



Tapentadol, una nueva opción terapéutica

Tapentadol a New Therapeutic Option

Mario Andrés Leotau Rodríguez*

Recibido: marzo 1 de 2011. Enviado para modificaciones: mayo 15 de 2011. Aceptado: mayo 21 de 2011.

RESUMEN

Introducción. La dolencia o disfunción periférica se asocia a un fenómeno sensorial que incluye síntomas tanto de pérdida de función como de generación de dolor. Los opioides proporcionan alivio en muchos estados de dolor; sin embargo, tienen una potencia y una eficacia reducidas sobre un dolor neuropático.

Objetivo. Presentar una revisión actualizada de la literatura sobre tapentadol, con el fin de que sirva, de manera práctica, como una guía.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane, PubMed y Embase; se obtuvieron 66 artículos, y de estos se seleccionaron los artículos con la información relevante sobre el tapentadol.

Resultados y conclusiones. La terapia de combinación mediante el uso de agonistas del receptor opioide μ , junto a inhibidores de la recaptación de noradrenalina, ha ido ganando adeptos durante los últimos años, como alternativa para tratar los diversos mecanismos que subyacen al dolor neuropático. No obstante, si bien los fármacos inhibidores de la recaptación de noradrenalina son bien tolerados, su eficacia analgésica a menudo no es satisfactoria, y, por su parte, los opioides suelen ofrecer problemas de tolerabilidad; recientemente se ha introducido en el mercado el tapentadol, que combina en una misma molécula acciones de

SUMMARY

Introduction: The peripheral dysfunction or illness is associated to the sensory phenomenon that includes both symptoms of loss of function as well as pain generation. Opioids provide relief from many pain settings; however they have reduced potency and efficacy for neuropathic pain.

Objective. Provide a current review of the literature about tapentadol that could be used as a guide.

Methodology. A literature search on the Cochrane, PubMed and Embase databases retrieved 66 papers, and from these, the papers with relevant information about tapentadol were selected.

Results and Conclusions. The therapeutic combination of the μ opioid receptor agonists with inhibitors of the norepinephrine reuptake have become more popular recently as an alternative to treat the mechanisms responsible for neuropathic pain. However, even though the inhibitors of the norepinephrine reuptake are well tolerated, their analgesic efficacy is usually unsatisfactory, and opioids usually have tolerability problems; the recent introduction of tapentadol, which combines in the same molecule both mechanisms of action can represent a novel, improved and efficient alternative for analgesia.

* Médico y cirujano, Universidad Industrial de Santander. Estudiante de maestría. Máster en estudio y tratamiento del dolor, Universidad Rey Juan Carlos-Universidad de Cantabria, España. Correspondencia: Carrera 24 No. 156-106 Centro Médico Carlos Ardila Lulle, torre B piso 9 módulo 61, Aliviar Clínica de Dolor y Cuidado Paliativo, Bucaramanga, Colombia. Correo electrónico: ma.leotau@alumnos.urjc.es, leotau@gmail.com.

ambos mecanismos de acción, lo cual supone una novedosa, mejorada y eficiente alternativa a la terapia analgésica.

Palabras clave: *Tramadol, dolor, receptores opioides, analgésicos opioides, neuralgia. (Fuente: DeCS, BIREME).*

INTRODUCCIÓN

Existen diversos agentes disponibles en el mercado farmacéutico, que son efectivos para el tratamiento del dolor neuropático y reducen la excitabilidad neuronal. Ejemplos de estos son la lignocaína, la pregabalina y la gabapentina, que se unen a canales de Na^+ (la primera) y de Ca^{2+} (las dos últimas), los cuales son dependientes de voltaje, y ocasionan, por tanto, una reducción en la propagación de potenciales de acción neuronales y en la liberación de neurotransmisores (1-3). No obstante, una propuesta alternativa para la restauración de la excitabilidad neuronal a niveles fisiológicos consiste en potenciar mecanismos inhibidores de las vías nociceptivas (4,5).

Como existen en diversas regiones dentro de un único paciente numerosos mecanismos que pueden subyacer al dolor neuropático, durante los últimos años se ha venido recomendando más de un agente para su tratamiento; a menudo se prescribe una terapia de combinación cuando había más de una respuesta analgésica parcial a un fármaco (6).

La combinación de agonistas del receptor opioide μ (MOR) con inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), o junto con agonistas del adrenorreceptor- α_2 , según se ha visto, produce analgesia después de la administración intratecal o sistémica en modelos de dolor nociceptivo y neuropático. El sinergismo antinociceptivo de los opioides-adrenérgicos espinales es mediado por la activación conjunta de MOR y adrenorreceptores- $\alpha_2\text{A}$ o $\alpha_2\text{C}$. Así mismo, la potencia analgésica de la administración sistémica de morfina se ha visto incrementada en ratones KO para el transportador de noradrenalina, y disminuida con la administración de yohimbina (bloqueante de adrenorreceptores- α_2) (6).

