
Estudio clínico para comparar la eficacia y la seguridad de una combinación de analgésicos, en dolor posoperatorio.

Clinical research to compare the effectiveness and security of a combination of analgesics in postoperative pain.

Ángel Auad Saab *
Felipe Jiménez Pinto *
Ángel Rodríguez Remache **
Ulises Arriaga Soriano **
Paola Alvarado Cornejo ***

RESUMEN

Preguntas de investigación: ¿Es la combinación de tramadol/diclofenaco eficaz para aliviar el dolor inflamatorio agudo posoperatorio? ¿Es la combinación bien tolerada? ¿Son equivalentes las dos escalas más usadas para la medición del dolor: escala Likert y la escala numérica (NRS)? **Diseño del estudio:** ensayo piloto, prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego, con tres grupos paralelos. **Modelo de dolor:** posoperatorio de cirugía ortopédica. **Población:** 30 pacientes del hospital "Luis Vernaza", Guayaquil, Ecuador. **Resultados:** la combinación fija en tabletas de diclofenaco / tramadol, muestra diferencias significativas en el alivio del dolor a las 3 y 6 horas. **Seguridad y tolerabilidad:** las frecuencias cardíaca, respiratoria y la saturación de oxígeno, no mostraron diferencias significativas a lo largo del período de observación. No hubo diferencias significativas en cuanto a seguridad y tolerabilidad entre tratamientos. No hubo eventos adversos serios o inesperados. **Intercambiabilidad de las escalas para evaluar el dolor:** el estudio demostró la equivalencia entre la escala categórica (Likert) y la escala numérica (NRS) para medir la evolución del dolor en función del tiempo. **Conclusión:** la adición de tramadol (un opioide débil) a diclofenaco (un AINE clásico), aporta analgesia rápida y homogénea en pacientes con dolor inflamatorio de intensidad moderada a severa.

Palabras clave: Analgésicos. Tramadol. Diclofenaco. Ensayos clínicos. Dolor posoperatorio.

SUMMARY

Research questions: Is the tramadol/diclofenac combination efficient to relieve postoperative sharp inflammatory pain? Is the combination tolerated? Are the two most common scales for pain measuring equivalent: Likert scale and Numerical Rating Scale (NRS)? **Study design:** A pilot rehearsal, prospective, randomized, controlled, double blind, with three parallel groups. **Type of pain:** postoperative of orthopedic surgery. **Population:** 30 patients in the "Luis Vernaza" hospital, Guayaquil-Ecuador. **Results:** fixed combination in diclofenac/tramadol pills, the patient shows a significant difference in pain relief in 3 and 6 hours. **Security and bearability:** heart and respiratory rate, and oxygen saturation did not show significant differences throughout the observation period. There were no significant differences concerning security and bearability among treatments. There were no serious adverse or unforeseen events. **Interchangeability of scales to rate the pain:** this study showed the equivalence between the categorical scale (Likert) and numerical scale (NRS) to measure the pain evolution depending on time. **Conclusion:** Tramadol addition (a soft opioid) diclofenac (a classic NSAID 'Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug') give a quick and homogeneous analgesia to patients with inflammatory pain of moderate to severe intensity.

Key words: Analgesics. Tramadol. Diclofenac. Clinical Rehearsals. Postoperative pain.

116 * Monitora, médico tratante, Unidad de Cuidados Intensivos, hospital "Luis Vernaza".
* Investigador Principal, médico tratante, departamento de traumatología, hospital "Luis Vernaza".
** Co-investigador, médico tratante, departamento de traumatología, hospital "Luis Vernaza".
** Co-investigador, médico asistencial, departamento de traumatología, hospital "Luis Vernaza".
*** Investigador Principal, médico tratante, departamento de traumatología, hospital "Luis Vernaza".

