



CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS
FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL
ATENDIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE
MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE
BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

Loren Marcela Gutiérrez Salamanca

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento Toxicología
Bogotá, Colombia
2020

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON
REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS POR EL INSTITUTO
NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ,
ENTRE 2013 Y 2018.

Loren Marcela Gutiérrez Salamanca

Tesis de investigación presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Toxicología

Director (a):
Magister William Giovanni Quevedo Buitrago
Codirector (a):
Magister Ana Georgina González Urrego

Línea de Investigación:
Comportamiento de las Variables Sociales relacionadas con el consumo de Sustancias
Psicoactivas.
Grupo de Investigación:
Grupo de investigación en sustancias psicoactivas

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento Toxicología
Bogotá, Colombia
2020

Agradecimientos

Son muchas las personas que estuvieron involucradas desde el inicio, desarrollo y culminación de la investigación, con el fin de incentivar a las nuevas generaciones en la búsqueda de nuevos espacios de conocimiento. No obstante, a quien primero quiero agradecer es a mi familia, quien estuvo siempre acompañándome, escuchándome y ofreciéndome su apoyo en cada paso que daba, opinando y siendo una guía en mi camino a un con las dificultades que se presentan.

De igual forma al grupo de personas que conforma la maestría de toxicología, en la Universidad Nacional, por acogerme durante este tiempo, sembrando el interés y ampliando mi perspectiva referente al mundo de la toxicología, siempre enfocándonos en ofrecer nuestro aprendizaje en el bien de otros, hallando placer no solo en generar conocimiento sino en aplicarlo en el día a día. Así mismo, a William Giovanni Quevedo y Ana Georgina, directores de esta tesis, quien desde que se planteó el proyecto hasta su término, estuvieron pendientes de cada dificultad ofreciendo sus años de experiencia y direccionamiento. Y en especial a Ricardo Parra, de la Escuela de Medicina Legal y Ciencias Forenses, debido a su apoyo constante con los trámites y solicitudes ante la entidad.

Aún quedan muchas personas que participaron directa o indirectamente en el proyecto, a todas ellas mi gratitud por todo lo realizado, en especial por su paciencia, interés y guía. Así mismo, agradezco a todo aquel que ha Fuente: Tomada su tiempo en indagar cada hoja de este documento.

Resumen

El tramadol es un analgésico de la familia de los opioides, con efectos monoaminérgicos en su mecanismo de acción. En Colombia el medicamento se encuentra regulado estableciéndose su venta con fórmula médica; a pesar de esto se han descrito casos de consumo con fines diferentes al control del dolor, como lo es el recreativo, como lo expresó United Nations Office on Drugs and Crime, en su reporte mundial del 2018 en África. Por esta razón se buscó caracterizar epidemiológicamente los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá, entre los años del 2013 y 2018, por medio de un estudio de corte transversal, obteniendo un total de 35 casos, correspondiendo su mayoría adultos activos laboralmente y de sexo masculino. Por otra parte, el 40,00% de los individuos tenían como causa de muerte la intoxicación con tramadol, en alguna de sus diferentes presentaciones. Sumado a esto, el 25,71% de las muestras de laboratorio mostraban algún otro tipo de sustancia presente en el análisis toxicológico. En contraste a lo anterior, se observa la existencia de 3 casos de menores de edad quienes presentaron un consumo accidental, debido a errores en el manejo o disposición del medicamento.

Palabras clave: Tramadol, *post mortem*, toxicología, epidemiología, forense.

Abstract

Tramadol is an analgesic family of opioids, which has monoaminergic effects on its mechanism of action. In Colombia this is regulated with medical establishing sale with medical prescription; although this has been reported consumption purposes including recreation, as I express the United Nations Office on Drugs and Crime, in its World Report 2018 in Africa.

For this reason we sought to characterize epidemiologically fatal cases with positive report for tramadol attended by the National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences, Bogotá, between 2013 and 2018, through a cross-sectional study.

Thus a total of 35 cases, of which most are occupationally active adults and male was obtained. In fact, 40,00% had cause of death tramadol intoxication, in any of its various presentations. Added to this, 25,71% of the samples showed any laboratory other substance present. By contrast, the existence of the above 3 cases of minors who had an accidental with consumption due to mistakes in handling the drug is observed.

Keywords: Tramadol, *post mortem*, toxicology, epidemiology, forensic

Lista de gráficos

Pág.

<i>Gráfico 3- 1. Cantidad de publicaciones en PubMed sobre tramadol entre los años 2014-2019....</i>	<i>12</i>
<i>Gráfico 3- 2. Cantidad de publicaciones sobre tramadol en humanos en PubMed entre los años 2014-2019.....</i>	<i>12</i>
<i>Gráfico 3- 3. Cantidad de publicaciones con uso de palabras clave en PubMed entre los años 2014-2019.....</i>	<i>13</i>
<i>Gráfico 3- 4. Cantidad de publicaciones sobre tramadol con uso de palabras clave con tesauros en PubMed entre los años 2014-2019.....</i>	<i>14</i>
<i>Gráfico 3- 5. Cantidad de publicaciones en Scopus sobre tramadol entre los años 2014-2019.....</i>	<i>17</i>
<i>Gráfico 3- 6. Cantidad de publicaciones con uso de palabras clave en Scopus entre los años 2014-2019.....</i>	<i>18</i>
<i>Gráfico 3- 7. Cantidad de publicaciones sobre tramadol con uso de palabras clave con tesauros en Scopus entre los años 2014-2019.....</i>	<i>19</i>
<i>Gráfico 4- 1. Escala analgésica de la OMS.....</i>	<i>35</i>
<i>Gráfico 6- 1. Distribución de casos con base a las etapas de vida n=35</i>	<i>70</i>
<i>Gráfico 6- 2. Distribución de casos por estado civil n=35</i>	<i>71</i>
<i>Gráfico 6- 3. Distribución de casos por escolaridad n=35</i>	<i>72</i>
<i>Gráfico 6- 4. Características de la actividad laboral n=35</i>	<i>73</i>

<i>Gráfico 6- 5. Distribución de casos nacionales de acuerdo con el departamento de nacimiento n=35.....</i>	<i>74</i>
<i>Gráfico 6- 6. Distribución de casos de acuerdo con la localidad en que vivió (Bogotá) n=35.</i>	<i>75</i>
<i>Gráfico 6- 7. Porcentaje de casos pertenecientes a los diferentes regímenes de salud.....</i>	<i>76</i>
<i>Gráfico 6- 8. Distribución de casos y porcentaje de acuerdo con el lugar de los hechos n=35.</i>	<i>77</i>
<i>Gráfico 6- 9. Distribución de casos por tipo de objeto presente en el sitio de defunción n=35.....</i>	<i>78</i>
<i>Gráfico 6- 10. Distribución de casos de acuerdo con la manera de muerte n=35. * Caso que aún se encuentra en análisis e investigación la causa y/o manera de muerte.</i>	<i>86</i>
<i>Gráfico 6- 11. Distribución de casos de acuerdo con la causa de muerte n=35* Caso que aún se encuentra en análisis e investigación la causa y/o manera de muerte.</i>	<i>87</i>
<i>Gráfico 6- 12. Distribución del número de casos con tramadol positivo con base a la interpretación del resultado de laboratorio n=35. Limite detección 0,2 (µg/mL). Límite de cuantificación 0,25 (µg/mL). Se utilizan los valores manejados por la entidad.</i>	<i>89</i>
<i>Gráfico 6- 13. Distribución de casos de “intoxicación por tramadol” con base a su estado civil n=14</i>	<i>93</i>
<i>Gráfico 6- 14. Distribución de casos con base a la manera de muerte en los casos con causa de deceso: “intoxicación por tramadol” n=14.....</i>	<i>94</i>
<i>Gráfico 6- 15. Distribución de casos por escolaridad n=14.....</i>	<i>95</i>
<i>Gráfico 6- 16. Distribución de casos de acuerdo con el departamento de nacimiento n=14.</i>	<i>96</i>
<i>Gráfico 6- 17. Distribución de casos de acuerdo con la localidad (Bogotá) n=14</i>	<i>97</i>
<i>Gráfico 6- 18. Distribución por número de casos con antecedente de uso de tramadol n=14.....</i>	<i>99</i>