La activación del receptor MOR es una manera muy efectiva de inhibir el dolor agudo nociceptivo de carácter moderado-severo; sin embargo,

Key Words: *Tramadol, pain, receptors, opioid, opioid analgesics, neuralgia. (Source: MeSH, NLM).*

INTRODUCTION

There are several medications in the pharmaceutical arena that are effective for the treatment of neuropathic pain and which reduce neuronal excitability. Examples are lidocaine, pregabalin, gabapentin which blocks sodium channels (the first) and calcium channels (the last two), which are voltage dependent and therefore produce a reduction of the transmission of neuronal action potentials and the release of neurotransmitters (1-3). However, an alternative to restore neuronal excitability to physiological levels consists of stimulating the inhibitor mechanisms of the nociceptive pathways (4,5).

As in different regions within the same patient different mechanisms underlie neuropathic pain, in recent years more than one medication has been recommended for treatment, so commonly a combination therapy is prescribed when there is more than one partial analgesic response to medication (6).

The combination of μ opioid receptor agonists (MRA) with inhibitors of the norepinephrine reuptake (INR) or with α_2 adrenergic receptor agonists, has been observed to produce analgesia after their intrathecal or systemic administration in models of nociceptive and neuropathic pain. The antinociceptive synergism of the spinal opioids and adrenergics is produced by the joint activation of the MRA and the $\alpha_2\text{A}$ or $\alpha_2\text{C}$ adrenergic receptors. Likewise the analgesic potency of the systemic administration of morphine has been observed to increase in KO rats for the norepinephrine transporter, and decreased with the administration of yohimbine (an α_2 adrenergic receptor blocker) (6).

The activation of the MRA receptor is a very effective way to inhibit acute moderate to severe nociceptive pain; however their therapeutic efficacy of the MRA agonists is limited in somatic or inflammatory chronic pain condi-

la efectividad terapéutica de los agonistas MOR está limitada en condiciones de dolor crónico de etiología somática o inflamatoria. La potencia y la eficacia de la morfina administrada intratecalmente ha demostrado ser inferior, en modelos de ligadura de nervio espinal, a aquella administradas sobre ratas control, y su uso prolongado en pacientes puede conducir a tolerancia, y a que se necesite, por tanto, aumentar las dosis a lo largo del tiempo (7-9).

Los inhibidores de la recaptación de monoaminas (inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina tricíclicos y no tricíclicos) están entre las opciones de tratamiento de primera línea para el dolor crónico (2,10,11).

La serotonina (5-HT) es liberada desde las vías moduladoras que descienden del bulbo raquídeo a la médula espinal, y la inhibición de su recaptación conduce a un aumento de la activación de receptores 5-HT en neuronas espinales, lo que contribuye a la modulación del procesamiento nociceptivo espinal (12). Por su parte, la inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI) en las terminales axónicas de las vías descendentes de inhibición noradrenérgica aumenta la concentración extracelular de noradrenalina (NA) en la médula espinal, por lo cual produce también antinocicepción por activación de adrenorreceptores- α_2 , y ello puede resultar de particular interés bajo condiciones de dolor crónico neuropático. Generalmente, estos fármacos son bien tolerados; sin embargo, su eficacia analgésica a menudo no es satisfactoria (13,14).

Combinar ambos mecanismos de acción (agonismo por MOR y NRI) en una única molécula puede suponer, en consecuencia con lo citado, una eficiente estrategia en condiciones de dolor neuropático crónico. El tramadol se une a los receptores μ , δ y κ con poca afinidad, y, por tanto, es menos eficaz que otros agonistas opioides en el tratamiento de dolor intenso; no obstante, esto le permite presentar efectos secundarios poco acusados de tipo opioide, lo que no lo exime de causar posibles convulsiones, náuseas, vómitos, cefaleas y mareo (15). Por otra parte, es capaz de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, y de unirse a receptores α_2 -adrenérgicos, además de potenciar la liberación neuronal de serotonina

tions. The potency and efficacy of intrathecally administered morphine has been shown to be lesser in models of spinal nerve ligation, compared to that administered to control rats, and its prolonged use can lead to tolerance and to the need to increase doses over time (7-9).

The inhibitors of the reuptake of monoamines (inhibitors of the reuptake of serotonin, norepinephrine, tricyclic and non-tricyclic) are among the first-line treatment options for chronic pain (2,10,11).

Serotonin (5-HT) is released from the modulating pathways descending from the pons to the spinal cord, and the inhibition of its reuptake leads to an increase in the activation of the 5-HT receptors in spinal neurons, which helps to modulate the nociceptive spinal processing (12). Likewise, the inhibition of norepinephrine reuptake (INR) in the axonic endings of the inhibitory noradrenergic descending pathways, increases the extracellular concentration of norepinephrine (NE) in the spinal cord, which can also produce anti-nociception by the activation of the α_2 adrenergic receptors which can be of particular interest in chronic neuropathic pain. Generally, these medications are usually well tolerated even though their analgesic efficacy is often unsatisfactory (13,14).