Introducción

En el proceso de selección de un analgésico se debe escoger el fármaco de acuerdo al tipo, mecanismo fisiopatológico y severidad del dolor. El dolor postoperatorio de cirugía ortopédica es generalmente de origen nociceptivo y de intensidad moderada a severa, por tanto requiere manejo con analgésicos AINEs y/o opioides¹ (Pasero 2007). El analgésico seleccionado debe ser seguro y bien tolerado. Lamentablemente, no existe el analgésico ideal, que sea óptimo para todo tipo de dolor, sus diferentes grados de severidad y exento de reacciones indeseables serias. La denominada “analgésia multimodal” o “analgésia balanceada” busca responder a esta necesidad, usando combinaciones racionalmente diseñadas². Usando combinaciones balanceadas se puede obtener un efecto analgésico aditivo o sinérgico, con menor tasa de efectos indeseables, especialmente cuando las dosis de los componentes son menores que las convencionales^{3,4}. Se diseñó y ejecutó un ensayo clínico piloto, para comparar la eficacia y la seguridad de la combinación fija de tabletas de tramadol/diclofenaco en dos niveles de concentración (25mg y 50mg) versus tabletas de diclofenaco (50mg) en pacientes con dolor moderado a severo en el postoperatorio de cirugía, en el servicio de Traumatología del hospital “Luis Vernaza” de la Junta de Beneficencia de Guayaquil, Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño

Estudio fase IIIb, intervencional, prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego, de una sola dosis, en 3 grupos paralelos, tabla 1. El registro del efecto analgésico tuvo una duración de 7 horas.

Tabla 1

Grupos de estudio y tratamientos asignados

Grupo A Dosis baja tramadol 25mg/ diclofenaco 25mg	Cada paciente recibirá una dosis única: 1 tableta que contiene tramadol 25mg diclofenaco 25mg + 1 tableta de placebo.
Grupo B Dosis alta tramadol 50mg/ diclofenaco 50mg	Cada paciente recibirá una dosis única: 2 tabletas de tramadol de 25mg y diclofenaco 25mg.
Grupo C Control diclofenaco 50mg	Cada paciente recibirá una dosis única: 1 tableta de diclofenaco de 50mg + una tableta de placebo.

Fuente: hospital “Luis Vernaza”. Guayaquil. Estudio clínico ECTRD-01B-2007.

Objetivos

- Evaluar comparativamente la eficacia analgésica y la rapidez de acción.
- Comparar la tolerabilidad y la seguridad.
- Evaluar la intercambiabilidad de las dos escalas más usadas para la evaluación del dolor: Escala numérica (NRS por su sigla en inglés) y Escala Categórica Verbal o Likert⁵⁻⁷.

Población

Hombres y mujeres, de 18 a 60 años de edad, en el período postquirúrgico de cirugía ortopédica, con dolor moderado a severo (≥ 40 mm en la Escala NRS), dentro de las siguientes 7 horas de cirugía y con un puntaje en la Escala de Aldrete⁸ de 9 a 10/10 (Aldrete 1995). Los pacientes que cumplieron estos requisitos y los criterios de inclusión fueron aleatorizados para recibir uno de los siguientes tratamientos:

Criterios de evaluación y métodos estadísticos.

Definición de la variable primaria: TOTPAR (alivio total del dolor por su sigla en inglés) a las 6-horas (alivio del dolor con la administración oral de una dosis única de la combinación, en dos niveles de concentración), versus diclofenaco 50mg.

Definición de la variable secundaria: TOTPAR 3-horas para identificar diferencias en el inicio de acción analgésica. La estadística descriptiva de la variable primaria TOTPAR incluyó: media, desviación estándar, mínimo, máximo, mediana y cuartiles para cada grupo de tratamiento (Max 1991).

La comparación global entre grupos se realizó con análisis de varianza, teniendo al tratamiento como factor.

La comparación entre cada uno de los grupos de tratamiento se analizó con una prueba post-hoc de Bonferroni.

