

TRAMADOL: ACTUALIZACIÓN EN EFICACIA Y SEGURIDAD

Francisco Tejada Cifuentes¹, Gregorio Romero Candel²

¹Farmacéutico Atención Primaria. GAI Albacete. ²Farmacia Hospitalaria. GAI Hellín.

JUSTIFICACIÓN

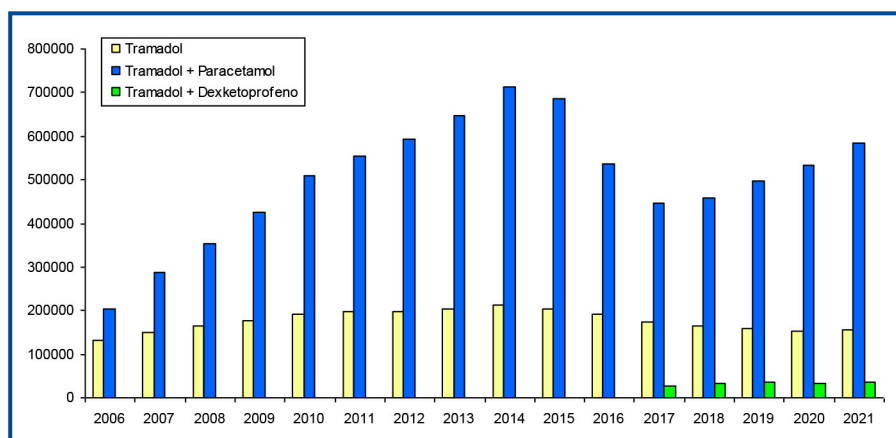
Tramadol es un opioide débil con un consumo elevado desde el momento de su puesta en el mercado en España en el año 1998. La aparición en el mercado de combinaciones de tramadol con paracetamol y dexketoprofeno, supuestamente a dosis bajas, ha hecho que se tenga una falsa sensación de seguridad y no se tenga conciencia de los riesgos del consumo crónico de tramadol. En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones haciéndose eco de problemas de seguridad, mal uso y comercio ilícito que de este fármaco se está haciendo a nivel mundial.

El tramadol se ha incluido en el **Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el sistema nacional de salud** aprobado el 13 de julio de 2021 debido a los problemas de seguridad identificados que conlleva el uso crónico de este fármaco. La prevalencia de consumo de tramadol a nivel nacional en el grupo de 15-64 años en el año 2019 fue de 7,2% (6,3 en hombres y 8,2 en mujeres¹).

CONSUMO:

En la gráfica podemos observar el patrón de consumo de tramadol y sus combinaciones en número de envases en nuestro Servicio de Salud. El tramadol monofármaco muestra un consumo estable con una ligera disminución en los últimos años. Por su parte la combinación tramadol-paracetamol ha mostrado un aumento considerable desde su comercialización, aunque en el año 2016 su consumo disminuyó con ligera tendencia a recuperarse en los últimos dos años. Este descenso coincide con la comercialización de la combinación tramadol-dexketoprofeno. El consumo a nivel nacional muestra un perfil similar, aunque no se muestra de manera tan clara la disminución del año 2016 en el consumo de tramadol-paracetamol. La aparición de tapentadol en el mercado en el año 2010 no pareció afectar al consumo de tramadol, aunque si pudiera ser la causa de la disminución a partir de 2016 ya que en ese momento se produce un aumento en el consumo del mismo. Los datos estimados de 2021 confirman la tendencia de aumento de consumo tanto de tramadol como de las combinaciones.

Gráfico 1: Evolución del consumo (nº de envases) en el SESCAM.



INDICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN:

Tratamiento del dolor moderado a intenso.

El tramadol actúa sobre todo a través de dos mecanismos: activa los receptores opioides μ e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, de manera muy similar a la venlafaxina. Se cree que este mecanismo explicaría su efecto sobre el dolor neuropático².

EVIDENCIA DE EFICACIA

Tramadol se ha usado principalmente en dolores agudos, dolor crónico no oncológico (DCNO), fibromialgia y dolor neuropático.