Combining both action mechanisms (MRA and INR agonist behavior) in the same molecule could produce according to that stated before, to an efficient strategy to treat chronic neuropathic pain. Tramadol binds to the μ , σ and κ receptors with low affinity, and therefore is less effective than other opioid agonists to treat severe pain; however this characteristic produces side effects not common for opioids although seizures, nausea, vomiting headache and dizziness are still possible (15). On the other hand, it is capable of inhibiting serotonin and norepinephrine reuptake and can bind to α_2 adrenergic receptors as well as potentiating the neuronal release of serotonin (8,16,17). In the last two years tapentadol

(8,16,17); durante los últimos años salió al mercado el tapentadol, el cual es un medicamento con una acción analgésica que combina agonismo sobre el receptor opioide μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina (2,11,18,19).

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Cochrane, PubMed y Embase, sin límite de tiempo, con las palabras clave: tapentadol; receptores opiáceos; neuralgia; dolor nociceptivo. En la búsqueda inicial se encontraron 66 artículos donde se exponía la evidencia disponible sobre tapentadol. Se escogieron los artículos escritos en inglés y en español. Dentro de este grupo de artículos se analizaron y resumieron los ensayos clínicos sobre el uso de este nuevo medicamento; además, se incluyeron artículos de revisión que presentaron información relevante, con el fin de brindar una visión clara sobre el mencionado nuevo medicamento.

RESULTADOS

El tapentadol, 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl) phenol es un analgésico de acción central que solo combina las propiedades agonistas por el receptor opioide μ y la inhibición de la recaptación de noradrenalina en una molécula (4,17,20,21) (igualmente, se ha observado una débil acción inhibitoria de la recaptación de serotonina en estudios in vitro, que, sin embargo, no contribuye a los efectos analgésicos) (22). Por otra parte, estudios farmacológicos han demostrado que los dos mecanismos de acción contribuyen a los efectos analgésicos del tapentadol (23).

El componente NRI puede producir un efecto opioide moderado, suficiente para generar una poderosa analgesia y reducir, además, los efectos adversos inducidos por los opioides (24,25). El efecto de antihiperalgnesia producido por una dosis alta de tapentadol administrado por vía intravenosa en un modelo de ratas con ligadura de nervio espinal es claramente inhibido por yohimbina o atipamezol (bloqueantes α_2 -adrenérgicos), mientras que la naloxona (bloqueante MOR) produce solo una pequeña inhibición (14). Por otro lado, la desaparición de las acciones del tapentadol mediante el uso de naloxona o atipamezol suministrados espinalmente indica que este agente

which is an analgesic medication that combines μ receptor agonist behavior and inhibits norepinephrine reuptake has been available (2,11,18,19).

METHODS

A literature search on Cochrane, PubMed and Embase databases without time constraints with the keywords: tapentadol, opioid receptors, neuralgia and nociceptive pain. In the initial search 66 papers were found containing information about tapentadol. Both English and Spanish language papers were selected. Among these, clinical trials about the use of these new medication were analyzed and summarized; as well as review articles with relevant information to have a clearer vision of this new medication.

RESULTS

The Tapentadol, 3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methylpropyl) phenol is a central action analgesic that combines in one molecule a weak μ opioid receptor agonist behavior and the inhibition of the norepinephrine reuptake (4,17,20,21) (a weak inhibition of in vitro serotonin reuptake has been observed, that does not contribute to the analgesic effects) (22). These two mechanisms have been shown in pharmacological studies responsible for the synergic effects of tapentadol (23).

The INR component can produce moderate opioid effect, enough to produce powerful analgesia and reduce the adverse effects of opioids (24, 25). The anti-hyperalgesic effect produced by high doses of intravenous tapentadol in rat models with ligation of the spinal nerve is clearly inhibited by yohimbine or atipamezol (both α_2 adrenergic blockers), whereas naloxone (MRA blocker) produces only mild inhibition (14). On the other hand, the disappearance of the actions of tapentadol with intrathecal naloxone or atipamezol indicates that this agent combine in vivo actions mediated by μ opioid receptor with inhibition of norepinephrine reuptake in the spinal cord which supports the existence of the combined MRA – INR mechanism mentioned earlier (26, 27).

combina acciones *in vivo* mediadas por receptores opioides μ con inhibición de la recaptación de noradrenalina en la médula espinal, y esto apoya el mecanismo MOR-NRI descrito (26,27).

La desaparición de las acciones del tapentadol mediante el uso de atipamezol sugiere que el NRI conduce a la activación de adrenorreceptores- $\alpha 2$ localizados en las células postsinápticas del asta dorsal y en las terminales aferentes primarias (3). En los casos donde tiene lugar una lesión de los nervios periféricos se suprime la inhibición mediada por los adrenorreceptores- $\alpha 2$ espinales noradrenérgicos de la actividad de las neuronas del asta dorsal espinal, la que, por su parte, es producida por estímulos de baja intensidad mecánica (3,28). Esto, sumado al hecho de que la lesión de un nervio periférico disminuye los receptores MOR en las neuronas del asta dorsal, explica por qué el atipamezol se muestra más efectivo que la naloxona para revertir los efectos inhibitorios del tapentadol en modelos de ratas de ligadura de nervio espinal, mientras que en ratas "sham" la naloxona se muestra más efectiva (3,29-31). Este punto encaja con los estudios que se cuestionan acerca de la potencia de los opioides puros en el dolor neuropático (3,14).