La frecuencia de los eventos adversos fue analizada mediante la prueba chi cuadrado y prueba de Fisher, así como mediante los intervalos de confianza de 95% de las frecuencias.

La clasificación de la intensidad de los eventos adversos fue analizada de manera similar.

Seguridad y tolerabilidad

Durante el estudio se midió el impacto de los analgésicos usados sobre la frecuencia cardíaca y la respiración (saturación de oxígeno y frecuencia

respiratoria) y se registró la incidencia y las características de los eventos adversos^{10,11}.

Aspectos éticos y regulatorios

Este ensayo clínico se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki, las Buenas Prácticas Clínicas (GCP por su sigla en inglés) y los requisitos regulatorios del Ecuador, vigentes en la fecha del estudio (primer semestre de 2008). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital "Luis Vernaza".

Los pacientes participaron voluntariamente, fueron informados de las implicaciones de su participación y firmaron un consentimiento informado.

Análisis riesgo/beneficio del estudio propuesto

El beneficio de una combinación fija de analgésicos radica en que con menor dosis de ambos fármacos se podría lograr una mayor o igual eficacia, acompañada de una menor incidencia de eventos adversos.

Ambas sales; tramadol y diclofenaco, usadas por separado, son bien conocidas y con ambas se posee gran experiencia clínica que supera 30 años de uso, tanto en dolor agudo como en dolor crónico¹²⁻¹⁴.

El beneficio para los pacientes, derivado de la combinación fija propuesta, radicaría en un potente efecto analgésico de aparición rápida, con reducción del riesgo de sufrir efectos adversos serios. También, se reporta que con las combinaciones fijas mejora la adherencia al tratamiento¹⁵.

Resultados

Demografía

La muestra del estudio estuvo conformada por 30 pacientes, 10 en cada grupo de estudio. El rango de edad estuvo entre 18 y 60 años.

El rango de talla fue de 153cm y 178 cm.

El rango de peso se encuentra entre 48 y 95kg. El 57% (17) fueron hombres y el 43% (13) fueron mujeres.

El 80% eran de raza mestiza y el 20% de raza blanca.

Con un análisis ANOVA, con una confianza del 95%, se demostró que los grupos eran comparables.

La causa de la intervención quirúrgica aparece en la tabla 2.

Tabla 2

Diagnóstico que motivó la intervención quirúrgica

Indicación de la cirugía	Frecuencia
Meniscopatía	19
Fractura	4
Ruptura de ligamentos o tendones	2
Gonartrosis de rodilla	1
Escape líquido sinovial	1
Tumor óseo	1
Inestabilidad de la rodilla	1
Capsulitis adhesiva del pulgar	1
Total	30

Fuente: hospital "Luis Vernaza", Guayaquil. Estudio clínico ECTRD-01B-2007.

Eficacia y rapidez de acción

La adición de una dosis de tramadol a una dosis igual de diclofenaco permite que la respuesta analgésica sea más rápida, tabla 3 y más homogénea, figura 1. Así p.e. ninguno de los pacientes que recibió el tratamiento con la combinación analgésica (dos tabletas de tramadol/diclofenaco) requirió consumir medicamentos de rescate.

Tabla 3
Rapidez de acción

Tratamiento	Tiempo requerido para lograr una disminución del 20% en la intensidad del dolor
Diclofenaco/tramadol dosis fija combinada con 25mg de cada componente	4 horas
Diclofenaco/tramadol dosis fija combinada con 50mg de cada componente	0,75 horas (45 minutos)
Diclofenaco 50mg	2 horas

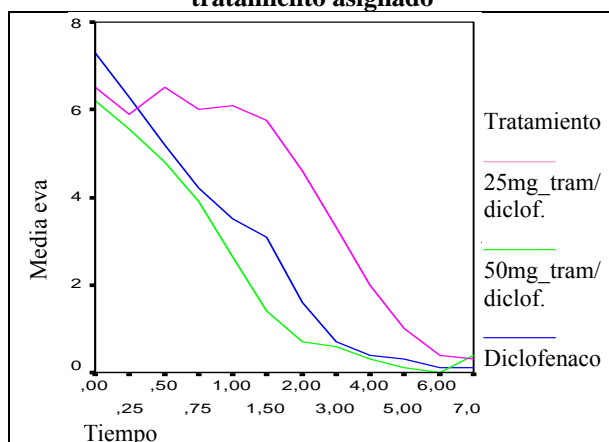
Fuente: hospital "Luis Vernaza", Guayaquil. Estudio clínico ECTRD-01B-2007.