Lista de tablas

	Pág.
<i>Tabla 2- 1. Reporte de muertes atribuibles a la exposición a opioides.....</i>	<i>8</i>
<i>Tabla 3- 1. Resumen analítico de los estudios internacionales referentes al tramadol entre los años 2013 al 2019.....</i>	<i>14</i>
<i>Tabla 3- 2. Resumen analítico de los estudios internacionales referentes al tramadol entre los años 2013 al 2019.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 3- 3. Resumen analítico de los estudios nacionales referentes al tramadol.</i>	<i>25</i>
<i>Tabla 4- 1. Clasificación de los diferentes tipos de opioides</i>	<i>34</i>
<i>Tabla 4- 2. Características fisicoquímicas del tramadol</i>	<i>37</i>
<i>Tabla 4- 3. Prevalencia a metabolizadores ultrarrápidos de CYP 450 2D6.....</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 4- 4. Polimorfismo de CYP 450 2D6: Fenotipo y genotipo.</i>	<i>40</i>
<i>Tabla 4- 5. Sustancias que interactúan con CYP450 2D6.....</i>	<i>41</i>
<i>Tabla 4- 6. Estado de los alelos CYP2D6.....</i>	<i>43</i>
<i>Tabla 4- 7. Comparación del mecanismo de acción entre el tramadol y el O- desmetil tramadol (M1) en la activación de los receptores.</i>	<i>44</i>
<i>Tabla 4- 8. Receptores opioides.....</i>	<i>45</i>
<i>Tabla 4- 9. Receptores serotoninérgicos.....</i>	<i>46</i>
<i>Tabla 4- 10. Características del toxidrome serotoninérgico y opioide.....</i>	<i>52</i>
<i>Tabla 5- 1. Resumen de variables</i>	<i>58</i>
<i>Tabla 6- 1. Características de casos por sexo y mediana de edad (años).....</i>	<i>69</i>
<i>Tabla 6- 2. Distribución por número de casos de antecedente de enfermedades n = 23.....</i>	<i>80</i>
<i>Tabla 6- 3. Distribución por número de casos por antecedente quirúrgico n =35</i>	<i>81</i>

<i>Tabla 6- 4. Distribución por número de casos por antecedente de uso de medicamentos n =35</i>	<i>82</i>
<i>Tabla 6- 5. Resumen de casos con antecedente de uso de sustancias psicoactivas</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 6- 6. Resumen de datos sobre consumo de bebidas alcohólicas.</i>	<i>84</i>
<i>Tabla 6- 7. Antecedentes en casos con presencia de tramadol n=35 (100%).....</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 6- 8. Resumen de hallazgos de laboratorio n=35.</i>	<i>90</i>
<i>Tabla 6- 9. Enfermedades diagnosticadas para 8 casos con defunción secundaria a “intoxicación por tramadol”.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 6- 10. Cirugías realizadas para los 4 casos con antecedente quirúrgico con “intoxicación por tramadol”.....</i>	<i>100</i>
<i>Tabla 6- 11. Distribución de medicamentos según el tipo y número de casos en los casos con causa de muerte “intoxicación por tramadol” n=14.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 6- 12. Días desde el hecho hasta la necropsia y resultados de laboratorio en los casos con causa de muerte “intoxicación por tramadol” n=14.....</i>	<i>103</i>

Contenido

	Pág.
Lista de gráficos	1
Lista de tablas	1
Contenido	1
Introducción	1
1. Planteamiento del problema	3
2. Justificación.....	7
3. Estado del arte.....	10
4. Marco teórico	34
4.1 Opiáceo y opioides.....	34
4.2 Historia	35
4.3 Tramadol	36
4.3.1 Propiedades fisicoquímicas.....	36
4.3.2 Farmacocinética	38
4.3.2.1. Absorción.....	38
4.3.2.2. Distribución.....	38
4.3.2.3. Metabolismo	39
4.3.2.3.1. Citocromo 450 2D6.....	41
4.3.2.4. Eliminación	43
4.3.3 Farmacodinamia.....	43
4.3.3.1. Receptores opioides	44

4.3.3.2. Receptores serotoninérgicos	46
4.3.3.3. Distribución <i>post mortem</i>	49
4.3.4 Intoxicación, efectos adversos e interacciones	50
4.3.4.1. Intoxicación.....	50
4.3.4.1.1. Intoxicación opioide.....	51
4.3.4.1.2. Intoxicación serotoninérgica	52
4.3.4.1.3. Efectos adversos.....	52
4.3.4.1.4. Interacciones farmacológicas	54
4.3.5. Estudios de laboratorio	54
5. Metodología.....	57
5.1 Objetivos.....	57
5.1.1 Objetivo general	57
5.1.2 Objetivos específicos.....	57
5.2 Diseño metodológico.....	57
5.2.1 Hipótesis	58
5.2.2 Criterios de inclusión y exclusión	58
5.2.3 Criterios inclusión	58
5.2.4 Criterios exclusión	58
5.3 Variables.....	58
5.4 Recolección de datos y análisis estadístico	65
5.5 Cálculo de muestra	66
5.6 Consideraciones éticas.....	66
6. Resultados	69
6.1 Resultados de las variables sociodemográficas	69
6.2 Resultados de las variables en la necropsia	78
6.3 Resultados de las variables de laboratorio.....	88
6.4 Casos con causa de muerte atribuibles a intoxicación por tramadol.....	91
6.4.1 Características sociodemográficas	92
6.4.2 Resultados de las variables en la necropsia	98
6.4.3 Resultados de las variables de laboratorio	102
7. Discusión.....	105
8. Limitaciones del estudio	109
9. Conclusión y recomendaciones	111
9.1 Conclusiones.....	111
9.2 Recomendaciones	113

10. Anexos..... 115

Introducción

El uso de los medicamentos con fin diferente al de su creación ha ido en aumento sobre todo el consumo de analgésicos con acción en los receptores opioides (opiáceos y opioides) debido a la facilidad de acceso en el mercado ilegal y su efecto adictivo (1). En el informe de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) del 2018 se pone en evidencia el aumento del consumo de este tipo de sustancias, y aún más llamativo es la mención sobre la aparición del uso de tramadol como sustancia con fines psicoactivos principalmente en África occidental y septentrional, Oriente Cercano y Medio (2).

Aun cuando el tramadol ($C_{16}H_{26}ClNO_2$) fue descubierto en 1962 como analgésico con características opioides y fue comercializado por la farmacéutica alemana Grünenthal en 1977, sólo hasta 1992 fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el manejo del dolor moderado a severo, desde entonces su uso ha ido en ascenso, debido a su mecanismo de acción no solo en el sistema opioide, sino por su capacidad de interactuar con el sistema monoaminérgico (noradrenalina y serotonina), junto al menor riesgo frente a los opioides clásicos, en cuanto a sus efectos adversos característicos como lo son la hipotensión, bradicardia, somnolencia y depresión respiratoria, entre otros, los cuales pueden llegar incluso a ser mortales(3–5).

