

[INDICACIONES DEL TRAMADOL EN EL DOLOR NO VISCERAL PROFUNDO]

GRADO EN MEDICINA 2015-2016



Universidad de Valladolid

Autor: Borja Sáinz Fernández

Tutor: Dr. Luis H. Martín Arias

RESUMEN

El tramadol es un analgésico opioide. Fue desarrollado en Alemania en 1962 y comercializado por primera vez en 1977. Actualmente, se encuentra disponible en aproximadamente 75 países.

Su uso ha aumentado en los últimos años, sus indicaciones en función del tipo y las características del dolor que se quiera tratar no están claras y puede producir una gran cantidad de efectos adversos. Todo ello lleva a plantearse para qué tipo de dolor se debe utilizar y si las pruebas y datos existentes actualmente aportan argumentos a favor o en contra de su uso.

Para ello se lleva a cabo una revisión sistemática para obtener una valoración global basada en los resultados sobre el uso del tramadol en función del tipo de dolor.

ÍNDICE

1.- INTRODUCCIÓN:	1
1.1.- Propiedades farmacológicas: _____	1
1.2.- Contraindicaciones: _____	3
1.3.- Advertencias: _____	3
1.4.- Interacciones: _____	4
1.5.- Reacciones adversas: _____	5
1.6.- Posología: _____	5
1.7.- Sobredosis: _____	6
2.- MATERIAL Y MÉTODOS	7
3.- OBJETIVO	7
4.- RESULTADOS	8
5.- DISCUSIÓN	15
6.- CONCLUSIONES	17
7.- BIBLIOGRAFÍA	18

1.- INTRODUCCIÓN:

El tramadol es un analgésico que pertenece al grupo de los opioides. Fue desarrollado en 1962 en Alemania y su comercialización se produjo en el año 1977 por la compañía farmacéutica Grünenthal GmbH. Stolberg. Actualmente, sus formulaciones inmediata, prolongada e inyectable se encuentran disponibles en aproximadamente 75 países entre los que se incluyen EE.UU., Canadá, Reino Unido y China.¹ Su introducción en España data desde 1991, en América Latina a partir de 1993 y en EE.UU. después de 1995.² En todo el mundo el uso del tramadol se corresponde con más de 823 millones de días de tratamiento del paciente.³

Durante los últimos años el uso del tramadol ha aumentado. Este hecho unido a que sus indicaciones en función del tipo y de las características del dolor que se quiera tratar no están claras y a que puede producir una cantidad de efectos lleva a plantearse para qué tipo de dolor se debe utilizar y si las pruebas y datos existentes actualmente aportan argumentos a favor o en contra de su uso.

En función de la intensidad se distinguirá entre dolor leve, moderado y grave. Según el tipo se hablará de dolor nociceptivo, neuropático y psicógeno. Dentro del dolor nociceptivo se puede diferenciar en función de su localización entre el dolor somático (donde se incluyen los producidos a una lesión tisular, en este grupo se incluiría los producidos por traumatismos, quemaduras, postquirúrgicos, etc) y dolor visceral debido a la estimulación de los nocirreceptores a nivel de las vísceras (apendicitis, cólicos renales, pancreatitis, etc). El dolor neuropático se produce como consecuencia de la estimulación de las fibras nerviosas periféricas o centrales.

1.1.- Propiedades farmacológicas:

1.1.1.- Farmacodinamia:

Analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, no selectivo que actúa sobre los receptores opioides μ , δ y κ , con mayor afinidad por los receptores μ . Su efecto analgésico se ve potenciado por otros mecanismos como la inhibición de

la recaptación neuronal de noradrenalina, así como la potenciación de la liberación de serotonina.

El tramadol tiene un efecto antitusivo. En contraposición con la morfina, durante un amplio intervalo, dosis analgésicas de tramadol no ejercen ningún efecto depresor respiratorio. Del mismo modo, afecta menos a la motilidad gastrointestinal y sus efectos sobre el sistema cardiovascular son poco importantes. La potencia de tramadol es 1/10 - 1/6 de la de morfina.

1.1.2.- Farmacocinética:

La absorción vía oral del tramadol es de más del 90% de la dosis administrada. Su biodisponibilidad absoluta media es aproximadamente del 70%. La ingesta de alimentos durante las tomas no influye en su absorción. El “efecto de primer paso” puede ser la causa de la diferencia entre el tramadol disponible no metabolizado y el tramadol absorbido. Este efecto de primer paso alcanza un máximo de un 30%.

Si se administra cada 6 horas una dosis de 50-100 mg de tramadol vía oral se alcanza un equilibrio a las 36 horas y la biodisponibilidad aumenta, siendo mayor del 90%. La concentración plasmática máxima de tramadol después de una dosis oral de 100 mg es de alrededor de 300 ng/ml y se alcanza aproximadamente después de dos horas de la administración.⁴

En cuanto a la distribución, el tramadol posee una elevada afinidad tisular ($V_d, \beta = 203 \pm 40$ l). La unión a las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 20%. La concentración plasmática máxima, $C_{m\acute{a}x.} = 141 \pm 40$ ng/ml, se alcanza después de 4,9 h de la administración de 100 mg de tramadol. Tras administrar 200 mg de tramadol, el valor $C_{m\acute{a}x.} = 260 \pm 62$ ng/ml se alcanza después de 4,8h.