Nota: estos datos reflejan el inicio de una acción analgésica que es clínicamente importante.

Dos tabletas de la combinación de tramadol/diclofenaco (50mg de cada componente en total) revelan mayor rapidez de acción y mayor eficacia analgésica que una sola tableta de la combinación.

Esta observación aplica para la percepción inicial de alivio del dolor severo y para una reducción del dolor del 50%. La dosis de medicamento que evidencia mejor alivio total del dolor (TOTPAR_3h y TOTPAR_6h) es la dosis de dos tabletas de la asociación tramadol/diclofenaco. Figura 1.

Figura 1
Evolución de la intensidad del dolor, según el tratamiento asignado



Eje vertical: promedio de la intensidad del dolor (NRS).

Eje horizontal: tiempo en horas.

Con los tres tratamientos la intensidad del dolor disminuye de manera importante, pero con el uso de dos tabletas de la combinación, el dolor disminuye de forma más rápida.

Fuente: hospital "Luis Vernaza", Guayaquil. Estudio clínico ECTRD-01B-2007.

Evaluación de la intensidad del dolor empleando la escala NRS

Para observar la evolución del dolor, se consideró la evolución temporal con la escala NRS, para cada uno de los tratamientos. Figura 1, y se aplicó un análisis de varianza (ANOVA) para observar si había o no diferencias significativas en la intensidad del dolor con respecto al tiempo. Con el fin de obtener los momentos en los cuales la intensidad del dolor mostraba diferencias significativas, se aplicó el test de Bonferroni. El ANOVA indicó que había diferencias significativas en la intensidad de dolor, entre tratamientos $p=0,0001$.

Duración de la acción analgésica

La combinación fija de tramadol/diclofenaco, muestra diferencias significativas en el TOTPAR a las 3 y a las 6 horas, siendo mayor la respuesta a las 4 horas.

Seguridad y tolerabilidad

La frecuencia cardíaca no muestra diferencias significativas en los diferentes tiempos de seguimiento, considerando como variable el tipo de tratamiento administrado. La frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno no evidencian diferencias significativas en la diversidad de tiempos de seguimiento atribuibles al tratamiento administrado.

No se registraron eventos adversos serios o inesperados, con ninguno de los tres tratamientos.

Intercambialidad de las escalas para evaluar el dolor

En el presente estudio se validó en español, el uso alterno y en el mismo paciente de la escala categórica (también llamada de adjetivos o tipo Likert) y de la escala numérica (NRS), para medir la evolución del dolor en función del tiempo (ver escalas al final en los apéndices). Para cada uno de los cuestionarios aplicados, se evidencia que no hay diferencias significativas entre los valores de SPID_{3h} vs. SPID_{6h}, lo que significa que no hay diferencias en los reportes de la intensidad de dolor usando cualquiera de las dos escalas. No identificamos estudios previos en español que hayan realizado este tipo de validación; un estudio realizado en Holanda con niños, comparó el uso de la escala Likert versus la Escala Visual Análoga⁷.