Por esta razón se han derivado las diferentes recomendaciones para el uso de este tipo de analgésicos, donde se debe tener en cuenta no solo la intensidad y duración del dolor, también el tipo de dolor para evaluar y determinar sus posibles combinaciones. Un ejemplo es la escalera analgésica de la Organización Mundial para la Salud (OMS) la cual se divide en tres escalones, donde el tramadol aparece en el segundo escalón como opioide débil pero siempre en combinación con otras familias analgésicas, con base a la respuesta del

paciente (6). Sin embargo, la inconformidad, inseguridad y difícil acceso al sistema de salud, junto a su uso crónico, facilidad de compra y presentación (tabletas, ampollas y gotas) ha favorecido la automedicación, donde el consumidor desconoce el costo/beneficio de su ingesta, al prescindir de los riesgos derivados a su uso, sobredosificación, interacción farmacológica, enfermedades preexistentes y errores en su manejo, pueden derivar en complicaciones que se convierten en un mayor costo para el sistema de salud e incluso terminar en un desenlace fatal (7).

Debido a lo anterior, se consideró realizar un estudio descriptivo de corte transversal sobre los casos fatales asociados a la presencia de tramadol positivo, que hayan sido atendidos en la sede de Bogotá del Instituto de Medicina Legal entre los años de 2013 a 2018, lo cual permite tener una perspectiva frente su consumo permitiendo una futura toma decisiones ante su uso, manejo y dosificación en cada uno de los ámbitos desde su venta, administración y dosificación.

1.Planteamiento del problema

El avance de la medicina ha tenido como efecto el aumento en el tiempo de vida de las personas, lo que ha conducido a que se aparezca una gran diversidad de enfermedades crónicas de origen oncológico y no oncológico, esencialmente relacionadas con el sistema osteomuscular (tales como fracturas, artrosis degenerativas, fibromialgia, lumbago, entre otras) y trastornos afectivos y comportamentales, lo que ha conllevado a que se incremente la necesidad de crear nuevos medicamentos en busca de prevenir y/o controlar muchas de estas patologías, esencialmente el dolor (8).

Lo anterior, ha conducido a que se consulte cada día más a los servicios de salud y en respuesta se generen nuevos medicamentos y protocolos para su control, diversificando el mercado y favoreciendo el consumo de forma prescrita y/o automedicada, trayendo consigo la aparición de efectos no deseados que pueden ir desde leves a graves, e incluso a la farmacodependencia, lo que convierte el control y seguimiento del adecuado manejo de estos, en un problema de salud, entendiendo el término salud como “el estado completo de bienestar físico, mental y social, no consiste solamente en la ausencia de enfermedad” una definición dada por la Organización Mundial para la Salud, en la cual se agrega la importancia de las relaciones sociales donde el individuo sea capaz de adaptarse al entorno y a las normas del mismo(7,9). De igual manera, la utilización de medicamentos fuera de la prescripción con un uso no “controlado” es capaz de llevar a efectos no deseados y a complicaciones secundarias por parte del consumidor debido al desconocimiento, lo que se convierte en una carga al sistema sanitario, de ahí la necesidad de fortalecer el objetivo de prevenir y tratar el abuso de sustancias adictivas. Un ejemplo de ello es lo presentado en cálculos de la OMS quienes presentaron como para el 2015 la forma de administración de drogas de manera inyectable eran responsables del 30,00% de infecciones por virus de la inmunodeficiencia humana y contribuían en el 1,50% del total

de la carga de morbilidad, haciendo necesario fortalecer las estrategias en salud pública que den respuesta a los problemas correspondientes a la drogadicción (10).

En cuanto al consumo de medicamentos tipo opioide estos poseen diversos fines, los cuales se extienden desde el tratamiento del dolor hasta un uso no médico como sustancia psicoactiva, lo que genera un crecimiento en el mercado a través de la producción lícita e ilícita, lo cual puede favorecer al aumento de trastornos por uso de opioides (11,12). En respuesta, La Convención Única de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes en 1961, consideró la necesidad de controlar la disponibilidad de ciertos medicamentos para evitar su desviación y abuso, convirtiéndose en un reto para los analgésicos, debido a que no se buscaban desviar el objetivo para el cual se diseñaron (13). Aun con lo anterior, la UNODC, en su informe del 2018 describe el consumo de medicamentos opioides en las distintas regiones del mundo:

- América del Norte, el uso de fentanilo mezclado con otras drogas(3).
- Europa, la heroína en conjunto con metadona, fentanilo y buprenorfina(3).
-
- África, Cercano Oriente y Medio, el uso no médico del tramadol(2,3).

El tramadol tiene como factores asociados a su consumo la popularidad para el manejo del dolor en poblaciones vulnerables económicamente, al aumento en su producción clandestina y la percepción en su uso recreativo capaz de mejorar su estado de ánimo y de energía (3). De hecho, la UNODC menciona como algunos estudios de la OMS ha dejado en visto cómo puede producir una dependencia física y a su vez expone cómo cifras que indica que aproximadamente 19,4 millones de usuarios para el 2016 entre 15 a 64 años son usuarios de los opioides. (3). Otro ejemplo de lo anteriormente mencionado es Australia, quien, desde la introducción del tramadol en el año de 1998, el Comité Asesor de Reacciones Adversas de Drogas recibió 19 informes de eventos adversos, cifras que habían ascendido a 726 para el 2004(14,15). Por su parte en el Reino Unido, el Consejo Asesor sobre el Uso Indebido de Drogas para el año 2013, hace la recomendación de anexar al tramadol a la lista de sustancias controladas después de realizar una revisión donde evidencian el aumento de muertes asociadas al uso de este medicamento la cual pasa de 83 para el 2008 a 154 en el año 2011 donde la mayoría de los sujetos lo habían adquirido sin receta, y advierten sobre la doble acción del tramadol, la cual aumenta el

riesgo de efectos indeseados, para concluir recomendando su regulación y entrenamiento a los prescriptores (15). El panel asesor de CHANGE PAIN América Latina creado en el 2012, en su reunión en agosto del 2016, discutió el papel del tramadol comparándolo con otros analgésicos como AINES (analgésicos no esteroideos) y opioides clásicos, donde revisa el manifiesto del Comité de Expertos en Drogodependencia de la OMS del 2014 sobre el riesgo de abuso, concluyendo que el control internacional de este fármaco es inapropiado, pero hace hincapié en la importancia de conocer las posibles interacciones asociadas a su uso(13).

En Colombia, el tramadol no pertenece a los medicamentos de control especial y monopolio del Estado. El boletín de Información de Medicamentos del Atlántico en su publicación del 2013 presenta datos suministrados por el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, con 1298 casos registrados de casos sin ser reportados eventos mortales (15); sin embargo, para el 2019 aparece la alerta sobre el uso de opioides por el Observatorio de Drogas de Colombia (1) al presentar cifras referentes a las intoxicaciones y muertes con este tipo sustancias, dividiéndolas en psicoactivas y fármacos, en la cual se observa una mayor cantidad de casos reportados para el uso de los medicamentos de este tipo, lo que asociado a la alerta de la UNODC hace que se dirija nuevamente la mirada a estas sustancias y por su inadecuado uso.

Debido a lo anterior, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los decesos con tramadol positivo atendidos en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá, entre los años 2013 y 2018?

2. Justificación

La prolongación en el tiempo de vida ha llevado a la creación de diversos medicamentos con el fin de tratar las enfermedades o síntomas que aparecen como consecuencia del envejecimiento. No obstante, en la búsqueda del placer, control del dolor y comodidad, han aparecido usos no convencionales en diversos fármacos como los son los analgésicos, desviándose del objetivo para el cual fueron creados; hecho que se ve favorecido debido a sus características fisicoquímicas, su mecanismo de acción en el cuerpo humano, capaz de generar dependencia con su uso prolongado e incluso la muerte de ahí que el Comité de Expertos de la OMS en dependencia a Drogas sugiriera en el 2017 una revisión sobre los fármacos analgésicos incluido el tramadol(3).