El tramadol atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. El tramadol y su derivado O-desmetilado fueron detectados en cantidades muy pequeñas en la leche materna (0,1% y 0,02% respectivamente de la dosis administrada). Su vida media en humanos es de 6 horas.⁵

En seres humanos la metabolización del tramadol se produce mediante O-desmetilación y N-desmetilación, además de por la conjugación de los derivados O-

desmetilados por el ácido glucorónico. Solamente el O-desmetiltramadol es farmacológicamente activo.

La inhibición de uno o ambos de los sistemas CYP3A4 y CYP2D6, los cuales se encuentran implicados en la biotransformación del tramadol, pueden afectar a la concentración plasmática del mismo o de su metabolismo activo. Por lo general la concentración sérica eficaz se encuentra entre 100 – 300 ng/ml.

La eliminación del tramadol se produce casi de forma completa por vía renal. En el caso de que se produzca un fallo en la función renal o hepática la semivida del tramadol puede estar ligeramente prolongada. En los casos de pacientes que sufran cirrosis hepática la semivida de eliminación es de $13,3 \pm 4,9$ h. Para los pacientes con insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina fuera inferior a 5 ml/min, el valor es de $11 \pm 3,2$ h.

1.2.- Contraindicaciones:

Se encuentra contraindicada la administración de tramadol en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En el caso de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides y otros psicotrópicos.
- Pacientes en tratamiento con inhibidores de la MAO o que los hayan tomado durante los últimos 14 días.
- Pacientes con epilepsia no controlada de forma adecuada con tratamiento.
- En tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides.

1.3.- Advertencias:

Existen ciertos casos en los que el tramadol se puede administrar con especial precaución: pacientes con dependencia a opioides, con traumatismo craneoencefálico, shock, disminución del nivel de consciencia de origen desconocido, trastornos del centro respiratorio o de la función respiratoria y en hipertensión intracraneal.

No se dispone de estudios con pruebas suficientes acerca de la seguridad del tramadol en el embarazo humano. Los estudios en animales han revelado efectos en

el desarrollo de los órganos, la osificación y la mortalidad neonatal cuando se utilizan dosis muy altas, no observándose efectos teratogénicos. El tramadol es capaz de atravesar la barrera placentaria. Su uso crónico puede inducir síntomas de abstinencia en los neonatos. Las dosis elevadas administradas en las últimas semanas de la gestación, aunque sea durante períodos breves, pueden inducir depresión respiratoria en neonatos. Por estos motivos, el tramadol no debe ser usado en el embarazo. Sólo se debe utilizar en el caso de que no existan alternativas terapéuticas más seguras o si los beneficios justifican los posibles riesgos para el feto. El tramadol se encuentra clasificado dentro de la categoría C de la FDA.¹

En la lactancia, el 0,1% de la dosis materna se secreta a la leche. En el caso de una dosis única de tramadol no es necesario interrumpir la lactancia pero en el caso de administrarse durante varios días se recomienda suspender la lactancia materna. Por tanto, no se recomienda el tramadol durante el periodo de lactancia y si fuese necesario el tratamiento con tramadol habría que suspenderla.

Entre los excipientes que forman el tramadol hay que destacar la lactosa. Los pacientes que tengan intolerancia a galactosa, lactosa o que padezcan malabsorción de glucosa no deben tomar este medicamento.

1.4.- Interacciones:

El tramadol no debe ser combinado con los inhibidores de la MAO. Su uso puede producir peligro para la vida del paciente y afectar al sistema nervioso central y a su función respiratoria o cardiovascular.

El tramadol es conocido por inhibir la recaptación de serotonina y puede inducir la liberación de serotonina a dosis altas. Su uso concomitante con ISRS, ISRSN, iMAO y antidepresivos tricíclicos puede producir toxicidad por serotonina y dar lugar a un síndrome serotoninérgico.

La administración concomitante del tramadol con sustancias depresoras del sistema nervioso, entre las que se incluye el alcohol, pueden potenciar los efectos sobre el sistema nervioso central.

El tramadol puede causar convulsiones e incrementar el poder de producir

convulsiones de algunos fármacos como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos y medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo (bupropion, mirtazapina, tetrahidrocannabinol).

No se aconseja la administración conjunta de agonistas/antagonistas como la buprenorfina por la posibilidad de disminuir el efecto analgésico de un agonista puro.

Los resultados farmacocinéticos disponibles revelan que la cimetidina incrementa moderadamente la exposición al tramadol, aunque estos cambios no son clínicamente importantes. En el caso de los inductores enzimáticos como la carbamazepina pueden disminuir y acortar el efecto analgésico.

La administración conjunta de tramadol y derivados cumarínicos (warfarina) puede producir aumento del INR, unido a hemorragia macroscópica y equimosis, por lo que hay que prestar especial atención a estos pacientes.

1.5.- Reacciones adversas:

El tramadol ha sido ampliamente estudiado por su perfil de tolerabilidad y seguridad terapéutica.⁸

Los síntomas gastrointestinales como náuseas y vómitos suelen ser relativamente frecuentes, especialmente al principio de la terapia y pueden verse reducidos incrementando gradualmente la dosis de tramadol al comienzo del tratamiento.