Discusión

Dos sustancias que actúan sobre diferentes mecanismos fisiopatológicos (receptores o sustratos biomoleculares) pueden generar sinergia medicamentosa o un efecto aditivo, que permiten mejorar la eficacia analgésica y/o reducir los efectos adversos^{2,16}. Como antecedente regulatorio se encuentran ya autorizadas algunas combinaciones fijas de AINEs y opioides, p.e. diclofenaco asociado a codeína se encuentra registrado en varios países de América Latina desde hace varios años (Combaren[®] de Novartis: un comprimido contiene codeína 50mg y diclofenaco 50mg). Otras combinaciones similares también registradas son: ketorolaco asociado con tramadol (Sinergix[®] de RIMSA está aprobado en México: una cápsula contiene tramadol 25mg y ketorolaco 10mg) e hidrocodona 7.5mg más ibuprofeno 200mg¹⁷. Para que una combinación de analgésicos sea racional debe satisfacer algunos de los siguientes requisitos:

Analgesia aditiva o sinérgica

Dos analgésicos pueden aumentar recíprocamente sus efectos de dos maneras: dando un efecto de aditividad, es decir el efecto final representa la suma de los dos efectos por separado, o pueden producir un efecto sinérgico donde el efecto final es superior a la suma de los efectos obtenidos por separado².

Un efecto sinérgico o aditivo usualmente se alcanza cuando los mecanismos de acción de los componentes son diferentes. En el presente ensayo se valoraron dos sustancias de amplio uso en América Latina y con diferentes mecanismos de acción: el diclofenaco que bloquea la acción de las prostaglandinas¹³ y el tramadol que es un opioide débil que simula la acción de sistemas analgésicos endógenos; inhibiendo la recaptación de monoaminas y reforzando el sistema endorfinico¹⁸⁻²². Para dilucidar si una combinación es aditiva o sinérgica se puede comparar la curva dosis/respuesta de los componentes por separado, versus la curva de la combinación o se pueden hacer isobologramas. Otra forma indirecta de saberlo es mediante estudios clínicos controlados¹⁶. La asociación tramadol/diclofenaco muestra en el isoblograma en ratas un fenómeno de aditividad²³⁻²⁵ que fue confirmada con el presente ensayo clínico.

Eficacia similar con dosis reducidas de los componentes

La racionalidad de las combinaciones de analgésicos puede basarse en una mejor relación riesgo/beneficio con mantenimiento o incremento de la efectividad analgésica y/o la reducción de los efectos colaterales². La combinación de una dosis baja de un opioide (p.e. tramadol 25mg) con una dosis baja de un AINE (p.e. diclofenaco 25mg), puede maximizar el efecto analgésico y minimizar las reacciones adversas (EMEA 2005). En el presente ensayo la tolerabilidad de la asociación diclofenaco/tramadol fue óptima; sin embargo, se debe tener presente que el tamaño de muestra fue pequeño (n=30).

Farmacocinética complementaria

El desarrollo de combinaciones de analgésicos debe cumplir criterios cinéticos lógicos y considerar las potenciales interacciones indeseables, como podrían ser interferencias metabólicas o efectos sobre la excreción renal. Para el caso de la asociación tramadol/diclofenaco y usando ratas para la prueba de batido de la cola, se demostró que el inicio y la duración de acción y el efecto máximo alcanzados fueron similares con la combinación de dosis bajas de cada componente comparativamente con tramadol sólo como sustancia pura²³⁻²⁵. En el presente ensayo se demostró que la adición de tramadol al diclofenaco, acelera la aparición del efecto analgésico, tabla 2 y figura 1. La farmacocinética

del tramadol y de su metabolito activo O-desmetiltramadol fue también evaluada en humanos en un modelo de dolor postcesárea, no se observaron cambios en la cinética del tramadol al combinarlo con diclofenaco²⁶.

Selección de la dosis

La dosis fija por tableta de 25mg de diclofenaco y 25mg de tramadol, se seleccionó con base en los siguientes criterios:

Evidencia experimental de la eficacia analgésica en animales

Se valoró el efecto analgésico de una dosis equiefectiva 1:1, administrada por vía oral (1 parte de tramadol HCL; 1 parte de diclofenaco), usando ratas para la prueba de contorsiones inducidas con fenilquinona. Se obtuvo un isoblograma que demuestra aditividad²³⁻²⁵.