- **Dolor agudo:** La American College of Physicians (ACP) en su guía del 2020 no recomiendan el uso de opioides, incluido tramadol, para el tratamiento del dolor agudo (no lumbago) y lesiones musculoesqueléticas. A la misma conclusión se llega en la revisión sistemática y metanálisis en red de 2020, indicando que tramadol no es superior a paracetamol y AINEs y presenta un peor balance beneficio-riesgo^{3,4}. La combinación tramadol-paracetamol muestra una eficacia superior a tramadol en monoterapia, aunque los efectos adversos gastrointestinales y neurológicos son similares a tramadol sin paracetamol⁴. En lumbalgia la ACP en su guía de 2017 considera a tramadol como tratamiento de segunda línea siempre que los beneficios superen a los riesgos y siempre consensuándolo con el paciente⁵. Es importante que el tratamiento del dolor agudo con tramadol sea lo más corto posible para evitar reacciones adversas y problemas de adicción.
- **DCNO.** El gran aumento que se ha producido en la prescripción de opioides se ha debido principalmente a su uso en dolor crónico no oncológico, el cual aglutina un conjunto de síndromes y patologías donde la eficacia de estos fármacos no está del todo contrastada y en muchos aspectos es controvertida. Los opioides menores como tramadol y codeína no son fármacos de primera línea para el manejo del dolor crónico; incluso existe evidencia de que en algunos casos pueden estar contraindicados⁶⁻⁸.
- **Dolor neuropático.** Una revisión Cochrane⁹ de 2017 analiza 6 ensayos clínicos con dosis que van desde los 100 mg hasta un máximo de 400 mg. Son estudios pequeños, con metodología inadecuada y riesgo potencial de sesgos, lo que conllevaría aumentar los beneficios aparentes del tramadol. La evidencia del beneficio del tramadol fue de baja o muy baja calidad, por lo que la eficacia real probablemente será diferente de la que muestran estos ensayos. Una revisión sistemática publicada en el año 2015 en el LANCET mostraba que el NNT (número necesario tratar para obtener beneficio) y el NNH (número de pacientes para causar efectos adversos) (IC 95%) de tramadol en dolor neuropático es de 4,7 (3,6-6,7) y 12,6 (8,4-25,3) respectivamente¹⁰, siendo la recomendación GRADE débil y su uso sería como fármaco de segunda línea.
- **Fibromialgia.** Son escasos los ensayos clínicos de tramadol y fibromialgia. Aunque la combinación de mecanismos, agonista opioide y la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina así como la potenciación de la liberación de serotonina ha mostrado efectos positivos sobre la fibromialgia, la evidencia disponible no es suficiente para apoyar el uso de tramadol en el manejo del dolor y los síntomas de la fibromialgia¹¹.
- **Uso en retirada de opioides.** Se ha postulado el uso de tramadol de liberación retardada en la retirada de opioides en pacientes con abuso o mal uso de los mismos. En un ensayo ha mostrado similar eficacia que clonidina y buprenorfina (fármacos con indicación aprobada en USA y UK) aunque actualmente su uso se considera ilegal por estar contraindicado en ficha técnica y no tener indicación aprobada^{12,13}.

PROBLEMAS DE SEGURIDAD

Tramadol produce los efectos adversos comunes de los opiáceos: digestivos (náuseas, vómitos, sequedad de boca y estreñimiento), neuropsiquiátricos (cefalea, somnolencia, vértigo, confusión, trastorno del humor, síndrome de abstinencia y dependencia física y psicológica), urinarios, depresión respiratoria, y síndrome de abstinencia en los neonatos expuestos in útero. También puede producir convulsiones, y por tanto se deben evitar en caso de epilepsia o de toma concomitante de otros fármacos que las favorezcan (antidepresivos tricíclicos, ISRS e ISRNA, antipsicóticos,

bupropion y opiáceos), hipo, toxicidad hepática (sobre todo en combinación con paracetamol), hipotensión y rigidez muscular².

- La amplia **variabilidad en las propiedades farmacocinéticas** del tramadol puede atribuirse en parte al polimorfismo del citocromo P450. La caracterización farmacocinética-farmacodinámica de tramadol es muy complicada debido a las interacciones farmacodinámicas entre los dos estereoisómeros de tramadol (R) y (S) y sus metabolitos activos, encontrándose que las concentraciones plasmáticas de ambos estereoisómeros eran considerablemente más altas en los metabolizadores lentos que en los metabolizadores normales (43% y 37% en AUC respectivamente). Es muy importante tener en cuenta este aspecto debido a la posible repercusión que pudiera tener en la seguridad del fármaco¹⁴.
- Cada vez existen más evidencias de que el desarrollo de **dependencia física** al tramadol es dosis-dependiente, y la administración de dosis supraterapéuticas conduce a un perfil de dependencia similar al de los opioides mayores¹⁴.

