante el periodo de observación no se permitió la administración de analgésicos diferentes a los del estudio. Ningún paciente recibió analgésicos durante las ocho horas previas al inicio del protocolo. Todos los pacientes recibieron 5 mg de bisacodilo a la hora de acostarse para prevenir el estreñimiento.

Los pacientes fueron evaluados por el médico antes de ingresar al estudio, 1, y 2 días después de iniciar el tratamiento, y posteriormente cada semana hasta completar tres semanas.

Además de los controles semanales obligatorios, los pacientes podían asistir a consulta cualquier día de la semana si así lo querían. Poseían también un número telefónico para comunicarse con el equipo médico a cualquier hora del día.

### **Determinación de la eficacia**

Se determinó que el tratamiento era eficaz cuando la intensidad del dolor era calificada por el paciente como 0/10 (ausencia de dolor) o 1-4/10 (dolor leve).

El alivio del dolor se calificó con una escala verbal de 4 puntos (0=ningun alivio; 1=poco alivio; 2=alivio moderado; 3=alivio completo). Diferencias farmacológicas individuales en el metabolismo de codeína no fueron exploradas.

Si después del primer día de tratamiento la intensidad el dolor era igual o mayor a 5/10 (fracaso terapéutico), la dosis del medicamento era doblada.

### **Determinación de la Seguridad**

Los pacientes fueron instruidos para anotar todos los efectos secundarios que iniciaron o empeoraron después de iniciar el consumo de analgésicos. La severidad de los efectos secundarios fue auto reportada en un diario que se entregó al ingresar al protocolo, con una escala de 4 puntos (0=ausente; 1=leve; 2=mo-derada; y 3=severa). Los efectos secundarios fueron documentados diariamente. La analgesia y la presencia de efectos colaterales se evaluaron de acuerdo a las diferentes variables demográficas y al grado de funcionalidad evaluado con la escala de Karnofsky.

Se propuso retirar del estudio a los pacientes que presentaran efectos colaterales graves, violación significativa del protocolo; iniciación de radioterapia, quimioterapia, o tratamiento quirúrgico.

### **Análisis Estadístico**

El estudio se diseñó con un poder de 80% y un nivel de significancia de 5%. Las variables categóricas, la pre-valencia de los efectos secundarios y la proporción de pacientes que experimentaron alivio del dolor fueron comparados entre los dos grupos usando la prueba Chi-cuadrado. Las variables numéricas son presentadas con promedio  $\pm$  desviación estándar con un intervalo de confianza del 95%; la comparación de estas variables se realizó por la prueba t de student. El análisis estadístico fue realizado usando Stata versión 8.0.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 115 pacientes; 59 recibieron CA y 56 T. La Tabla I presenta las características clínicas y demográficas en condiciones basales, sin que se observen diferencias significativas.

Los principales diagnósticos fueron cáncer gástrico (15%), de mama (19%), próstata y pulmón (9%) Los síntomas más asociados al dolor son debilidad, insomnio y pérdida del apetito.

La intensidad de dolor en la primera cita fue moderada (5-7/10) en 86% y severa (8-10/10) en 14%; en cuanto a la etiología, 48% correspondió a dolor visceral, 36% a somático y 13% a neuropático; los demás poseían dolor mixto.

**Tabla I.** Características clínicas y socio demográficas.

<b>Características</b>	<b>Codeína (n = 59)</b>	<b>Tramadol (n = 56)</b>
Edad (Promedio ± DE)	61.5 ± 12.0	57.1 ± 14.3
<b>Género (%)</b>		
Femenino	54.2	62.5
<b>Intensidad del dolor</b>		
Promedio ± DE	7.2 ± 1.3	7.5 ± 1.6
Moderada (%): 5 - 7/10	61	54
Severa (%): 8 - 10/10	39	46
<b>Tiempo de evolución en días</b>		
Promedio ± DE	102.6 – 144.9	117.3 – 203.2
<b>Tipo del dolor (%)</b>		
Somático	33.9	35.7
Visceral	52.5	48.2
Mixto	5.1	8.5
Neuropático	3.6	12.5
<b>Síntomas Asociados(%)</b>		
Náusea	40.7	39.3
Vómito	23.7	16.1
Estreñimiento	44.1	42.9
Anorexia	69.5	73.2
Debilidad	89.9	76.8
Boca seca	66.1	64.3