Evidencia experimental en humanos. En un estudio cara a cara, doble ciego, cruzado, se compararon diclofenaco (87mg/día) y tramadol (164mg/día) en 60 pacientes con dolor por artrosis. Ambos productos redujeron la intensidad del dolor y los parámetros funcionales de manera similar. Más pacientes con tramadol notificaron efectos adversos menores. El único efecto adverso serio se presentó con diclofenaco²⁷.

Combinación de diclofenaco/tramadol en dolor postcesárea

La combinación proporcionó mejor analgesia que la obtenida con monoterapia de los componentes por separado. Estas fueron las conclusiones de un estudio doble-ciego, comparativo y aleatorio con la administración de dosis únicas.

Se administró una dosis de tramadol 100mg combinado con diclofenaco 75mg a un grupo de pacientes; a otro grupo se le administró solamente tramadol 100mg y a un tercer grupo sólo diclofenaco 75mg. Fueron en total 120 pacientes de cesárea electiva. Se registró la intensidad del dolor y el tiempo transcurrido hasta la administración de la primera dosis de rescate. El tiempo promedio para el primer rescate analgésico fue de 197 minutos en el grupo de tramadol/diclofenaco; 48 minutos en el grupo de tramadol/placebo; 113 minutos en el grupo de diclofenaco/placebo. La intensidad del dolor disminuyó marcadamente en todos los grupos y el efecto analgésico logrado fue significativo (análisis de varianza: $P < 0.00001$). Los efectos

colaterales fueron escasos y similares en todos los grupos²⁶.

El umbral del dolor (valorado en la incisión quirúrgica) aumentó de forma estadísticamente significativa solamente en el grupo que recibió tramadol más diclofenaco, demostrando el efecto antinociceptivo de la combinación. La farmacocinética del tramadol o de su metabolito O-desmetiltramadol no sufrió cambios por la combinación con diclofenaco. La combinación de tramadol y diclofenaco mostró mejor analgesia que la monoterapia.

La combinación analgésica mostró también un efecto preventivo tanto de la hiperalgesia primaria (periférica) y de la hiperalgesia secundaria (central)²⁶.

La combinación diclofenaco/tramadol en el manejo post-operatorio después de cirugía de columna

Este estudio buscaba determinar si la terapia con tramadol más diclofenaco mostraba beneficios en el alivio del dolor, en pacientes sometidos a discectomía lumbar microquirúrgica.

El estudio se hizo con 60 pacientes divididos aleatoriamente en dos grupos: el grupo A (n= 30) recibió a demanda, una terapia no estandarizada; con diversos analgésicos a diferentes dosis, seleccionados por los cirujanos. El grupo B (n= 30) recibió terapia estándar con dosis específicas de tramadol y diclofenaco a intervalos regulares durante las primeras 48 horas del post-operatorio.

A todos los pacientes se les aplicó un cuestionario estandarizado, registrando el dolor durante las primeras 72 horas del post-operatorio.

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

Los autores concluyeron que la administración de la combinación tramadol/diclofenaco, después de microdiscectomía lumbar, facilita una significativa reducción del dolor, sin complicaciones²⁸.

Conclusiones y recomendaciones

La combinación, en dosis fija, de diclofenaco 25mg más tramadol 25mg es efectiva y segura como analgésico, la pendiente del efecto analgésico es similar al medicamento de referencia (diclofenaco 50mg), pero el inicio de acción es más lento, figura 1. La combinación de diclofenaco 50mg más tramadol 50mg, ofrece alivio del dolor más rápido, más intenso y más homogéneo que el diclofenaco como tratamiento único, figura 1. La combinación no afectó la presión arterial, la saturación de oxígeno, ni la frecuencia respiratoria.