Como se ha comentado anteriormente, el empleo de animales en modelos de ligadura de nervio espinal permite demostrar la importancia del papel de las monoaminas en el dolor neuropático, y, particularmente, el papel de regulación positiva de la serotonina, la cual actúa a la altura de los receptores 5-HT₃ espinales; así mismo, se comprueba el papel de regulación negativa de la NA, que actúa en los adrenorreceptores- $\alpha 2$ espinales (23).

El incremento de la disponibilidad de noradrenalina sináptica en la médula espinal previniendo su recaptación bien puede ser la llave de la efectividad de los antidepresivos en el dolor, más allá del incremento del contenido en serotonina (32).

El tapentadol supone una ventaja sobre el tramadol, pues cualquier efecto pronociceptivo tras aumentar la concentración de NA después de una neuropatía hace que esta desaparezca, sin el inconveniente de los efectos adversos derivados del aumento de los niveles de 5-HT (como

The disappearance of the effects of tapentadol with the use of atipamezol suggests that the INR leads to the activation of the $\alpha 2$ adrenergic receptors of the postsynaptic cells in the dorsal horns and the primary terminal afferents (3). In the cases where there is an injury of the peripheral nerves, the inhibition mediated by the $\alpha 2$ spinal adrenergic receptors of the activity of the dorsal horn neurons which is produced by low intensity mechanical stimuli (3,28). This in addition to the fact that an injury to a peripheral nerve decreases the MRA receptors in the dorsal horn neurons, explains why atipamezol is more effective than naloxone to revert the inhibitory effects of tapentadol in rat models of spinal nerve ligatures, whereas in sham rats naloxone is more effective (3,29-31). This finding is consonant with studies that question the potency of pure opioids in neuropathic pain (3,14).

As mentioned before, the use of animal models of spinal nerve ligature has demonstrated the role of monoamines in neuropathic pain and particularly the role of positive regulation of serotonin, which acts on the 5-HT₃ spinal receptors. The negative regulatory role of norepinephrine which acts on $\alpha 2$ spinal adrenergic receptors has also been shown (23).

The decrease in the reuptake of norepinephrine by antidepressants could explain their effectiveness in pain as they increase of the availability of synaptic norepinephrine in the spinal cord even with the increases in serotonin (32).

Tapentadol has advantages over tramadol as the pro-nociceptive effect of a neuropathy diminishes with the increases in norepinephrine without the inconvenience of the adverse effects of the increases in 5-HT (as nausea and vomiting) (19); and its double action improves the therapeutic potential of opioids and decreases the adverse effects (like gastrointestinal, and vomiting among others), which could limit their doses. This new agent has a powerful inhibitory effect on the pain level of animals subject to mechanical thermal and electrical neuronal responses in models of spinal nerve ligatures

lo son las náuseas y los efectos eméticos) (19); además, la doble acción del tapentadol mejora el potencial terapéutico de los opioides y diluye los efectos adversos (tales como los gastrointestinales y los eméticos, entre otros), que de otra manera podrían limitar su dosis. Este nuevo agente muestra un potente efecto inhibidor de las medidas que sobrepasan el umbral nociceptivo normal de un animal, y es capaz de reducir las respuestas mecánicas, térmicas y eléctricas neuronales producidas en modelos de ratas con ligadura de nervio espinal y ratas “sham”, y, a diferencia de la morfina, el tapentadol retiene su eficacia después de la lesión neural.

La presencia de la neuropatía potencia, además, sus acciones a dosis más bajas, pese a una afinidad de unión por los receptores opioides μ , estimada en 50 veces menor que la morfina (8). Es más, a pesar de la menor afinidad del tapentadol, comparado con la morfina, los rangos de dosis de los dos fármacos se solapan tanto en modelos electrofisiológicos como en estudios de comportamiento en dolor neuropático (15,20,22), si bien aún no se pueden descartar acciones residuales sobre otros receptores opioides (23).

Se ha demostrado en estudios de unión a receptores opioides que el tapentadol presenta una modesta afinidad por el receptor opioide μ en relación con otros agonistas puros del receptor opioide μ (28,33). A pesar de una diferencia de afinidad por el receptor opioide μ 50 veces menor respecto a la morfina, el tapentadol ha demostrado tener una potencia analgésica tan solo 2-3 veces menor en modelos de dolor agudo y persistente en animales (34). Esta disparidad en potencia y afinidad de unión por el receptor opioide μ está relacionada con la contribución del segundo mecanismo de acción (la inhibición de la recaptación de norepinefrina) a los efectos analgésicos del tapentadol (24,34-36).

En consecuencia con lo anterior, debido a sus mecanismos de acción combinados, el tapentadol ofrece un amplio espectro terapéutico para el dolor tanto nociceptivo como neuropático (15,18,27), y su alta eficacia en dolor agudo nociceptivo, dolor inflamatorio agudo y crónico, y dolor neuropático crónico ya ha sido demostrada en diversos modelos animales. Comparati-

and Chan rats. And different from morphine, tapentadol maintains its efficacy after neuronal injury.