Aparte de los efectos adversos de grupo, en los últimos años se han descrito problemas de seguridad específicos de tramadol como hiponatremia, hipoglucemia y síndrome serotoninérgico entre otros.

- **Síndrome serotoninérgico y convulsiones**¹⁵. Es uno de los efectos adversos más graves del tramadol. La frecuencia de aparición es baja, aunque puede verse aumentada en pacientes con comorbilidades, uso de dosis supraterapéuticas y el consumo simultáneo de antidepresivos (ISRS, ISRNA, mirtazapina, tricíclicos e IMAO), linezolid, antiparkinsonianos inhibidores de la MAO B, bupropión, litio, triptanes y drogas de abuso (cocaína, MDMA, LSD). Las convulsiones asociadas a tramadol son más comunes en pacientes con epilepsia, ictus, enfermedad renal, traumatismo craneal y especialmente en pacientes con historial de abuso y sobredosis de tramadol.
- **Hipoglucemia**. Desde el año 2013 se encuentra incluido en la ficha técnica de tramadol el riesgo de hipoglucemia. La hipoglucemia por tramadol podría tener relación con su mecanismo de acción. El tramadol inhibe la gluconeogénesis hepática y potencia la utilización periférica de la glucosa no mediada por insulina. La estimulación de los receptores μ con tramadol en la corteza cerebral y en el hipotálamo incrementaría la señalización de la insulina y aumentaría la sensibilidad hepática a la insulina. En un principio parecía asociado a la toma de medicación antidiabética pero una revisión de las bases de datos de reacciones adversas de la FDA considera la hipoglucemia un efecto adverso independiente de la toma de este tipo de medicación y no se encuentra relacionado ni con la edad avanzada, ni con el deterioro de la función renal^{16,17}.
- **Hiponatremia**. Se han descrito casos de hiponatremia en pacientes tratados con tramadol, sobre todo al inicio del tratamiento, atribuida a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Se ha planteado la hipótesis de que el riesgo de hiponatremia aumenta por activación de los receptores μ o por inhibición de la recaptación de serotonina-noradrenalina. La codeína también está asociada con la aparición de hiponatremia¹⁸⁻²⁰.
- **Hiperacusia**. En 2020, el centro de farmacovigilancia de la OMS notificó 20 casos de hiperacusia asociada al consumo de tramadol. Los pacientes tenían entre 17 y 62 años y el 75% eran mujeres. El tiempo de aparición de los síntomas fue de 15 minutos a unas pocas horas desde la toma del fármaco. La oxicodona es otro opioide asociado con la aparición de hiperacusia²¹.
- **Uso conjunto con gabapentinoides**. Tramadol a dosis terapéuticas no presenta riesgo de depresión respiratoria², pero a dosis supraterapéuticas y en casos de sobredosis este riesgo puede aumentar claramente. Gabapentina y pregabalina se utilizan ampliamente para tratar el dolor crónico y su uso puede potenciar el efecto sedante y depresor del SNC producido por los opioides. En estos estudios²²⁻²⁴ se concluye que estos dos fármacos producen un aumento de riesgo de muerte en pacientes que toman opioides a cualquier dosis, aunque este riesgo es más alto a dosis elevadas. Estos datos serían mucho más preocupantes si se añadiesen los casos de toma de gabapentinoides y opioides de forma recreativa.
- **Mortalidad**: En lo que respecta a analgésicos opioides con uso terapéutico en España, en 2018 se han notificado 10 fallecidos con presencia de fentanilo y 41 fallecidos con presencia de tramadol¹. En pacientes mayores de 50 años con artrosis, la prescripción inicial de tramadol está asociada con una mayor mortalidad después de un año de seguimiento comparado con la prescripción de AINEs²⁵. En los últimos años en Estados Unidos el tramadol siempre aparece entre los 10 fármacos más comúnmente implicados en muertes (suicidios) por sobredosificación^{26,27}.