Con base en los hallazgos descritos, de eficacia, rapidez y duración de acción, el esquema posológico propuesto, con esta combinación en el manejo del dolor agudo con componente inflamatorio, es así:

- En dolor leve (≤ 4) una tableta de la combinación de diclofenaco 25mg / tramadol 25mg para uso 3 veces al día (cada 8 horas).
- Si la intensidad del dolor lo amerita (≥ 4), se puede aumentar a 1 tableta 4 veces al día (una tableta cada 6 horas).
- En dolor muy severo (≥ 7), se recomiendan 2 tabletas cada 6 horas. Máximo 8 tabletas al día.
- Este esquema tiene coherencia con las pautas emitidas recientemente por entes regulatorios²⁹ y por sociedades científicas³⁰ que recomiendan el uso de AINEs en dosis bajas y por períodos cortos. Para suplementar las dosis bajas de AINEs se recomienda el uso de analgésicos opioides (Antman 2007).

Con la dosis máxima propuesta (2 tabletas cada 6 horas), se llegaría a la dosis máxima recomendada de diclofenaco (200mg/día) y a la dosis diaria promedio de tramadol (200mg/día). Las concentraciones de la combinación fija de diclofenaco 25/tramadol 25mg, permiten un esquema posológico flexible para el manejo del dolor agudo de intensidad moderada-severa.

Seguridad y tolerabilidad

Si bien los estudios previos^{26,28,31} y el presente ensayo reflejan buena tolerabilidad de la combinación diclofenaco/tramadol y no alertan sobre problemas de seguridad, se recomienda un estudio sistemático de farmacovigilancia postmercado.

Empleo de escalas para evaluar el dolor. Para futuros estudios, en modelos de dolor agudo, será suficiente con la aplicación de una escala, cualquiera de ellas (NRS o Likert), pues sus resultados son intercambiables.

Concentraciones. Los datos existentes (previos y derivados del presente ensayo) avalan la utilidad de las dos concentraciones estudiadas. La concentración baja (diclofenaco 25mg / tramadol 25mg) será útil en dolor agudo inflamatorio de intensidad leve-moderada. La concentración alta (diclofenaco 50mg / tramadol 50mg) será útil en dolor agudo inflamatorio de intensidad moderada-severa.

Agradecimientos y declaración de conflictos de interés: este proyecto fue posible gracias a la colaboración de Tecnandina S.A. del Ecuador fabricante de los medicamentos evaluados y del profesor Enrique Granizo del Departamento de Farmacología de la Universidad Central del Ecuador. Los autores expresan ausencia de conflictos de interés e independencia económica de la industria farmacéutica patrocinante.

Referencias bibliográficas

1. Aldrete JA. The post-anesthesia recovery score revisited. *J Clin Anesth*; 7: 89-91. 1995.
2. Antman AM, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs, an update for clinicians. *Circulation*; 115: 1634-1642. 2007.
3. ASA. Monitoreo intraoperatorio estandarizado por ASA American Association of Anesthesiologist. <http://www.asahq.org/>. Ultimo acceso: 21 de Agosto de 2007.
4. Bandolier. Combination analgesics in acute pain. www.ebandolier.com December 2005.
5. Catalano MA. Worldwide safety experience with diclofenaco. *Am. J.Med.* (28); 80 (4B): 81-7. 1986.
6. Cepeda MS et al. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain?. *Pain* 105, 151–157, (2003).
7. Cepeda MS, et al. Tramadol for osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol*; 34:543 - 55, 2007.
8. Cossmann M, Kohnen C. General tolerability and adverse event profile of tramadol hydrochloride. *Rev. Contemp. Pharmacother*; 6 (10): 513-31, 1995.
9. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenaco. *Therapeutic insights and pitfalls. Clin Pharmacokinet*; 33 (3): 184-213, 1997.
10. Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk D. Opioids for chronic low-back pain. (3):CD004959. *Cochrane Database Syst Rev* 2007.
11. EMEA – Press Release: update and review of non-selective NSAID. 26 sept 2006 <http://www.emea.eu.int> acceso Abril 9, 2005.
12. Filippi R, Laun J, Jage J and Perneckzy A. Post operative pain therapy after lumbar disc surgery. *Acta Neurochir (Wien)*, 141: 613-618. 1999.
13. Gracely RH, Wolskee PJ. Semantic functional measurement of pain: integrating perception and language. *Pain* 15: 389-398. (1983).
14. Granizo E y Ruiz F. Racionalidad de las combinaciones de analgésicos. En: *Dolor 2004. Anuario de la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor. Bogotá, ACED. Pág. 61-70. 2004.*
15. Grond S. Treatment of cancer pain with diclofenaco and tramadol in accordance with WHO guidelines step II, an open prospective study between 1983 and 1992 [Expert report]. University of Cologne, Department of Anesthesiology (1998).
16. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*; 43 (13): 879-923. 2004
17. GRT-Patent: Tra/Dicl-Salz DE 36 23 193, Anmeldetag 10.07. 1986 .