The presence of neuropathy potentiates its actions at lower doses, even though its affinity for the μ opioid receptors is 50 times less than morphine (8). Furthermore, even with this low affinity, tapentadol overlaps with morphine in its range of doses both in electrophysiological models as well as in neuropathic pain behavior (15,20,22), even if residual effects on other opioid receptors cannot be excluded (23).

It has been demonstrated in opioid receptor binding studies that tapentadol has a modest affinity for the μ opioid receptor when compared to other pure agonists (28,33). Even with this difference in affinity for the μ opioid receptor compared to morphine, tapentadol has shown an analgesic potency which is only 2-3 times less in acute and chronic pain in animal models (34). This discrepancy between potency and opioid receptor affinity is related to the impact of the second mechanism of analgesic action (inhibition of norepinephrine reuptake) of tapentadol (24,34-36).

Because of its combined action mechanisms, tapentadol offers a wide therapeutic spectrum for both nociceptive and neuropathic pain (15,28,27), and its high efficacy in acute nociceptive, acute and chronic inflammatory, and chronic neuropathic pain has been shown in several animal models. Compared with other medications with only one of the two modes of action, tapentadol albeit its potency has a better tolerability profile in animal models and its adverse effects are basically on the central nervous or gastrointestinal systems, and it has been shown that these effects are not as common as in patients treated with oxycodone and other pure opioid agonists (13,14,22, 37-39).

Tapentadol metabolism

Oral tapentadol is eliminated mainly by hepatic glucuronization by UGT1A9 and UGT2B7 transferases (uridina 5'-difosfo-glucuronosil

vamente con otros fármacos conocidos con solo uno de los dos modos de acción, el tapentadol, a pesar de su potencia, presenta un perfil de tolerabilidad mejor en modelos animales, y los efectos adversos encontrados, que lo son, principalmente, en los sistemas nervioso central o gastrointestinal; además, se ha demostrado que tales efectos no ocurren tan a menudo como en otros pacientes tratados con oxicodona y otros agonistas opioides puros (13,14,22,37-39).

Metabolismo del tapentadol

El tapentadol administrado de manera oral se elimina, principalmente, por glucuronidación hepática vía transferasas UGT1A9 y UGT2B7 (uridina 5'-difosfo-glucuronosil transferasas) (13,30). Su principal metabolito, el tapentadol O-glucurónido, no tiene actividad sobre los receptores opioides, los sistemas de recaptación en sinaptosomas ni otros sitios de unión. El tramadol es metabolizado, casi totalmente, por la enzima del citocromo P450, CYP2D6. Mutaciones en el gen CYP2D6, que ocurren en, aproximadamente, el 1 % - 7 % de la población caucásica, pueden bien aumentar o bien disminuir la actividad enzimática, y así conllevar alteraciones de la analgesia opioide.

Además de los diferentes potenciales de respuesta individual a los opioides metabolizados por el citocromo P-450 debido a mutaciones genéticas, los opioides metabolizados por la vía del citocromo P-450 están asociados a un alto riesgo de interacciones farmacológicas, ya que entre los sustratos de CYP2D6 se incluyen agentes antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, antiparásitos y tamoxifeno. La actividad analgésica del tramadol se ve afectada, principalmente, por la inhibición de CYP2D6, pues sus efectos analgésicos resultan, en su mayor parte, de la formación del metabolito M1 (*O-desmetiltramadol*) (24,26,40).

Estudios in vitro para evaluar los efectos inhibidores o inductores del tapentadol sobre las 7 principales isoformas de CYP implicadas en el metabolismo de fármacos (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1) han revelado que el tapentadol no sufre un metabolismo significativo por las enzimas CYP, y no inhibe ni induce la actividad de ninguna de las isoformas CYP evaluadas, excepto la CYP2D6;

transferasas) (13,30). Its principal metabolite, tapentadol-O-glucuronide has no activity on opioid receptors, reuptake systems in synapses or other junctures. Tramadol is metabolized almost entirely by the enzyme of the P450, CYP2D6 cytochrome. CYP2D6 gene mutations occur in approximately 1 to 7% of the Caucasian population and can increase or decrease enzymatic activity and produce alterations of opioid analgesia.

Aside of the potential differences in individual responses to opioids metabolized by the P450 cytochrome there is a high-risk of pharmacological interactions as some of the substrates of CYP2D6 are antiarrhythmic medications, antidepressants, antipsychotics anti-parasite medications and tamoxifen. The analgesic activity of tramadol is affected by the inhibition of CYP2D6 as its analgesic effects are produced by its metabolite M1 (*O-desmetiltramadol*) (24,26,40).

In vitro studies to assess the inhibitory or inductor effects of tapentadol over the main seven isoforms of CYP implicated in the metabolism of medications (CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1) have revealed that tapentadol is not significantly metabolized by the CYP enzymes, and does not inhibit or induce the activity of any of the CYP isoforms assessed, except for the CYP2D6, which, however, is considered clinically irrelevant (12,24,26,41).