La incidencia de eventos adversos depende también del modo de administración. Después de la administración por vía parenteral, se consiguen concentraciones relativamente altas en plasma que son alcanzadas muy rápidamente.⁹

Varios estudios clínicos a largo plazo han demostrado que la frecuencia de estreñimiento y náuseas es menor con tramadol que con morfina.⁴

1.6.- Posología:

La dosis varía en función de la intensidad del dolor y de la sensibilidad de

cada paciente, siendo la dosis máxima diaria de 400mg de tramadol hidroloruro. Es necesario utilizar la dosis efectiva más baja con la cual se consiga la analgesia. Existen diferentes formas de administración, siendo la vía oral la más utilizada:

- Oral, liberación inmediata: Inicial, 50-100 mg; mantenimiento, 50-100 mg/6-8 h.
- Oral, formas retard administradas cada 12 h: 50-200 mg/12 h
- Oral, formas retard administradas cada 24 h: Dosis inicial, 100-200 mg/24 h; si no se alivia el dolor, elevar dosis en incrementos de 100 mg hasta 300 mg o hasta un máx. 400 mg/día.

Se puede administrar también de forma intramuscular, subcutánea, intravenosa o en infusión. Siendo la dosis inicial de 100 mg en la primera hora, 50-100 mg en dolor moderado o bien 50 mg cada 10-20 min en dolor severo sin sobrepasar 250 mg en total. La dosis de mantenimiento es de 50-100 mg/6-8 h.

En cuanto a los pacientes de edad avanzada no es necesario adaptar la dosis hasta 75 años si no padecen insuficiencia renal o hepática. En mayores de esta edad la eliminación puede estar prolongada, por lo que se alargarán los intervalos entre las dosis en función de cada paciente.

En pacientes con insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática la eliminación es más lenta, estos pacientes es necesario valorarlos individualmente. En los procesos graves no se recomienda la administración de tramadol.

1.7.- Sobredosis:

Los síntomas que aparecen en la intoxicación por tramadol se parecen a los producidos por otros analgésicos que actúan sobre el sistema nervioso central (opioides). Los síntomas más frecuentes son miosis, vómitos, colapso cardiovascular, convulsiones, depresión respiratoria, alteración del nivel de conciencia y coma.

En cuanto al tratamiento de la sobredosis por tramadol, deben seguirse las normas generales para casos de emergencia. Es decir, mantener la vía aérea permeable y actuar en función de los signos respiratorios y cardiacos. Si nos encontramos ante un caso de depresión respiratoria será necesario utilizar naloxona como antídoto.

En el caso de que la intoxicación se produzca por formulaciones que se administren vía oral, la descontaminación por lavado gástrico o con carbón activado se realizará si han pasado menos de dos horas desde que se tomase el tramadol. Una vez pasado este tiempo sólo serán útiles estos procedimientos si las cantidades han sido excepcionalmente altas.

La hemodiálisis o la hemofiltración no sirven para el tratamiento de la intoxicación porque eliminan cantidades muy pequeñas de tramadol sérico. Por este motivo se desaconseja su uso.

2.- MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio que se propone es una revisión sistemática sobre las pruebas científicas disponibles, donde se incluyen metaanálisis, ensayos clínicos, estudios observacionales de casos y controles, de cohortes con grupo de comparación y otras revisiones sistemáticas, relacionadas con el uso del tramadol.

En primer lugar se realizó una búsqueda en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre la situación actual del tramadol en nuestro país.

A continuación se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas en La Biblioteca Cochrane Plus utilizando como criterio de búsqueda “tramadol”, sin incluir filtros por fecha de publicación y limitando los artículos a aquellos escritos en inglés y español.

Por último, para la búsqueda de estudios originales se utilizaron las bases de datos de Pubmed. También se limitó la búsqueda a artículos en inglés y español, acotando la búsqueda a los artículos publicados en los últimos cinco años en las principales revistas clínicas (Core Clinical Journals).

3.- OBJETIVO

3.1.Objetivo principal:

El objetivo principal de este estudio es, tras analizar las pruebas y datos suministrados por los resultados de los estudios publicados, llevar a cabo una

revisión sistemática para obtener una valoración global basada en dichas pruebas sobre el uso del tramadol en función del tipo de dolor de los pacientes.

3.2.- Objetivos secundarios:

Objetivos secundarios son revisar las pruebas y datos existentes que permitan comparar al tramadol con otros analgésicos en función del tipo de dolor en relación a eficacia, seguridad y preferencia de los pacientes. También revisar los efectos adversos debidos a su utilización, el uso del tramadol en los últimos años y factores genéticos que influyen en el metabolismo del fármaco.

4.- RESULTADOS

La búsqueda realizada dio como resultado 32 documentos que consistían en 1 metaanálisis, 10 revisiones sistemáticas, 10 revisiones bibliográficas, 5 ensayos clínicos, 3 estudios de casos y controles, 2 estudios epidemiológicos y 1 caso clínico.

La eficacia del tramadol en el tratamiento del dolor somático osteomusculoarticular ha sido estudiada en 5 artículos. En el primero de ellos fue un ensayo clínico, donde se estudió el efecto de una dosis subcutánea de tramadol en pacientes con dolor somático que habían sufrido un traumatismo leve-moderado. Se analizó su efecto en 77 pacientes utilizando la escala analógica visual. La mediana del dolor según esta escala al inicio del estudio fue de 8 (7-8), después de 20 minutos fue 3 (2-4); y en los siguientes 60 minutos fue de 2 (1-3) con un p valor <0,001. Únicamente el 6,5 % de los pacientes requirió un segundo medicamento para el dolor persistente (Tabla 1). El tramadol resultó efectivo en el dolor somático debido a un traumatismo.¹⁰

Escalas analógicas	Dolor basal; 0 minutos	20 minutos	60 minutos	p valor
Pacientes (n)	77	77	68	
Mediana (IQR)	8 (7-8)	3 (2-4)	2 (1-3)	<0,001