Los estudios actuales no deben limitarse a conocer los mecanismos de acción y efectividad para los que se diseñó el medicamento; también han de tener en cuenta las características fisicoquímicas, las diversas formas de presentación para su administración, las singularidades de cada individuo como lo es su alimentación o edad, la farmacocinética y dinámica con el agente, su acción frente a las diversas enfermedades preexistentes, su capacidad de interacción con otras sustancias que puedan generar cambios en su metabolismo capaz de aumentar o disminuir su efecto, además de tener en cuenta la facilidad de acceso para su adquisición por parte de las entidades aseguradoras de salud o si es de venta libre e incluso la aparición en el mercado denominado “ilegal”.

El tramadol, al ser un analgésico perteneciente a la familia de los opioides usado habitualmente para el control del dolor, es un medicamento con diferentes tipos de complicaciones entre ellas incluso el abuso de la dosis y automedicación, reforzado por

sus características monoaminérgicas. Incluso más preocupante, es la novedad presentada por la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito, en su reporte del 2018, frente al aumento del consumo de tramadol de manera no convencional en países en vía de desarrollo como África y Oriente Medio, manifestando intranquilidad por la posibilidad de ser replicada esta conducta en otras áreas del mundo, esencialmente en países en vía de desarrollo, lo que podría causar una crisis en un sistema de salud vulnerable. (2,16).

Por otra parte, al realizar una revisión a la base de datos se obtiene que a nivel nacional hay un total de 19 artículos enfocados en los efectos adversos del medicamento, la prescripción de opioides y sobre sus posibles interacciones farmacológicas con medicamentos de uso psiquiátrico; sin embargo, no se observa ningún reporte o documento que se enfoque a estudios post mortem sobre las características epidemiológicas de consumo del fármaco en el ámbito nacional. Asimismo, el Observatorio de Drogas de Colombia presenta una alerta temprana sobre los preparados con opioides, recordando que estos, se hallan bajo el marco regulatorio con la Resolución 1478 de 2006 y son vigilados por el Fondo Nacional de Estupefacientes; no obstante, existen medicamentos no sometidos a este control como lo son la hidrocodona, codeína y el tramadol (1). Incluso, como se presenta en la tabla 2-1, referente al comportamiento de los últimos tres años hasta abril del 2019 del Sistema de Vigilancia en Salud Pública para los opioides donde se describió las muertes atribuibles a la exposición se observa cómo se habían reportado un total de 12 casos (1).

Tabla 2- 1. Reporte de muertes atribuibles a la exposición a opioides.

Tipo de sustancias	Muertes atribuibles			
	2016	2017	2018	2019
Sustancias psicoactivas opioides (incluyen heroína y medicamentos opioides)	2	3	1	0
Medicamentos opioides	2	2	2	0
Total	4	5	3	0

Tomado de (1). Reportes hasta el 24 abril 2019.

Teniendo en cuenta la poca información disponible en Colombia, surge el interés y la necesidad de caracterizar epidemiológicamente el consumo del tramadol, a partir de los casos fatales atendidos en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, para ampliar el conocimiento sobre este tema. Por lo cual se seleccionó a la Sede Bogotá entre los años 2013-2018, buscando tener un panorama frente a un posible uso y/o manejo inadecuado en los diferentes rangos de edad disponibles, a partir de los estudios toxicológicos post mortem para la evaluación retrospectiva, y futuras toma de decisiones en las políticas de seguridad de medicamentos.

3.Estado del arte

El tramadol es un medicamento analgésico sintético perteneciente a la familia de los opioides, utilizado para el manejo del dolor de intensidad moderada a severa debido a su capacidad de actuar en el sistema opioide y monoaminérgico(4); así mismos, su uso se ha vuelto común en los diferentes ámbitos de atención en salud, secundario al aumento de expectativa de vida y con ello la aparición de enfermedades crónicas(17); sin embargo, ha surgido la preocupación frente a su posible uso inadecuado. Lo que ha generado se realicen múltiples estudios sobre sus beneficios y riesgos respecto a otros medicamentos incluso de su misma familia.

Debido a lo anterior, se realizó una búsqueda de la terminología seleccionada en las bases de datos de Pubmed, Scopus y LILACS, de forma independiente y posteriormente con el uso de tesauros, utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y los encabezados en temas médicos (*MeSH, Medical Subject Headings*), lo cual favorece la indagación de información relacionada con la investigación. De igual forma, se aplicó un límite de 6 años para las publicaciones con el fin de obtener la literatura más reciente del tema. Para lo anterior, se eligieron los siguientes términos:

Términos MeSH

- *Tramadol*
- *Toxicology*
- *Pharmacology*
- *Adverse effects*

- *Serotonin*
- *Cytochrome P450 2D6*
- *Postmortem changes*

Términos DeCS

- Tramadol
- Toxicología
- Farmacología
- Efectos adversos
- Serotonina
- Citocromo P450 2D6
- Cambios *post mortem*

Al realizar una búsqueda general en la base de datos de Pubmed se obtiene un total de 5208 artículos que hacen referencia al tramadol, de los cuales un 88,46% (4607) corresponde al idioma inglés y el 1,17% (61) a español; en tanto, la cifra restante son documentos en diferentes idiomas a los mencionados. Por otra parte, al establecer un límite de tiempo de 6 años correspondiente al 2014-2019, nos ofrece una cantidad de 2053 publicaciones, valor que disminuye a un total de 1061 teniendo en cuenta solo las que hacen referencia a estudios en humanos, como se observa en los gráficos 3-1 y 3-2.



Gráfico 3- 1. Cantidad de publicaciones en PubMed sobre tramadol entre los años 2014-2019.

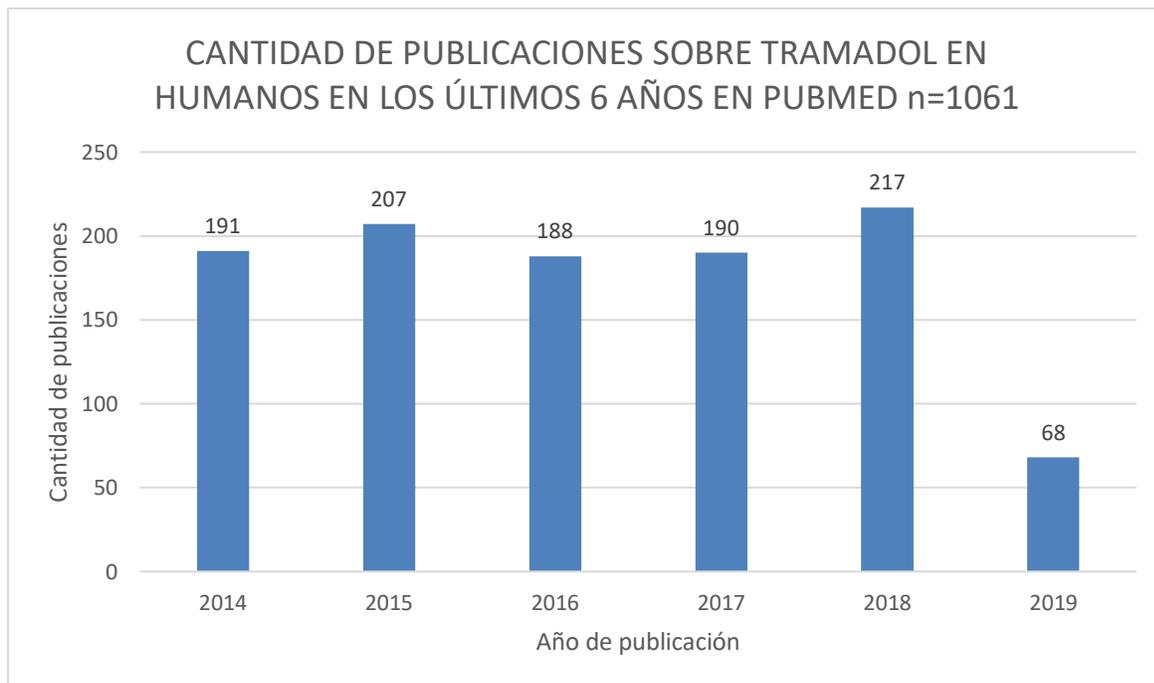


Gráfico 3- 2. Cantidad de publicaciones sobre tramadol en humanos en PubMed entre los años 2014-2019.