### Eficacia

Los resultados que muestran la eficacia analgésica en los dos grupos evaluados se presenta en la Tabla II. En general, 66% de los pacientes que recibieron CA y 73% de los tratados con T experimentó alivio del dolor; de los pacientes con dolor de intensidad moderada alivió 83% de los tratados con T y 75% de los tratados con CA; de los que presentaban dolor severo 62% aliviaron con T y 52% con CA. Al analizar el alivio de acuerdo a la etiología del dolor, se encontró que mejoró 65% de los tratados T y 85% de los tratados con CA cuando presentaban dolor somático; el dolor visceral alivió en 81% de los que recibieron T y en 58% tratados con CA; en relación a los que padecían dolor con componente neuropático, mejoró 67% en el grupo T y 50% del grupo CA.

Las diferencias en el alivio del dolor no fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos.

### Seguridad

La tabla II presenta los efectos adversos más frecuentemente observados. Los pacientes que recibieron una dosis de 200 mg/día de Tramadol presentaron más náusea (p:0.05; IC 95%:0.38-1.01), mareo (p:0.04; IC 95%:0.33-1.01), disminución del apetito (p:0.001; IC 95%: 0.01-0.59) y debilidad (p=0.005), al compararlos con los que recibieron 150 mg/día de codeína. El estreñimiento fue el único efecto colateral que se presentó con mayor incidencia en el grupo tratado con CA, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.

**Tabla II.** Eficacia Analgésica y efectos adversos.

	Codeína 59 (%)	Tramadol 56 (%)	CHI2	p	RR (IC 95%)
<b>Alivio del Dolor</b>					
Dosis Inicial	58	62	0.28	0.6	
Dosis doblada	8	11	0.17	0.7	
Total	66	73	0.69	0.4	
<b>Efectos adversos</b>					
Náusea	29	46	3.8	0.05	0.62 (0.38-1.01)
Vómito	24	36	1.98	0.15	0.66 (0.37-1.18)
Mareo	24	41	3.95	0.04	0.58 (0.33-1.01)
Pérdida de apetito	2	21	11.15	0.001	0.08 (0.01-0.59)
Boca seca	15	21	0.733	0.392	0.71 (0.33-1.56)
Estreñimiento	36	25	1.522	0.217	1.42 (0.81-2.51)
Debilidad	0.0	12.5	7.853	0.005	0.005-0.005 Fisher Test

## DISCUSIÓN

Uno de los propósitos del cuidado paliativo es mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir la intensidad de los síntomas que presentan. Este estudio mostró que la efectividad analgésica de la codeína y tramadol para el tratamiento de dolor por cáncer es similar, sin presentar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo las diferencias se observan con los efectos adversos de estos medicamentos presentándose diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos con los síntomas náusea, mareo, pérdida de apetito y debilidad; por fortuna la intensidad de estos efectos fue leve. Los efectos adversos asociados a la codeína y el tramadol son típicos de los analgésicos que actúan a nivel central, siendo más comunes la náusea, vómito y el mareo (10-13).

En este estudio los pacientes recibieron una dosis inicial de 200 mg/día de tramadol sin titulación; Ruoff (14) encontró que si se inicia con una dosis baja de tramadol para ser titulado, este medicamento es tolerado en forma adecuada; la titulación del medicamento debe realizarse principalmente en pacientes que tienen antecedentes de intolerancia a opioides, ancianos y pacientes debilitados.

En un estudio previo realizado por Rauck y col, muchos pacientes encontraron alivio de dolor con 200 mg/día de tramadol, pero otros requirieron dosis de 400 mg/día. En este estudio 19% de los pacientes a quienes se les administró tramadol discontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos, 12% debido a síntomas gastrointestinales (15).

Mullican comparó la eficacia analgésica de tramadol/paracetamol 37.5/325 mg y codeína/paracetamol 30/300 mg en el tratamiento de dolor lumbar crónico no maligno y osteoartritis y encontró que las dos combinaciones de medicamentos eran igual de efectivas (16). De la misma forma, Rodríguez y col compararon la eficacia analgésica de codeína/paracetamol e hidrocodona/paracetamol en alivio del dolor por cáncer sin encontrar diferencias significativas entre ellos; si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos entre ambos grupos, los más frecuentes fueron; estreñimiento, mareo, vómito y sequedad en la boca (17). Los mismos autores compararon la eficacia y seguridad de hidrocodona/paracetamol versus tramadol para el tratamiento del dolor por cáncer, sin que se encontraran diferencias significativas en la eficacia de estas sustancias; sin embargo, la incidencia de efectos adversos leves como náusea, vómito, mareo, pérdida del apetito y debilidad fue significativamente mayor en el grupo que recibió tramadol (18).