- **Dependencia y uso ilícito**²⁸⁻³⁰. Además de los síntomas típicos de abstinencia de opioides, la abstinencia a tramadol puede incluir alucinaciones, paranoia, ansiedad, confusión y experiencias sensoriales desagradables. En Francia (Agencia Vigilancia de Adicciones) se ha detectado un consumo extendido de tramadol-paracetamol que no busca un efecto psicoactivo contra el dolor, sino que busca una acción estimulante, euforizante, ansiolítica o sedativa.

Tras la prohibición de los jarabes con codeína, el uso de tramadol ha aumentado en zonas en guerra de África y el sudeste asiático. En zonas de África su uso se ha descontrolado debido a la utilización para disminuir la fatiga y las intensas jornadas laborales. Esta pandemia de tramadol es similar a la ocurrida con la oxicodona en USA.

Debido al elevado uso y abuso de tramadol, en el año 2007 tramadol se incluyó en la lista IV de sustancias controladas en EEUU. En un estudio realizado en dos estados de USA se constató que dos años después de la inclusión en esta lista los casos de sobredosis disminuyeron de manera considerable. Desde 2013 también se encuentra incluido en el listado de medicamentos de clase C y la lista III del Misuse of drug regulations 2001 del Reino Unido.

- Recientemente se han añadido a la ficha técnica de tramadol la apnea del sueño y la insuficiencia adrenal como efectos adversos a tener en cuenta².
 - Trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas **apnea central del sueño (ACS)** e hipoxemia relacionada con el sueño, siendo este efecto dependiente de la dosis. Se debe reducir la dosis total en pacientes que presenten ACS.
 - **Insuficiencia suprarrenal** reversible, requiriendo monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Los síntomas que pueden aparecer son: dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

COMBINACIONES

Desde el año 2005 están comercializadas diferentes combinaciones de tramadol y paracetamol a dosis de 37,5 mg de tramadol y 325 mg de paracetamol. Posteriormente se comercializó la combinación de 75 mg de tramadol y 650 mg de paracetamol. En el año 2016 se comercializó la combinación de 75 mg de tramadol y 25mg de dexketoprofeno con un consumo muy por debajo de la combinación tramadol-paracetamol.

Cuando se comercializaron las primeras, se transmitió la idea de que era una combinación a dosis bajas de ambos principios activos con una considerable eficacia analgésica, lo que llevó a un aumento muy importante de la prescripción de los mismos. Este hecho hizo que se estableciera una falsa sensación de seguridad sobre el consumo de estos fármacos, llevando a que los pacientes consumieran un mayor número de dosis “bajas”, con una dosis diaria total más elevada.