18. Grunenthal Internal Report, FOPW242, 1985.
19. Grunenthal CSA. Tramadol/diclofenaco en combinación fija. Brochure del investigador, 2007.
20. Hartford CG, et al. Pharmacovigilance during the pre-approval phases: an evolving pharmaceutical industry model. *Drug Saf.* 29(8):657-73. 2006.
21. Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* Jul 19; 3:CD003726. 2006.
22. Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP; MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenaco in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenaco Arthritis Long-term (MEDAL) program: a randomized comparison. *Lancet.* Feb 10; 369(9560):465-73. 2007.
23. Laerhoven H. A comparison of Likert scale and visual analogue scales as response options in children's questionnaires *Acta Pediátrica;* 93 6: 830 – 835. 2004.
24. Mattia C, Coluzzi F. Paracetamol/Tramadol association: the easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med;* 99(4):369-390. 2008.
25. Max LB, Laska EM. Single-dose analgesic comparisons. In: Max MB, Portenoy RK, Laska EM, ed. *Advances in Pain Research and Therapy.* New York, Raven Press; 55-95. 1991.
26. Pasero C McCaffery M. Orthopaedic postoperative pain management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing,* Volume 22, Issue 3, Pages 160-174. 2007.
27. Psaty BM, Vandenbroucke JP. Opportunities for enhancing the FDA guidance on pharmacovigilance. *JAMA.* Aug 27; 300(8):952-4. 2008.
28. Pavelka K, Pelisková Z, Stehlíková H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clin Drug Invest.* 16: 421-429. 1998.
29. Palangio et al. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination codeine and acetaminophen for the treatment of chronic pain. *Clin Ther.* Jul; 22(7):879-92. 2000.
30. Schug S. El rol del tramadol en las nuevas estrategias de manejo del dolor musculoesquelético. *Therapeutics and Clinical Risk Management:* 3(5) 717–723. 2007.
31. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L. The quantification of pain: an analysis of words used to describe pain and analgesia in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 32: 143-148. 1982.
32. Tallarida RJ. Drug synergism: its detection and applications. *J Pharmacol Exp Ther;* 298 (3): 865-872. 2001.
33. Wilder-Smith CH, Hill L, Dyer RA, et al. Postoperative sensitization and pain after cesarean delivery and the effects of single intramuscular doses of tramadol and diclofenac alone and in combination. *Anesth Analg;* 97: 526-533. 2003.

Dr. Felipe Jiménez Pinto, Msc

Teléfonos: 593-04-2560300

Correo electrónico: fjimenez@jbgye.org.ec

Fecha de presentación: 18 de diciembre de 2008

Fecha de publicación: 02 de marzo de 2009

Traducido por: Estudiantes de la Carrera de Lengua Inglesa, Mención traducción, Facultad de Artes y Humanidades. Responsable: Estefanía Padilla V.