Adicionalmente se realiza una búsqueda de los términos elegidos, donde se observa como la mayoría de las publicaciones se hallan enfocados en la farmacología y efectos adversos como se observa en la gráfica 3-3.

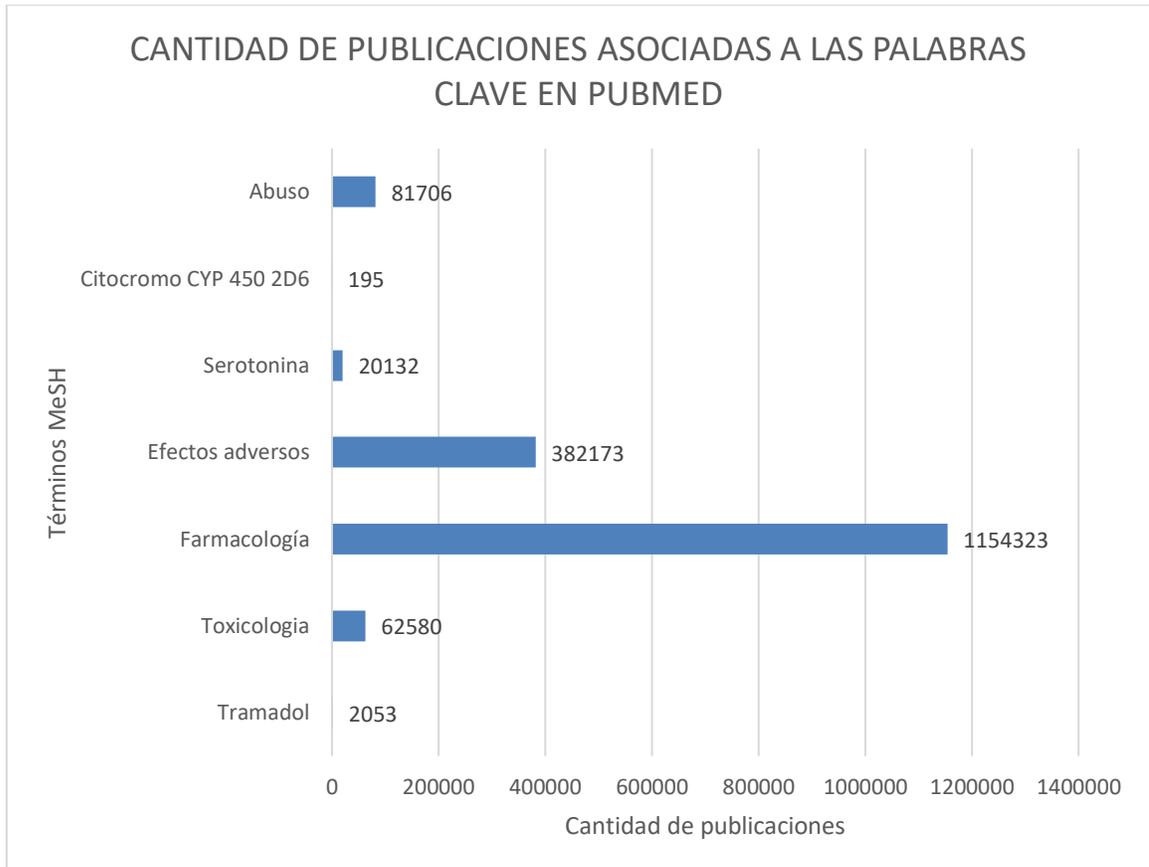


Gráfico 3- 3. Cantidad de publicaciones con uso de palabras clave en PubMed entre los años 2014-2019.

Sumado a esto, al utilizar las palabras claves seleccionadas previamente asociadas al tramadol por medio de los tesauros, se observa que la mayoría de las publicaciones hace referencia a estudios en farmacología y efectos adversos con 607 y 389 artículos respectivamente, seguido por su relación con la serotonina como se describe en el gráfico 3-4. En cuanto a lo que corresponde a estudios *post mortem* se encuentran 5 documentos que hace referencia a investigaciones en este ámbito.

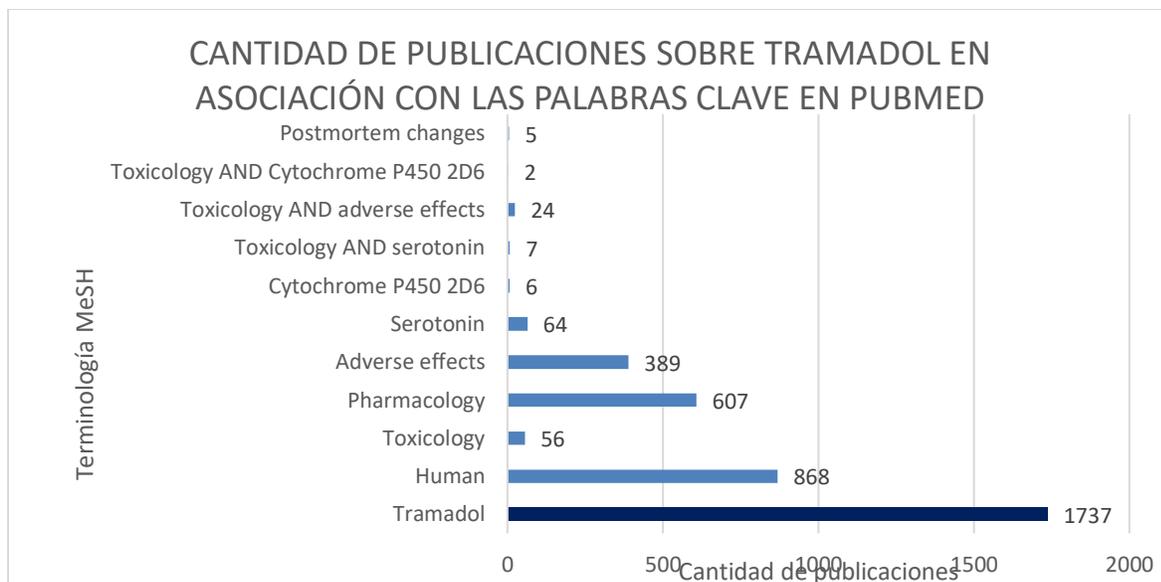


Gráfico 3- 4. Cantidad de publicaciones sobre tramadol con uso de palabras clave con tesauros en PubMed entre los años 2014-2019.

En lo correspondiente a estudios internacionales presentes en la base datos Pubmed, se observa como para los últimos 7 años (2013-2019) existen 5 estudios referentes a la evaluación de cambios *post mortem* en humanos los cuales hacen referencia a estudios de laboratorio para determinar fenómenos de redistribución, variables farmacogenéticas y casos fatales. Siendo, solo 2 enfocados a la descripción de casos, mientras uno está fuera de ese límite de tiempo establecido, debido a que fue publicado en el año 2007, se presentan las publicaciones en la tabla 3-1.