Clinical use of tapentadol

Tapentadol is currently approved by the FDA for moderate to severe acute pain management (34,35,42,43). Several studies in the medical literature are published with the use of this medication in pain management (41,44-46), in acute postoperative pain (10,47,48), in patients with fibromyalgia (27,49), in lower back pain (50-52), in articular pain like knee (24,50,53) and hip arthrosis (43,53), in peripheral neuropathy (37-39,54); all studies have shown great effectiveness and avoidance of many side effects common with opioids (47,52,55,56).

no obstante, dicha influencia no se considera de relevancia clínica (12,24,26,41).

Utilización clínica del tapentadol

El tapentadol actualmente se encuentra aprobado por la FDA para el manejo agudo de moderada a gran intensidad (34,35,42,43). En la literatura médica se encuentran varios estudios que muestran la utilización de este nuevo medicamento para el manejo de diferentes situaciones relacionadas con dolor (41,44-46), como sucede en el caso del dolor posoperatorio (10,47,48), en los pacientes con fibromialgia (27,49), en el dolor lumbar bajo (50-52), en dolores articulares como la artrosis de rodilla (24,50,53) y de cadera (43,53), y en las neuropatías periféricas (37-39,54); patologías, todas ellas, en las cuales ha demostrado gran efectividad, y ha evitado muchos de los efectos secundarios propios de los opioides (47,52,55,56).

CONCLUSIONES

La inhibición de la recaptación de NA potencia ampliamente el efecto analgésico de la activación MOR; sin embargo, las acciones inhibitoras del tapentadol no son enteramente de origen noradrenérgico, ya que la naloxona es capaz de revertir de manera efectiva los efectos del agente, tanto en modelos de rata de ligadura de nervio espinal como en ratas "sham". Por consiguiente, las acciones sobre el receptor opioide μ y el adrenergico α_2 son requeridas simultáneamente para la eficacia del tapentadol, lo cual sugiere una sinergia entre ambos mecanismos.

El hecho de que los sistemas analgésicos opioide y noradrenérgico no solo interactúen a la altura de la médula espinal, sino, además, presenten sitios de interacción supraespinales, apoya la idea de que cabe esperar que la contribución relativa del agonismo para MOR y NRI a la analgesia sea diferente en dolor neuropático comparada con el dolor nociceptivo. Es decir, aparte de que ambos mecanismos de acción pueden producir analgesia por sí mismos, interactúan, además, sinérgicamente, en los planos espinal y supraespinal.

Como ejemplo de lo anterior, los agonistas MOR activan la vía inhibitoria noradrenérgica, que se proyecta espinalmente, desinhibiendo las in-

CONCLUSIONS

The inhibition of the reuptake of the norepinephrine potentiates significantly the MRA receptor activation; however the inhibitory actions of tapentadol are not entirely noradrenergic, as naloxone is capable of reversing the effects of the agent both in "sham" or spinal nerve ligation in rat models. Therefore, both the μ opioid as well as the α_2 adrenergic receptor are simultaneously required to achieve the efficacy of tapentadol which suggests synergy between the mechanisms.

The fact that the opioid and the noradrenergic analgesic systems not only interact at the spinal cord level, but at other supra spinal sites, supports the idea that the relative contribution of the MRA and INR agonist effects are different between neuropathic and nociceptive pain. That means that not only each mechanism can produce analgesia by themselves, but that they also interact in a synergic way at a spinal and supra spinal level.

As an example, the MRA agonists activate the noradrenergic inhibitory pathway which extends to the spinal cord, uninhibiting the gabaergic interneurons in the periaqueductal gray substance of the rat, which represents on its own, a great advantage over the action mechanism of tramadol, which is another agent with a dual action mechanism. Such medication has less side effects than other opioids although more than tapentadol, because of its action on 5-HT accumulation by the modification of the neuronal activity in the digestive system and stimulation of smooth muscle contraction and relaxation. The result is that tramadol has more side effects and requires higher doses to achieve analgesia as its two actions, MRA activation and α_2 adrenergic receptor binding are split between its two enantiomers (+) and (-) respectively.

On the other hand, different from tramadol, the analgesic effects of tapentadol are independent of its metabolic activation and has no active metabolites, which makes it very effective as an oral analgesic in variable pain scenarios; it's general-

terneuronas gabaérgicas en la sustancia gris periacueductal de rata, lo que supone, ya de por sí, una ventaja frente al mecanismo de acción del tramadol, otro agente con un doble mecanismo de acción; dicho agente presenta efectos adversos de menor relevancia que los otros opioides, si bien estos son superiores a los del tapentadol, al verse fortalecidos por su acción en la acumulación de 5-HT, que actúa modificando la actividad interneuronal en el aparato digestivo, y estimulando contracciones y relajaciones de la musculatura lisa. El resultado es que el tramadol genera unos mayores efectos adversos y requiere, adicionalmente, una mayor dosis para alcanzar la analgesia, al presentar sus acciones de activación de MOR y de unión a receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos repartidas en sus dos enantiómeros (+) y (-), respectivamente.