Tabla 1. Comparación antes y después de la administración de tramadol

El segundo se trataba de una revisión sistemática que incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo en el dolor neuropático asociado a cáncer y dolor de somático de tipo osteomusculoarticular. Los resultados demostraron que el tramadol era eficaz en comparación con placebo. Los dolores estudiados fueron los debidos a artrosis de rodilla o cadera, dolor lumbar crónico y lesiones en la médula espinal.¹¹

Los tres trabajos restantes estudiaron el efecto del tramadol en el dolor de tipo articular. Una revisión bibliográfica sobre el uso de opioides débiles para el dolor articular en pacientes con artritis reumatoide que incluía 11 ensayos clínicos determinaba que el uso de opioides débiles entre los que incluye al tramadol puede ser efectivo en tratamientos a corto plazo y cuando otras terapias, como por ejemplo el paracetamol, no son efectivas.¹² En el caso del dolor relacionado con la osteoartritis, en una de las revisiones bibliográficas consultadas se determina que el uso del tramadol tiene una evidencia de clase B y no se recomienda de forma rutinaria por un mal equilibrio entre riesgo y beneficio: estos resultados provienen de revisión realizada en 2011.¹³ En una revisión sistemática realizada en 2008 sobre el mismo tema se concluyó que el tramadol reduce la intensidad del dolor, produce alivio sintomático y mejora funcional. Pero estos beneficios resultan pequeños en relación a los efectos adversos, que a menudo provocan la interrupción del tratamiento. En este estudio se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorios con 362 participantes que recibieron tramadol y 387 tratados con placebo. Los estudios controlados con placebo indicaron que los participantes que recibieron tramadol presentaron menos dolor (-8,5 en una escala de 0 a 100; IC del 95%: -12 a -5) que los participantes que recibieron placebo.¹⁴

El uso del tramadol en el dolor neuropático ha sido evaluado en 3 artículos. El primero, un metaanálisis, comparaba el tramadol con placebo para este tipo de dolor en cuatro ensayos clínicos aleatorios que incluyeron un total de 338 pacientes. El beneficio relativo combinado del tramadol en comparación con placebo en estos ensayos fue de 1,8 (IC del 95%: 1,4 a 2,3) resultando estadísticamente significativo. El número de pacientes necesario a tratar (NNT) para conseguir un alivio de al menos 50% del dolor en un paciente es de 3,8 (IC del 95%: 2,8 a 6,3).¹⁵

El segundo estudio corresponde a una revisión sistemática sobre el control del dolor en la neuropatía diabética, concluyendo que el tramadol alivia este dolor un 20% más que el placebo en los pacientes analizados, mejorando además su estado físico.¹⁶ El tercer artículo sobre el uso del tramadol en el dolor neuropático es una revisión bibliográfica sobre la prevención y manejo del dolor producido en la neuralgia postherpética, considera que el tramadol, puede utilizarse sólo o en combinación con AINE o paracetamol con un nivel de evidencia de clase A en estos casos.¹⁷

En el caso de dolor somático postoperatorio, sólo se ha encontrado para esta investigación una revisión sistemática que incluía un ensayo clínico controlado comparaba el efecto del tramadol con el de placebo en el dolor poscesárea. Participaron 80 pacientes, en los cuales las dosis bajas (75 mg) y altas (150 mg) de tramadol tuvieron un efecto similar sobre la necesidad de alivio adicional de dolor (CR 0,67; IC del 95%: 0,12 a 3,78 y CR 0,14; IC del 95%: 0,01 a 2,68; respectivamente).¹⁸

Por último, se encontró una revisión sistemática de 92 estudios que concluye que el tramadol resulta útil para el alivio del dolor no visceral, sin especificar en qué tipos de dolor. Debiendo ser usado en pacientes que no responden al tratamiento con otros analgésicos como el tramadol o los AINE y valorando individualmente a cada paciente en función de sus comorbilidades.¹⁹

En la búsqueda realizada se encontraron 5 artículos que comparaban al tramadol con otros analgésicos. De ellos, 4 estudiaban el efecto de los analgésicos en dolores de tipo somático, el artículo restante comparaba el tramadol con otros fármacos en el dolor neuropático. Dentro del dolor de tipo somático 2 estudiaban el dolor osteomusculoarticular y otros 2 el dolor intra y postoperatorio.

Para el dolor osteomusculoarticular se estudió una revisión sistemática y un ensayo clínico. La revisión sistemática incluía 4 ensayos clínicos que comparaban el tramadol con dihidrocodeína, dextropropoxifeno, pentazocina y paracetamol en pacientes que padecían osteoartritis. El primer estudio que lo comparaba con hidrocodeína, se trataba de un ensayo clínico controlado realizado en 57 pacientes

(28 para el grupo del tramadol y 29 para la hidrocodeína). El segundo evaluaba el dextropropoxifeno mediante otro ensayo clínico controlado doble ciego, se estudiaron 264 pacientes (135 pacientes para el grupo de tramadol y 129 para el dextropropoxifeno). En el caso de la pentazocina se trató de un ensayo clínico controlado cruzado doble ciego. Estos tres ensayos clínicos concluían que los pacientes tratados con tramadol presentaban disminuciones mayores de dolor en comparación con los controlados con tratamiento activo. Sin embargo un ensayo controlado clínico doble ciego que estudiaba el efecto analgésico en 20 pacientes (10 en el grupo del tramadol y 10 en el paracetamol) del tramadol y el paracetamol, concluyó que el paracetamol proporcionaba mayor reducción en la intensidad del dolor.¹⁴ El artículo restante se trataba de un ensayo clínico aleatorio paralelo doble ciego que estudiaba el efecto de la administración sublingual de ketorolaco en comparación con tramadol en el dolor óseo postraumático en niños entre 4 y 17 años. En él participaron 131 pacientes (64 para el grupo del ketorolaco y 67 para el tramadol). Las puntuaciones de dolor fueron menores en el grupo del ketorolaco, pero los resultados no fueron significativos.²⁰