Tabla 3- 1. Resumen analítico de los estudios internacionales referentes al tramadol entre los años 2013 al 2019.

Identificación	Objetivo general y palabras clave	Instrumentos recolección de datos	Resultados
Gascho D, Brockbals L, Steuer AE, Staeheli SN, Kraemer T, Ebert LC. <i>Time-Dependent Post mortem</i>	Estudio de los fenómenos de redistribución <i>post mortem</i> en opioides incluido tramadol en muestras de sangre y tejidos mediante biopsia	Se realiza recolección de muestras al ingreso para la autopsia y 24 horas después, con posterior análisis con cromatografía líquida y	El tramadol no muestra tendencia clara de redistribución <i>post mortem</i> y para su

<p><i>Redistribution of Opioids in Blood and Alternative Matrices. J Anal Toxicol. 2018;42(6):365–74.</i></p>	<p>guiada por tomografía computarizada.</p> <p>Palabras clave: <i>Autopsy, humans, opioid-related Disorders, substance abuse Detection.</i></p>	<p>espectrometría de masas en tándem.</p>	<p>metabolito O desmetil tramadol.</p>
<p>Chen TC, Chen LC, Knaggs RD. <i>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;27(5):487–94.</i></p>	<p>Explicar el creciente uso de tramadol, evaluando el impacto y muertes relacionadas en los años de 1993 a 2015.</p> <p>Palabras clave: <i>drug utilisation, interrupted time series analysis, pharmacoepidemiology, tramadol classification; tramadol-related mortality.</i></p>	<p>Por medio de un estudio transversal que utilizó los datos de pacientes en los años de 1993-2015.</p>	<p>El aumento del uso de tramadol estuvo influenciado por aumento en prevalencia e incidencia de usuarios, dosis diaria y días de suministro.</p>
<p>Gioia S, Lancia M, Bacci M, Suadoni F. <i>Two Fatal Intoxications Due to Tramadol Alone. Am J Forensic Med Pathol. 2017;00(00):1.</i></p>	<p>Presentar dos casos fatales debido a la intoxicación por tramadol.</p> <p>Palabras clave: <i>forensic pathology, tramadol, overdose, poisoning, intoxication, post mortem, autopsy, suicide.</i></p>	<p>Descripción de casos y revisión de literatura.</p> <p>Hombre 47 años con antecedentes de adicción y uso tramadol para el dolor. Y hombre 17 años con ingesta tramadol por dolor inespecífico. En ninguno se encontró otra sustancia.</p>	<p>La presencia de tramadol en altas dosis se ha vuelto más frecuente y pueden conducir a la muerte en ausencia de otras sustancias.</p>
<p>Häkkinen, M., Vuori, E., & Ojanperä, I. (2014). <i>Prescription opioid abuse based</i></p>	<p>Estimar la relación entre abuso de opioides recetados y uso total, con</p>	<p>Muertes en Finlandia entre el 2010-2011 con reporte positivo para opioides.</p>	<p>Abuso de opioides de forma fatal se concentró para tramadol entre</p>

<p>on representative post mortem toxicology. <i>Forensic Science International</i>, 245, 121–125.</p>	<p>base a un estudio <i>post mortem</i>.</p>		<p>edades de 20-49 años.</p>
<p>Fonseca S, Amorim A, Costa HA, Franco J, Porto MJ, Santos JC, et al. <i>Sequencing CYP2D6 for the detection of poor-metabolizers in post-mortem blood samples with tramadol</i>. <i>Forensic Sci Int</i>. 2016; 265:153–9.</p>	<p>Desarrollo de una metodología para la detección de variantes genéticas que causan actividad pobre o ausente de CYP 2D6.</p> <p>Palabras clave: <i>pharmacogenetics, CYP2D6, por metabolizer, tramadol, post-mortem, forensic Toxicology</i>.</p>	<p>Desarrollo, medición y validación de método para estudio de variantes genéticas de la CYP2D6.</p>	<p>El metabolismo de tramadol se correlaciona con el fenotipo de metabolizador, estableciendo la aplicación de estudios genéticos en toxicología forense.</p>
<p>Costa I, Oliveira A, Pinho PG De, Teixeira HM, Moreira R, Dinis-oliveira RJ. <i>Post mortem Redistribution of Tramadol and O - Desmethyltramadol</i>. <i>J Anal Toxicol</i>. 2013; 37:670–5</p>	<p>Estudio de la redistribución <i>post mortem</i> del tramadol y de su metabolito O-desmetil tramadol, mediante la cromatografía de gases-espectrometría de masas.</p> <p>Palabras clave: <i>Humans, tramadol/poisoning, tissue distribution, Drug overdose</i>.</p>	<p>Se obtuvo muestras sanguíneas cardiaca y femoral para su análisis por medio de cromatografía de gases-espectrometría de masas.</p>	<p>Consideran se requiere realizar las interpretaciones cuantitativas de casos fatales por intoxicación con tramadol, con base a los resultados de sangre femoral.</p>
<p>Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. <i>Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995-2005</i>. <i>Forensic</i></p>	<p>Examinar las intoxicaciones fatales no intencionales de tramadol a partir de los casos forenses suecos entre 1995-2005.</p>	<p>Se analizaron los casos desde 1995-2005 de intoxicaciones fatales no intencionales por tramadol obteniendo 17 casos (11 hombres</p>	<p>Se identificó historia de abuso en 14 sujetos y abuso actual en 8, considerando un posible factor de riesgo y se debe</p>

Sci Int. 2007;173(2-3):107-11.	Palabras clave: <i>Tramadol; intoxication; fatal outcome; autopsy.</i>	y 6 mujeres). Se presentan 11 casos con múltiple consumo medicamentos.	vigilar su prescripción en dichos casos.
--------------------------------	--	--	--

Al ampliar la búsqueda de información a la base de datos de Scopus se obtiene un total de 6418 publicaciones como se observa en la gráfica 3-5, de las cuales solo 1886 (29,39%) son de acceso abierto; del total se tiene como idioma predominante el inglés con 6211 (96,77%) en tanto para el español se hallan 58 referencias (0,90%). Respecto al país de publicación en primer lugar se halla Estados Unidos con 1660 (24,93%) seguido por India con 610 (9,50%).

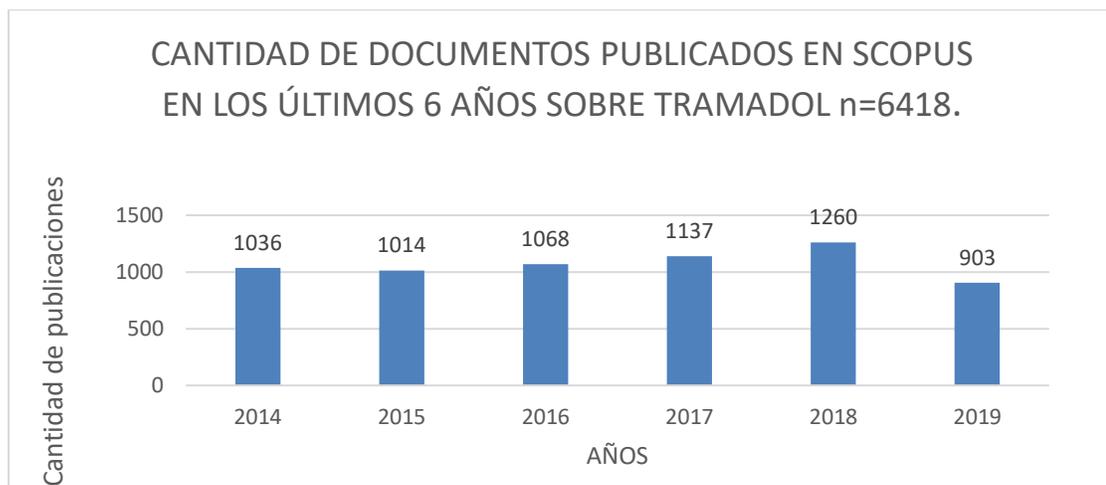


Gráfico 3- 5. Cantidad de publicaciones en Scopus sobre tramadol entre los años 2014-2019.