Por otro lado, a diferencia del tramadol, los efectos analgésicos del tapentadol son independientes de activación metabólica, y no presenta metabolitos activos, lo que hace muy eficazmente un analgésico oral en diferentes situaciones de dolor; generalmente, es bien tolerado y con interacciones fármaco-fármaco potencialmente mínimas, tal como revelan los estudios publicados.

En conclusión, el *tapentadol* presenta dos mecanismos de acción hermanos que han de actuar de manera sinérgica para lograr su objetivo, con lo cual se alcanza eficacia en modelos de dolor nociceptivo y neuropático, con una potencia ligeramente mayor en condiciones de dolor neuropático, comparado con dolor nociceptivo.

Siguiendo con la comparación, el establecimiento de este nuevo perfil analgésico es el resultado del modo de acción bifuncional, que combina el agonismo por MOR —el cual predomina en la inhibición del dolor nociceptivo— con NRI —que predomina como atenuador del dolor neuropático crónico—. Este perfil analgésico es superior al presentado por el tramadol, pues, tal como ocurre con el resto de opioides, su eficacia clínica puede ser limitada en condiciones de dolor neuropático. Esto permitirá, con el tiempo, realizar estudios más profundos, que den paso al desarrollo de todo un imperio de nuevos fármacos capaces de combinar diferentes acciones analgésicas en una sola molécula, para un mejor tratamiento tanto del dolor crónico como del agudo.

ly well tolerated and has minimal pharmacological interactions as described in the published studies.

In conclusion, tapentadol has two mechanisms of action which are synergic with which it achieves efficacy in models of nociceptive and neuropathic pain its potency slightly higher in neuropathic compared to nociceptive pain.

Furthermore, this new analgesic profile is the result of dual action mechanisms which combine the MRA agonist behavior —more relevant in the inhibition of nociceptive pain— with INR —more relevant in the control of chronic neuropathic pain. This analgesic profile is superior than that of tramadol, and as with the rest of opioids, it's clinical efficacy is limited in neuropathic pain. This will allow in time to perform in-depth studies that could lead to the development of a new family of medications that are able to combine different analgesic actions in one single molecule for an improved treatment of both chronic and acute pain.

REFERENCES

1. Tuchman M, Barrett JA, Donevan S, et al. Central sensitization and Ca(V)alpha2delta ligands in chronic pain syndromes: pathologic processes and pharmacologic effect. *J Pain*. 2010;11:1241-9.
2. Uchitel OD, Di Guilmi MN, Urbano FJ, et al. Acute modulation of calcium currents and synaptic transmission by gabapentinoids. *Channels (Austin)*. 2010;4:490-6.
3. Wade WE, Spruill WJ. Tapentadol hydrochloride: a centrally acting oral analgesic. *Clin Ther*. 2009;31:2804-18.
4. Bee LA, Bannister K, Rahman W, et al. Mu-opioid and noradrenergic alpha(2)-adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain*. 2011;152:131-9.
5. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:835-42.
6. Rich JD, Green TC, McKenzie MS. Opioids and deaths. *N Engl J Med*. 2011;364:686.