Dos ensayos clínicos estudiaron el tramadol comparado con fentanilo y mepivacaína en el dolor somático intra y postoperatorio. El primero, un ensayo clínico controlado a simple ciego realizado en 160 pacientes que comparó el tramadol con el fentanilo para el dolor postoperatorio en neonatos. De ellos, 80 recibieron tramadol y 80 fentanilo. El tramadol resultó tan eficaz como el fentanilo para el alivio del dolor postoperatorio evaluado por dos escalas validadas de dolor (CRIES y NFCS), pero no ofreció más ventajas que este último a excepción de una menor frecuencia de bradicardia en recién nacidos sometidos a cirugía menor.²¹

El segundo fue un ensayo clínico controlado que comparó el tramadol, utilizado como anestésico local en pacientes sometidos a cirugía reconstructiva o en escisiones de cáncer cutáneo, con la mepivacaína. Los participantes en el estudio fueron divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno. Se confirmó que el tramadol proporcionaba mayor eficiencia intraoperatoria y postoperatoria en el manejo del dolor; siendo menos costoso que la mepivacaína tanto por el precio del propio fármaco como porque a que en este grupo la solicitud de un analgésico postoperatorio añadido resultó menor.²²

Solamente se encontró una revisión sistemática que comparaba el tramadol con otros analgésicos en el dolor neuropático. El primer estudio revisado fue un ensayo clínico controlado que comparaba el tramadol con la clomipramina. De él resultó difícil establecer conclusiones por el pequeño número de participantes, sólo 21. El segundo fue otro ensayo clínico controlado con 41 participantes oncológicos con dolor neuropático, comparaba la morfina con tramadol. La morfina resultó significativamente mejor en la primera semana de tratamiento. Sin embargo, de la segunda a la quinta semana proporcionó un alivio similar del dolor.¹⁵

Entre las publicaciones encontradas 6 estudiaron los posibles efectos adversos producidos por el tramadol (1 revisión sistemática, 2 revisiones bibliográficas, 2 estudio de casos y controles y un estudio observacional de casos).

La revisión sistemática ya ha sido anteriormente mencionada. Los resultados que obtenidos demostraban que los participantes que recibieron tramadol presentaron un RR 2,27 (IC del 95%: 1,77 a 2,66) veces mayor de desarrollar efectos adversos leves (náuseas, vómitos, mareo, constipación, somnolencia, cansancio y cefalea) en comparación con placebo. 7 estudios analizados en la revisión informaron acontecimientos adversos graves con un RR 2,6 (IC del 95%: 1,96 a 3,63) en los 143 pacientes que recibieron tramadol en comparación con los 710 que recibieron placebo.¹⁴

En la primera revisión bibliográfica se incluía un estudio sobre las concentraciones de tramadol en la leche humana en 75 mujeres que se realizó a los 2-4 días después de una intervención de cesárea, fueron administradas dosis de 100 mg de tramadol cada 6 h, con muestras de la leche materna obtenidos después de cuatro o más dosis. La dosis infantil era de 112 mcg/kg/día. No se observaron reacciones adversas en los lactantes.¹⁷

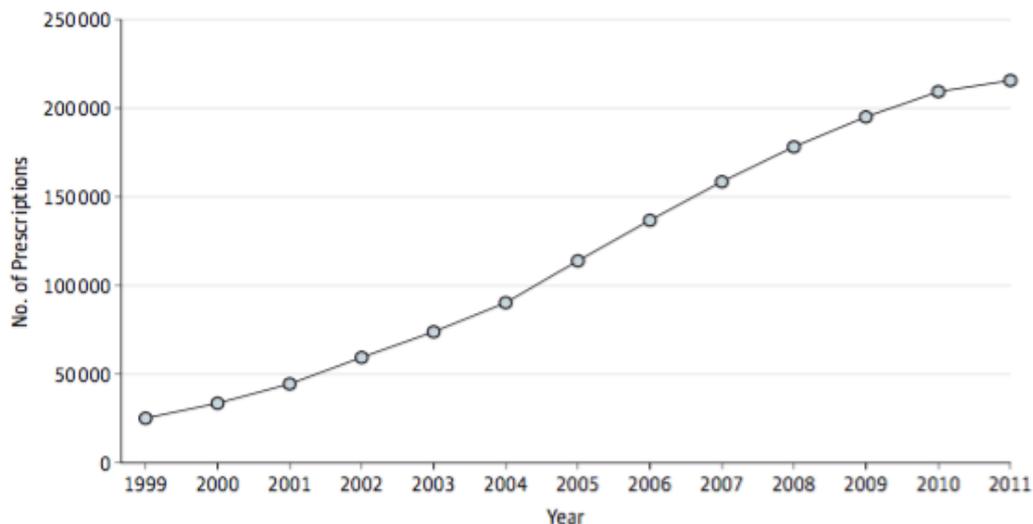
En la segunda revisión bibliográfica se concluyó, tras analizar los artículos publicados, que el tramadol es un potente factor de riesgo del delirium postoperatorio. Esto aumenta la estancia hospitalaria, el tiempo de rehabilitación, el deterioro cognitivo a largo plazo, la morbilidad y la mortalidad.²³