Considerando los hallazgos de este estudio y los encontrados por otros autores se puede afirmar que a la hora de seleccionar el medicamento a utilizar, el profesional debe considerar los antecedentes clínicos sobre eficacia y efectos adversos a otros opioides a los que el paciente se haya expuesto previamente; Los efectos indeseables de los opioides son más frecuentes si se inicia el tratamiento con dosis plenas y pueden disminuirse si se inicia con dosis bajas que se incrementen paulatinamente de acuerdo a la necesidad. Considerando la igualdad en la eficacia de algunos opioides, además de la disponibilidad regional del medicamento, el costo del producto juega un papel importante, principalmente en países pobres.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio fue apoyado por la Universidad Libre Seccional Cali. Los medicamentos fueron entregados de forma gratuita por parte de Grunenthal y Sanofi Synthelabo.

## CORRESPONDENCIA

Rene Rodríguez

Calle 44 norte No. 3H20 Cali - Colombia

Financiación:

Beca Universidad Libre Seccional Cali

Los medicamentos fueron entregados sin costo por Laboratorio Grunenthal y Sanofi Synthelabo Conflictos de interes:

El investigador principal declara que tanto él como los co-autores no tienen vinculo laboral con ninguno de los laboratorios farmacéuticos que colaboraron con la administración de los medicamentos, que no se recibió salario alguno para la realización del trabajo, y que los datos presentados son el resultado fiel de los obtenidos después de analizar las bases de datos existentes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cherny N. The management of cancer pain. *Cancer J Clin* 2000; 50: 70-116.
2. Hearn J, Higginson IJ. Cancer pain epidemiology: a systematic review. In: Bruera ED, Portenoy RK, editors. *Cancer pain, assessment and management*. Cambridge: Cambridge University Press, 2003.
3. Abraham JL. Promoting symptom control in palliative care. *Semin Oncol Nurs* 1998; 14 (2): 95-109.
4. Mercadante S, Fulfaro F. World Health Organization guidelines for cancer pain: a reappraisal. *Ann Oncol* 2005; 16: 132-5.
5. Rodríguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incident of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: A double blind comparative trial. *Journal of Palliative Medicine* 2007; 10 (1): 56-60.
6. McNicol E, Strassels S, Goudas L, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined with opioids, for cancer pain: a systematic review. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1975-92.
7. Brooks D, Gamble W, Ahmedzai S. A regional survey of opioid use by patients receiving specialist palliative care. *Palliat Med* 1995; 3: 229-38.
8. Bjorkmann R, Hallman KM, Hedner J, et al. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259-64.
9. Rodríguez RF. Tratamiento farmacológico del dolor en pacientes con cáncer. In: Rodríguez RF. *Medicina del dolor y cuidados paliativos*. Edit. Universidad Libre de Cali. 1998; pp 173-182.
10. Rauck RL, Ruoff GE, McMillen JL. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res* 1994; 55: 1417-31.
11. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Karnin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic pain. *J Rheumatol* 2000; 6: 250-257.
12. Teophilus J, María G, Rosa B et al. Extended release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Current medical research and opinions*. 2006; 22: 1391-1401.
13. Babul N, Noveck R, Chipman H, et al. Efficacy and safety of extended-release once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12 week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 59-71.
14. Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy*. 1999; 24: 115-23.
15. Rauck RL, Ruoff GE, McMillen JL. Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long term pain management in elderly patients. *Curr Ther Res* 1994; 55: 1417-31.
16. Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther*. 2001; 23 (9): 1429-45.

17. Rodríguez RF, Castillo JM, Castillo MP, et al., Codei-ne/acetaminophen and hydrocodone/acetaminophen combination tablets for the management of chronic cáncer pain in adults: a 23-day, prospective, double-blind, randomized, parallel-group study. *Clin Ther.* 2007; 29 (4): 581-7.

18. Rodríguez, RF, Castillo, JM, Castillo, MP, et al. Hydrocodone/Acetaminophen and Tramadol Chlorhy-drate Combination Tablets for the Management of Chronic Cáncer Pain: A Double-blind Comparative Trial. *Clinical Journal of Pain.* 2008; 24 (1): 1-4.