Respecto a la cantidad de publicaciones utilizando las palabras claves (MeSH) teniendo como límite el periodo de tiempo entre el 2014-2019, permite observar como la mayoría de las publicaciones hacen referencia al termino de efectos adversos y en quinto lugar al termino toxicología como se describe en la gráfica 3-6.

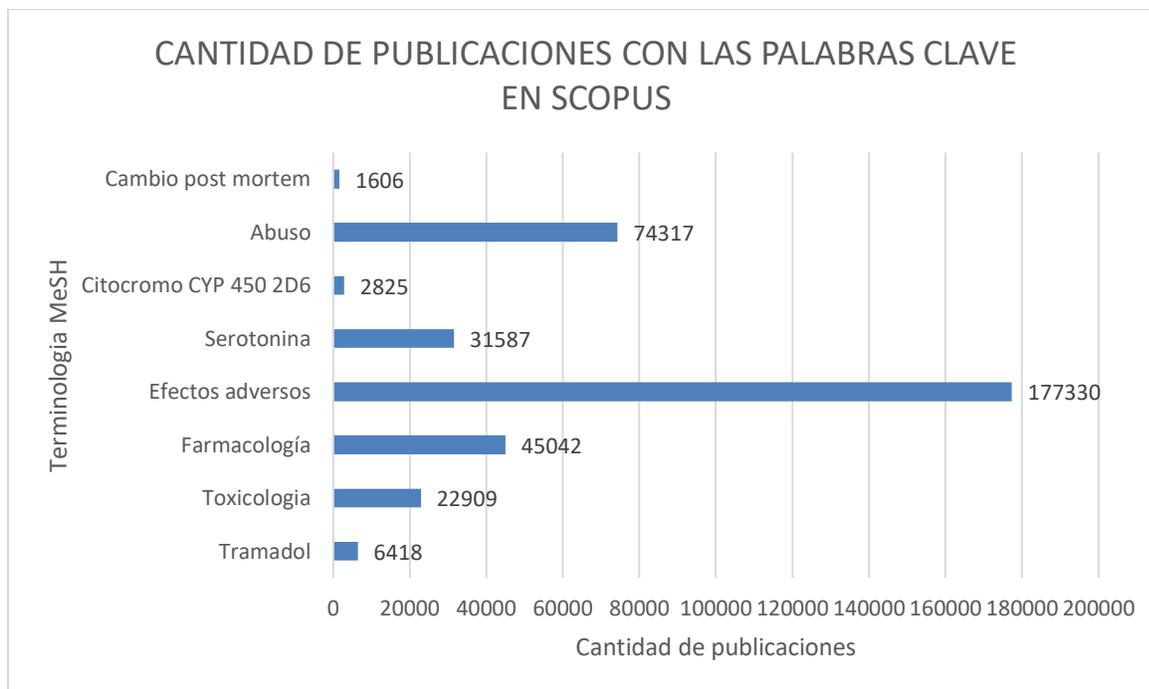


Gráfico 3- 6. Cantidad de publicaciones con uso de palabras clave en Scopus entre los años 2014-2019.

Por otro lado, al usar las palabras claves asociadas al termino tramadol a través de los tesauros para el periodo entre 2014-2019 se identificó que la mayoría de las publicaciones están asociadas a la farmacología con una cifra de 2942, seguida por toxicología con 1213 documentos, pero al agruparle junto a “*postmortem changes*” esta cifra desciende a 15 ninguno de origen latinoamericano, de los cuales 13 (86,67%) se hallan escritos en inglés. Ver gráfica 3-7.

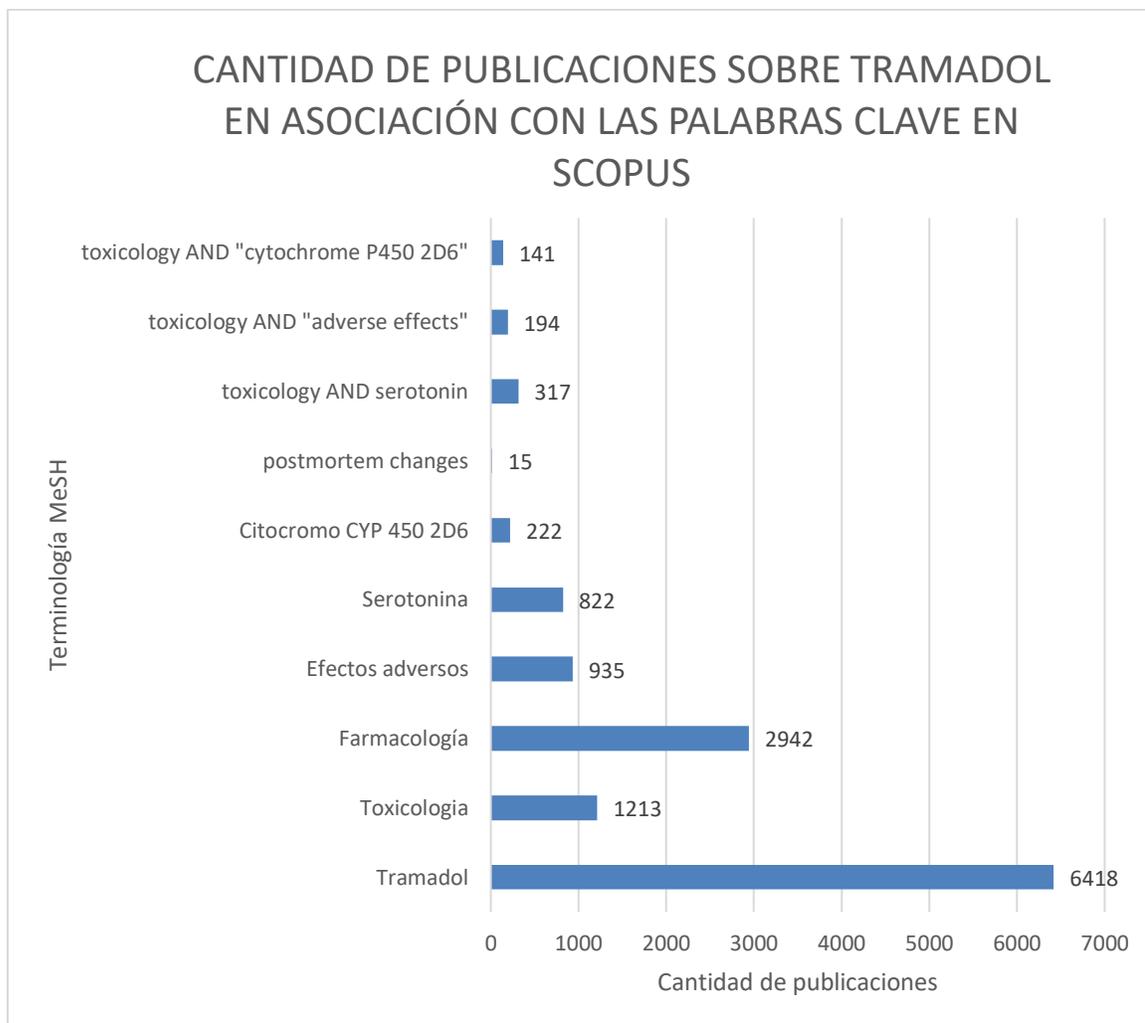


Gráfico 3- 7. Cantidad de publicaciones sobre tramadol con uso de palabras clave con tesauros en Scopus entre los años 2014-2019.