En un primer estudio de casos y controles realizado con 332.880 pacientes en tratamiento con tramadol o codeína la OR de hospitalización por hiponatremia fue de 4,6 (IC del 95%: 2,4 a 8) para los pacientes tratados con tramadol y de 1,9 (IC del 95%: 1,4 a 2,5) para los de codeína. El consumo de tramadol estaba asociado al doble de riesgo de hospitalización por hiponatremia en comparación con los tratados con codeína.²⁴

El segundo estudio de casos y controles analizó 334.034 pacientes tratados con tramadol y codeína para el control del dolor. En comparación con la codeína el uso del tramadol estaba asociado con un incremento del riesgo de hospitalización por hipoglucemia en los 30 días siguientes al tratamiento con una OR de 1,52 (IC del 95%: 1,09 a 2,1).²⁵

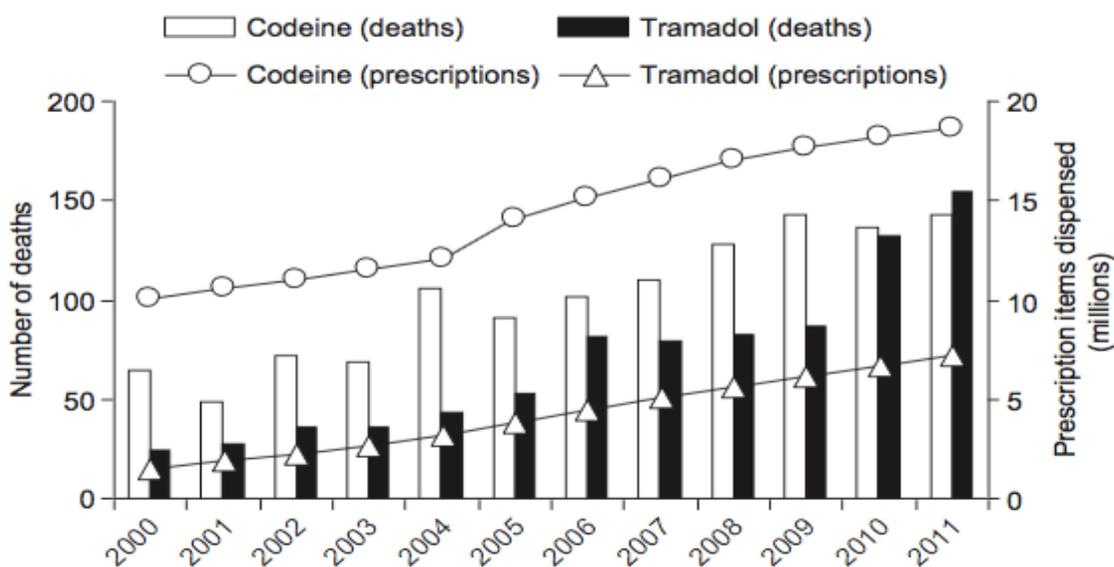
En un estudio observacional y retrospectivo de 71 casos de sobredosis, los efectos más importantes después de una sobredosis de tramadol fueron las convulsiones (11%), la disminución del nivel de conciencia (41%) y la depresión respiratoria (14%). Entre otros efectos comunes manifestados se encontraban las náuseas y vómitos en la mitad de los pacientes, y taquicardia e hipertensión en más de un tercio. El patrón de efectos clínicos presentados en este estudio resultó ser similar al de estudios anteriores con excepción de la ausencia de síndrome serotoninérgico. Las convulsiones se mostraron dependientes de la dosis y sólo se produjeron con cantidades superiores a 2000 mg en pacientes sin un riesgo preexistente de convulsiones.²⁶

El uso de tramadol junto con el del resto de analgésicos opioides ha ido en aumento durante los últimos años.²⁷ Así lo demuestra un estudio realizado en Estados Unidos sobre el abuso de analgésicos, donde el número de prescripciones de analgésicos opioides en este país aumentó entre 2002 y 2010, con un ligero descenso desde 2011 a 2013. En otro estudio realizado en Reino Unido también hay un aumento en el número de prescripciones entre 1998 y 2011 (Gráfica 1).²⁵



Gráfica 1. Número de prescripciones anuales de tramadol en Reino Unido

El aumento del uso del tramadol se debe a que en países como por ejemplo Reino Unido, ha sido uno de los pocos opioides no controlados por la Ley de Drogas hasta el año 2014. Otros países como Estados Unidos y Australia también restringieron de forma similar su uso, aunque otros como Canadá no lo han hecho.²⁸ Todo ello conduce a que las muertes relacionadas con el uso de tramadol hayan ido en aumento desde el año 2000. Sobre todo desde 2009 a 2011 según demuestra un estudio sobre las muertes producidas por drogas y otros fármacos en Inglaterra y Gales. En esta gráfica se muestran las menciones al tramadol en los certificados de defunción cuando aparecía sólo, en combinación con alcohol y con otras drogas. Este incremento en el número de muertes relacionadas con tramadol ha aumentado de forma paralela al incremento en el número de prescripciones del fármaco (Gráfica 2).²⁹



Gráfica 2. Número de prescripciones y de muertes relacionadas con el tramadol y codeína en Inglaterra