CONCLUSIONES

1. El tramadol por su eficacia limitada en dolor agudo o crónico, no mayor que la de los analgésicos no opioides, y por sus múltiples problemas de seguridad, no es un analgésico de primera línea en ningún tipo de dolor.
2. El uso terapéutico de dosis elevadas de tramadol, así como de forma lúdica, genera problemas de dependencia que son difíciles de tratar y llevan consigo numerosos problemas psicosociales.
3. Debemos controlar el elevado consumo de asociaciones, ya que aunque contienen dosis un poco más bajas de tramadol, la dosis total diaria normalmente es más elevada.
4. El uso crónico de tramadol produce tolerancia y aumenta los efectos adversos. Debemos evitar esta cronificación para disminuir los problemas de seguridad.
5. Prestar atención a las reacciones adversas, especialmente la hipoglucemia, el síndrome serotoninérgico, la hiponatremia y los problemas de dependencia.
6. Realizar un adecuado seguimiento a pacientes polimedcados debido al elevado potencial de riesgo, especialmente con fármacos que actúan a nivel de SNC, debiendo realizar una retirada del mismo en pacientes que no se benefician de su uso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud, aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 13 de julio de 2021. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.
2. Ficha Técnica autorizada de Adolonta®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61784/FT_61784.pdf [Consultada diciembre 2021].
3. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):730-738. doi: 10.7326/M19-3601. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32805127.
4. Qaseem A, McLean RM, O’Gurek D, Batur P, Lin K, Kansagara DL. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Int Med.* 2020, 173, 739–748.
5. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514-530. doi:10.7326/M16-2367.
6. Kidner CL, Mayer TG, Gatchel RJ. Higher opioid doses predict poorer functional outcome in patients with chronic disabling occupational musculoskeletal disorders. *Journal of Bone and Joint Surgery* 2009;91(4):919-27. [DOI: 10.2106/JBJS.H.00286]
7. Chapman CR, Lipschitz DL, Angst MS, Chou R, Denisco RC, Donaldson GW et al. Opioid pharmacotherapy for chronic non-cancer pain in the United States: a research guideline for developing an evidence-base. *Journal of Pain* 2010;11(9):807-29. [DOI: 10.1016/j.jpain.2010.02.019]
8. Bohnert AS, Ilgen MA, Ignacio RV, McCarthy JF, Valenstein M, Blow FC. Risk of death from accidental overdose associated with psychiatric and substance use disorders. *American Journal of Psychiatry* 2012;169(1):64-70. [DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.10101476]
9. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4.
10. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015; 14:162-73.
11. da Rocha AP, Mizzaci CC, Nunes Pinto ACP, da Silva Vieira AG, Civile V, Trevisani VFM. Tramadol for management of fibromyalgia pain and symptoms: Systematic review. *Int J Clin Pract.* 2020 Mar;74(3):e13455. doi: 10.1111/ijcp.13455. Epub 2019 Dec 14. PMID: 31799728.
12. Dunn KE, Tompkins DA, Bigelow GE, Strain EC. Efficacy of Tramadol Extended-Release for Opioid Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(9):885–893. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.1838
13. Srivastava AB, Mariani JJ, Levin FR. New directions in the treatment of opioid withdrawal. *Lancet.* 2020 Jun 20;395(10241):1938-1948. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30852-7. PMID: 32563380; PMCID: PMC7385662.
14. Critical Review Report: Tramadol. World Health Organization. Expert Committee on Drug Dependence Forty-first Meeting Geneva, 12-16 November 2018.
15. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *The American Journal of Medicine.* Volume 131, Issue 11, November 2018, Pages 1382.e1-1382.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.025>.
16. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. *JAMA Intern Med.* 2015 Feb;175(2):186-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6512.
17. Juba KM, van Manen RP, Fellows SE. A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. *Ann Pharmacother.* 2020 Mar;54(3):247-253. doi: 10.1177/1060028019885643.
18. Falhammar H, Calissendor J, Skov J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Tramadol and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine* 69 (2019) 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.006>.
19. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine* (2015) 128, 418-425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.046>.
20. Canecaude C, Rousseau V, Chebane L, Lafaurie M, Durrieu G, Montastruc JL. Can tramadol really induce hyponatraemia? A pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:683–686. DOI: 10.1111/bcp.14401.
21. Tramadol: hyperacusis. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (453) : 513.
22. Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid related death: A population-based nested case-control study. *PLOS Medicine* | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>. October 3, 2017.
23. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med.* 2018 Nov 20;169(10):732-734.
24. Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend.* 2017 May 1;174:58-64.
25. Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, Lu N, Wei J, Choi HK et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA.* 2019 Mar 12;321(10):969-982. doi: 10.1001/jama.2019.1347.
26. Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2015 Jan 15;372(3):241-8. doi: 10.1056/NEJMsa1406143. PMID: 25587948.
27. Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer M, Warner M. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl Vital Stat Rep.* 2018 Dec;67(9):1-14.
28. Spiller HA, Scaglione JM, Aleguas A, Foster H, Durback-Morris L, Scharman EJ, Baker SD. Effect of scheduling tramadol as a controlled substance on poison center exposures to tramadol. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun;44(6):1016-21. doi: 10.1345/aph.1P064. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20407028.

29. Chen TC, Chen LC, Knaggs RD. A 15-year overview of increasing tramadol utilisation and associated mortality and the impact of tramadol classification in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 May;27(5):487-494. doi: 10.1002/pds.4320. Epub 2017 Sep 24. PMID: 28944519.
30. Advisory Council on the Misuse of Drugs. Advisory council on the misuse of drugs consideration of tramadol. February 2013; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/144116/advice-tramadol.pdf (acceso diciembre 2021).

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, , Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939