7. Prommer EE. Tapentadol: an initial analysis. *J Opioid Manag.* 2010;6:223-6.
8. Jackson M, Dubose L. Pain medications: what you need to know. *Today's FDA.* 2010;22:60-3.
9. Hussar DA. New drugs: tapentadol hydrochloride, tolervaptan, and benzyl alcohol. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2009;49:704-8.
10. Nossaman VE, Ramadhyani U, Kadowitz PJ, et al. Advances in perioperative pain management: use of medications with dual analgesic mechanisms, tramadol & tapentadol. *Anesthesiol Clin.* 2010;28:647-66.
11. Thompson CA. Tapentadol approved as pain reliever. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66:8.
12. Ravikumar K, Sridhar B, Pradhan N, et al. Four stereoisomers of the novel mu-opioid receptor agonist tapentadol hydrochloride. *Acta Crystallogr C.* 2011;67:o71-6.
13. Tzschentke TM, Christoph T, Kögel B, et al. (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;323:265-76.
14. Schröder W, Vry JD, Tzschentke TM, et al. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain.* 2010;14:814-21.
15. Guay DR. Is tapentadol an advance on tramadol? *Consult Pharm.* 2009;24:833-40.
16. Abasolo L, Carmona L. Systematic review: are major opioids effective in the treatment of musculoskeletal pain?]. *Med Clin (Barc).* 2007;128:291-301.
17. Nelson T, Brett V. Tapentadol: an initial analysis--follow-up. *J Opioid Manag.* 2011;7:87-8, 90-1; author reply 92.
18. Sloan P. Tapentadol for acute and chronic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1783-5.
19. Tzschentke TM, Jahnel U, Kogel B, et al. Tapentadol hydrochloride: a next-generation, centrally acting analgesic with two mechanisms of action in a single molecule. *Drugs Today (Barc).* 2009;45:483-96.
20. Tapentadol (Nucynta)-a new analgesic. *Med Lett Drugs Ther.* 2009;51:61-2.
21. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? *Eur J Pain.* 2010;14:781-3.
22. Schroder W, Tzschentke TM, Terlinden R, et al. Synergistic interaction between the two mechanisms of action of tapentadol in analgesia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;337:312-20.
23. Guay DR. Oral hydromorphone extended-release. *Consult Pharm.* 2010;25:816-28.
24. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30:489-505.
25. Fredheim OM, Borchgrevink PC, Nordstrand B, et al. Prescription of analgesics to patients in opioid maintenance therapy: A pharmacoepidemiological study. *Drug Alcohol Depend.* 2011. Epub ahead of print.
26. Terlinden R, Kogel BY, Englberger W, et al. In vitro and in vivo characterization of tapentadol metabolites. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2010;32:31-8.
27. Hersh EV, Golubic S, Moore PA. Analgesic update: tapentadol hydrochloride. *Compend Contin Educ Dent.* 2010;31:594-9.
28. Weichel C, Hecht B. Tapentadol. Opioid analgesic and norepinephrine reuptake inhibitors. *Med Monatsschr Pharm.* 2010;33:454-60.
29. Xu XS, Smit JW, Lin R, et al. Population pharmacokinetics of tapentadol immediate release (IR) in healthy subjects and patients with moderate or severe pain. *Clin Pharmacokinet.* 2010;49:671-82.
30. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, et al. Absorption, metabolism, and excretion of ¹⁴C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2007;32:163-9.
31. Pinn S. Tapentadol a 'realistic alternative' to strong opioids for severe pain. *Br J Hosp Med (Lond).* 2008;69:499.
32. Varrassi G, Marinangeli F, Piroli A, et al. Strong analgesics: working towards an optimal balance between efficacy and side effects. *Eur J Pain.* 2010;14:340-2.
33. Kögel B, De Vry J, Tzschentke TM, et al. The antinociceptive and antihyperalgesic effect of tapentadol is partially retained in OPRM1 (mu-opioid receptor) knockout mice. *Neurosci Lett.* 2011;491:104-7.
34. Hartrick CT, Rozek RJ. tapentadol in pain management: a mu-opioid receptor agonist and noradrenaline reuptake inhibitor. *CNS Drugs.* 2011;25:359-70.
35. Hussar DA. New Drugs 2010, PART 1. Nursing. 2010;40:36,45; quiz 45-7.
36. Frampton JE. Tapentadol immediate release: a review of its use in the treatment of moderate to severe acute pain. *Drugs.* 2010;70:1719-43.
37. Tzschentke TM, Christoph T, Schröder W, et al. Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain : Preclinical overview. *Schmerz.* 2011;25:19-25.

38. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:151-62.
39. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2010; s. d.
40. Kneip C, Terlinden R, Beier H, et al. Investigations into the drug-drug interaction potential of tapentadol in human liver microsomes and fresh human hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2008;2:67-75.
41. Smit JW, Oh C, Rengelshausen J, et al. Effects of acetaminophen, naproxen, and acetylsalicylic acid on tapentadol pharmacokinetics: results of two randomized, open-label, crossover, drug-drug interaction studies. *Pharmacotherapy.* 2010;30:25-34.
42. Hartrick CT. Tapentadol immediate-release for acute pain. *Expert Rev Neurother.* 2010;10:861-9.
43. Gloth FM, 3rd. Pharmacological management of persistent pain in older persons: focus on opioids and nonopioids. *J Pain.* 2011;12:S14-20.
44. Tomillero A, Moral MA. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2010;32:675-703.
45. Tomillero A, Moral MA. Gateways to clinical trials. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2009;31:597-633.
46. Tomillero A, Moral MA. Gateways to clinical trials. December 2008. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2008;30:761-82.
47. Kleinert R, Lange C, Steup A, et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol in postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008;107:2048-55.
48. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *Yale J Biol Med.* 2010;83:11-25.
49. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis.* 2011;14:6-11.
50. Vorsanger G, Xiang J, Okamoto A, et al. Evaluation of study discontinuations with tapentadol immediate release and oxycodone immediate release in patients with low back or osteoarthritis pain. *J Opioid Manag.* 2010;6:169-79.
51. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:1787-804.
52. Stegmann JU, Weber H, Steup A, et al. The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:3185-96.
53. Hale M, Upmalis D, Okamoto A, et al. Tolerability of tapentadol immediate release in patients with lower back pain or osteoarthritis of the hip or knee over 90 days: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1095-104.
54. Tzschentke TM, Christoph T, Schröder W, et al. Tapentadol: with two mechanisms of action in one molecule effective against nociceptive and neuropathic pain. *Preclinical overview.* *Schmerz.* 2011;25:19-25.
55. Hartrick C, Van Hove I, Stegmann JU, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol immediate release and oxycodone HCl immediate release in patients awaiting primary joint replacement surgery for end-stage joint disease: a 10-day, phase III, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2009;31:260-71.
56. Kwong WJ, Ozer-Stillman I, Miller JD, et al. Cost-effectiveness analysis of tapentadol immediate release for the treatment of acute pain. *Clin Ther.* 2010;32:1768-81.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Recursos propios.