Dos de las revisiones bibliográficas estudiaron como influían los factores genéticos en el metabolismo del tramadol. La primera analizaba artículos sobre los polimorfismos de CYP2D6 reportando una serie de casos sobre el metabolismo del tramadol y observando una correlación entre el número de alelos funcionantes CYP2D6 con los niveles plasmáticos de O-desmetiltramadol.³⁰

La segunda incluía un ensayo clínico realizado en 241 metabolizadores extensos (1 alelo funcionante) y 30 metabolizadores pobres (2 alelos CYP2D6 no funcionantes) que utilizaba tramadol para el control del dolor postoperatorio. Los resultados fueron un 47% y un 22% de no respondedores respectivamente.³¹

5.- DISCUSIÓN

La eficacia del tramadol en el dolor somático osteomusculoarticular se estudió en 5 artículos (2 revisiones sistemáticas, 2 revisiones bibliográficas y 1 ensayo clínico). Sólo uno de ellos incluía un número importante de pacientes. En concreto, en este estudio los participantes que recibieron tramadol presentaron menos dolor (-8,5 en una escala de 0 a 100; IC del 95%: -12 a -5) que aquellos que recibieron placebo. El tramadol resultó eficaz como analgésico en este tipo de dolor, reduciendo su intensidad y produciendo una mejora sintomática en los pacientes.¹⁴ Sin embargo, el número de artículos es pequeño y la calidad de los mismos es mala.

El dolor neuropático se evaluó en este estudio a través en tres artículos. Uno de ellos trataba sobre el control del dolor en la neuropatía diabética y otro sobre el dolor en la neuralgia postherpética. El artículo restante, un metaanálisis, que comparó el tramadol con placebo para este tipo de dolor concluyó que el uso del tramadol producía un beneficio relativo en comparación con placebo de 1,8 (IC del 95%: 1,4 a 2,3).¹⁵ Estas pruebas indicaron que el tramadol resulta eficaz para el dolor neuropático pero, al igual que para el dolor somático, se hallan aún pocos estudios sobre el tema.

Para otros tipos de dolor como el migrañoso o visceral, en la revisión sistemática de este estudio no se encontró ninguna investigación al respecto.

Solamente se encontró una revisión sistemática y un ensayo clínico que compararon al tramadol con otros analgésicos en el dolor osteomusculoarticular. Los pacientes tratados con tramadol presentaron disminuciones mayores de dolor en comparación con los tratados con dihidrocodeína, dextropropoxifeno, pentazocina. Aunque, los tratados con paracetamol tuvieron una mayor reducción en la intensidad del dolor, cabe destacar que este ensayo clínico sólo contaba con 20 participantes.¹⁴ En otro ensayo clínico sobre el dolor postraumático en niños la analgesia producida por el ketorolaco fue mayor que con tramadol pero los resultados no fueron significativos.²⁰

Por otra parte, para la realización de este estudio se tuvo acceso a dos ensayos clínicos sobre el tramadol comparado con mepivacaína y con fentanilo en el dolor intra y postoperatorio. El tramadol resultó mejor que la mepivacaína e igual de eficaz que el fentanilo.²⁷

Para el dolor neuropático sólo se tuvo acceso a una revisión sistemática que incluía un ensayo clínico comparando el tramadol con la clomipramina. Este no resultó concluyente por el escaso número de participantes. Otro estudio de esta misma revisión con un total de 40 participantes concluyó que la morfina era mejor que el tramadol para este tipo de dolor.¹⁵

El uso del tramadol puede producir una gran variedad de efectos adversos. Los pacientes tratados con este analgésico tienen un RR = 2,27 (IC del 95%: 1,77 a 2,66) de desarrollar efectos adversos leves (náuseas, vómitos, mareo, constipación, somnolencia, cansancio y cefalea) y un RR = 2,6 (IC del 95%: 1,96 a 3,63) de efectos adversos graves en comparación con placebo.¹⁴ Otro estudio reveló que el riesgo de hospitalización por hiponatremia fue de 4,6 (IC del 95%: 2,4 a 8) para los pacientes tratados con tramadol y de 1,9 (IC del 95%: 1,4 a 2,5) para los de codeína.²⁴ Además existe el riesgo de hipoglucemia en los 30 días siguientes al tratamiento con una OR de 1,52 (IC del 95%: 1,09 a 2,1).²⁵ El tramadol también resultó ser factor de riesgo del delirium postoperatorio.²³

Estos datos llevan a plantearse si está suficientemente demostrado que los beneficios del tramadol superan a los riesgos, debido al bajo número de estudios publicados, a la escasa calidad de los mismos y a que las indicaciones de en qué tipo de dolor no resultaron ser claras en los trabajos analizados. A pesar de esto, el uso del tramadol ha ido en aumento en los últimos años.²⁷ El número de prescripciones de analgésicos opioides en Reino Unido aumentó entre 2002 y 2010, con un ligero descenso desde 2011 a 2013. En este país, el tramadol era de los pocos opioides no controlados por la Ley de Drogas hasta el año 2014. Este número de prescripciones ha aumentado paralelamente al número de muertes relacionadas con el tramadol.²⁹ Por estos motivos sería necesario un mayor control de su uso dado la gran cantidad de efectos adversos que puede producir.

Por último, esta investigación solo tuvo acceso a dos revisiones bibliográficas sobre factores genéticos en el metabolismo del tramadol, demostrando una gran variabilidad de unos individuos a otros. Debido a ello, sería necesario más estudios al respecto.^{30,31}

6.- CONCLUSIONES

- Existen pocos estudios sobre la eficacia del tramadol en los diferentes tipos de dolor. Por ello, resulta necesario que se realicen más investigaciones al respecto.
- Los estudios existentes incluyen pocos participantes y son de baja calidad.
- El tramadol reduce la intensidad del dolor para el control del dolor osteomusculoarticular y para el dolor neuropático. Sin embargo presenta una gran cantidad de efectos adversos y debe ser utilizado con cautela.
- El número de prescripciones y de muertes relacionadas con el tramadol ha ido en aumento durante los últimos años.
- El metabolismo del tramadol se encuentra condicionado por la genética de los pacientes.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- 1 Pergolizzi J, Taylor R, Raffa R. Extended-release formulations of tramadol in the treatment of chronic pain. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2011;8(12):1757.
- 2 Rico M, Cura M, Harbst H, Palominos A, Figueroa M, Kramer V. Assessment of tramadol as an alternative opioid instead of codeine at the second step of the WHO analgesic scale. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* 2000;6(7):345.
- 3 Overholser B, Foster D. Opioid pharmacokinetic drug-drug interactions. *The American Journal of Managed Care* 2011;17(11):276.
- 4 Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clinical Pharmacokinetics* 2004;43(13):879.
- 5 Malonne H, Sonet B, Streel B, Lebrun S, De Niet S, Sereno A, et al. Pharmacokinetic evaluation of a new oral sustained release dosage form of tramadol. *British Journal of Medical Pharmacology* 2003;57(3):270.
- 6 Takeshita J, Litzinger M. Serotonin syndrome associated with tramadol. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry* 2009;11(5):273.
- 7 Beakley B, Kaye A, Kaye A. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* 2015;18(4):395.
- 8 Nossol S, Schwarzbald M, Stadler T. Treatment of pain with sustained-release tramadol 100, 150, 200 mg: results of a post-marketing surveillance study. *International Journal of Clinical Practice* 1998;52(2):115.
- 9 Mattia C, Coluzzi F. Tramadol. Focus on musculoskeletal and neuropathic pain. *Minerva Anesthesiology* 2005;71(10):565.
- 10 Cardozo A, Silva C, Domínguez L, Botero B, Zambrano P, Barreño J. A single subcutaneous dose of tramadol for mild to moderate musculoskeletal trauma in the emergency department. *World Journal of Emergency Medicine* 2014;5(4):275.
- 11 Smith H, Raffa R, Pergolizzi J, Taylor R, Tallarida R. Combining opioid and adrenergic mechanisms for chronic pain. *Postgraduate medicine* 2014;126(4):98.
- 12 Whittle S, Richards B, Buchbinder R. Opioid analgesics for rheumatoid arthritis pain. *JAMA* 2013;309(5):485.
- 13 Ringdahl E, Pandit S. Treatment of Knee Osteoarthritis. *American Family Physician* 2011;83:1287.

- 14 Cepeda M, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol para la osteoartritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008(CD005522).
- 15 Hollingshead J, Dühmke R, Comblath D. Tramadol para el dolor neuropático. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006(CD003726).
- 16 Bril V, England J, Franklin G, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. American Academy of Neurology 2011;76:1758.
- 17 Fashner J, Bell A. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. American Family Physician 2011;83(13):1432.
- 18 Analgesia oral para el alivio del dolor poscesárea. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015(CD010450).
- 19 Makris U, Abrams R, Gurland B, Reid M. Management of Persistent Pain in the Older Patient A Clinical Review. JAMA 2014;312(8):825.
- 20 Neri E, Maestro A, Minen F, Montico M, Ronfani L, Zanon D, et al. Sublingual Ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. Archives of disease in childhood 2013;98(9):721.
- 21 Alencar A, Sanudo A, Sampaio V, Góis R, Benevides F, Guinsburg R. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates. Archives of disease in childhood 2012;97(1).
- 22 Passavanti M, Grella E, Pace M, Di Gennaro T, Aurilio C. Tramadol as a Local Anesthetic: Prospects for Use in Oncological Day Surgery. Plastic and Reconstructive Surgery 2013;131(6):942.
- 23 Rughooputh N, Griffiths R. Tramadol and delirium. Anaesthesia 2015;70:628.
- 24 Fournier J, Yin H, Nessim S, Montrastuc J, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk of Hyponatremia. The American Journal of Medicine 2015;128:418. Fournier J, Azoulay L, Yin H, Montastruc J, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. JAMA Internal Medicine 2015;75(2):186.
- 25 Fournier J, Azoulay L, Yin H, Montastruc J, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. JAMA Internal Medicine 2015;75(2):186.

- 26 Ryan N, Isbister G. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. *Clinica Toxicology* 2015;53(6):545.
- 27 Dart R, Surratt H, Cicero T, Parrino M, Severtson S, Bucher-Bartelson B, et al. Trends in Opioid Analgesic Abuse and Mortality in the United States. *N Engl J Med* 2015;372:241.
- 28 Nelson L, Juurlink D. Tramadol and Hypoglycemia: One More Thing to Worry About. *JAMA Internal Medicine* 2015;172(2):194.
- 29 Handley S, Flanagan R. Drugs and other chemicals involved in fatal poisoning in England and Wales during 2000-2011. *Clinica Toxicology* 2014;52(1):1556.
- 30 Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to anfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clinica Toxicology* 2015;53(6):501.
- 31 Somogy A, Barratt D, Collier J. Pharmacogenetics of opioids. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2015;97(2):125.