Al limitar la búsqueda a publicaciones en humanos de los 15 documentos correspondientes a estudios post mortem la cifra desciende a 11 de los cuales 1 se presentó previamente en la búsqueda en PubMed. Adicionalmente una publicación evalúa el método UHPLC-DAD-CAD en diferentes fármacos y se excluyen 2 casos que hacen mención del tramadol en el ámbito *post mortem*, pero corresponden a una investigación enfocada en un reporte caso sobre el uso de la insulina, y a matrices alternativas en estudios de anfetaminas. El resto de los casos se presenta en la siguiente tabla 3-2.

Tabla 3- 2. Resumen analítico de los estudios internacionales referentes al tramadol entre los años 2013 al 2019.

Identificación	Objetivo general y palabras clave	Instrumentos recolección de datos	Resultados
<p>McLean-Tooke A, Goulding M, Bundell C, White J, Hollingsworth P. <i>Postmortem serum tryptase levels in anaphylactic and non-anaphylactic deaths</i>. J Clin Pathol. 2014;67(2):134–8.</p>	<p>Medición de los niveles de triptasa de mastocitos y comparación en muertes coronarias y 10 anafilácticas. De igual manera compararon el sitio de muestreo, la hemólisis en la muestra y si la presencia de opiáceos afecta los niveles de triptasa.</p> <p>Palabras clave: No disponibles</p>	<p>Obtuvieron suero de 3 zonas (aortica, femoral y subclavia) en un total de 189 muertes coronarias recolectadas entre septiembre y octubre del 2009 y febrero y abril del 2010, que se compararon con 10 con muerte por anafilaxia recolectadas entre el 2006-2011.</p>	<p>Los niveles de triptasa fueron superiores (>11,4 µg / L) en el 57,00% de las muestras aórticas, 58,00% de las femorales y 30,00% de las subclavias. Siendo mayor el resultado a nivel aórtico con una sensibilidad del 80,00% y especificidad del 92,10% en muertes asociadas anafilaxia para cifras superiores a > 110 µg / L. Sin presentar correlación entre la triptasa y la presencia de opiáceos (morfina, codeína, oxicodona, metadona y tramadol).</p>
<p>McIntyre IM, Mallett P, Stabley R. <i>Postmortem distribution of trazodone concentrations</i>. Forensic Sci Int [Internet]. 2015; 251:195–201</p>	<p>Comparar concentraciones no tóxicas de trazodona en hígado, sangre periférica y central, para establecer la distribución postmortem y la correlación entre diferentes muestras.</p>	<p>Se obtiene los especímenes de 19 casos de autopsias realizadas por la Oficina Forense de San Diego, California, EU. En un periodo de 8 meses (octubre 2019- junio 2014) entre las primeras 24-48 horas de defunción. A las cuales se les determino</p>	<p>Sugiere que en las concentraciones <i>post mortem</i> valores < 1,0 mg/L en sangre periférica y < 2,2 mg/L en hígado como no tóxicas. Consideran poco probable que la trazodona muestre una redistribución significativa.</p>

	Palabras clave: <i>Trazodona, peripheral blood central, central blood, liver, postmortem Redistribution.</i>	adicionalmente la presencia de alcohol, sustancias volátiles simples, drogas de abuso y alcalinas.	Se observa que de los 19 casos el identificado como 15 corresponde a una muerte accidental donde la trazodona fue causa o factor asociado. De igual manera este era positivo para tramadol, oxicodona y doxilamina.
Rohrig TP, Hicks CA. <i>Brain tissue: A viable postmortem toxicological specimen.</i> J Anal Toxicol. 2015;39(2):137–9.	Comparar las concentraciones de 30 drogas (incluido el tramadol) y sus metabolitos en el tejido cerebral, sangre cardiaca y femoral. Palabras clave: No disponibles	Evaluación de los casos atendidos en el Centro Regional de Ciencias Forenses del Condado de Sedgwick en el periodo del 2007 al 2014 excluyendo casos que se descompusieron. Donde se analizó por métodos cromatográficos estándar validados.	Existe una correlación positiva entre las concentraciones en tejido cerebral y las sanguíneas.
Langford AM, Bolton JR, Carlin MG, Palmer R. <i>Post-mortem toxicology: A pilot study to evaluate the use of a Bayesian network to assess the likelihood of fatality.</i> J Forensic Leg Med [Internet]. 2015; 33:82–90.	Establecer una base de datos que relacione la patología toxicológica para desarrollar un sistema probabilístico al utilizar una red bayesiana (modelo probabilístico) teniendo en cuenta las características físicas, hallazgos patológicos en la autopsia y los resultados analíticos toxicológico para la interpretación de la relación de los	Es un estudio piloto de casos forenses atendidos en Sunderland, Reino Unido en el periodo de 2011-2013 que cumplen con las variables para el modelo probabilístico (n=58). Donde el 39% fallecieron por causa natural, 33% se halla relacionado con uso de drogas, 7% se asocia alguna patología y drogas.	Se presenta 2 casos con reporte cuantitativo de tramadol, identificados como caso 3, cuya causa muerte es bronconeumonía asociado al uso morfina y benzodiazepinas en conjunto al alcohol y tramadol. Y el caso 5 con rango no terapéutico donde recomiendan revalorar la causa muerte. El modelo es útil para la relación de causa muerte

	<p>fármacos en su defunción.</p> <p>Palabras clave: <i>Post-mortem toxicology, interpretation, Bayesian network, death certification.</i></p>		<p>por una sustancia, pero en combinación patología+ droga solo indica cual era más propensa a causarla.</p>
<p>Ahlner J, Holmgren A, Jones AW. <i>Demographics and post-mortem toxicology findings in deaths among people arrested multiple times for use of illicit drugs and/or impaired driving.</i> Forensic Sci Int [Internet]. 2016; 265:138–43.</p>	<p>Comprobar la hipótesis correspondiente a que las personas con múltiple arresto sufren un problema de abuso de sustancias y/o trastorno de personalidad, lo que conlleva aun mayor riesgo de muerte prematura por intoxicación con drogas (sobredosis).</p> <p>Palabras clave: <i>Alcohol, autopsy, drug abuse, poisoning deaths, repeat offenders, recidivism.</i></p>	<p>Corresponde a un estudio retrospectivo que analizó la base de datos de toxicología forense nacional de Suecia (TOXBASE) en el periodo de 1993-2010 obteniendo 3943 individuos con 2 o más arrestos por uso de drogas y/o problemas de conducción. Estos casos posteriormente fallecieron por intoxicación por drogas u otras causas. Del total 1807 (46%) fallecieron por sobredosis de drogas y 2136 (54%) por otras causas. El 90% de los reincidentes eran hombres. Entre los fármacos se observan como 145 casos fallecen por uso tramadol (8%) y 57 (3%) individuos que fallecen por otras causas</p>	<p>Los sujetos arrestados de forma reincidente por el uso de drogas ilícitas y/o conducción poseen mas probabilidad de morir por sobredosis. Por lo cual recomiendan establecer condenas no convencionales incluidos tratamientos de rehabilitación.</p>

		consumían este medicamento.	
Klima M, Altenburger MJ, Kempf J, Auwärter V, Neukamm MA. <i>Determination of medicinal and illicit drugs in post mortem dental hard tissues and comparison with analytical results for body fluids and hair samples.</i> Forensic Sci Int. 2016; 265:166–71.	Estudiar el tejido dental como matriz para estudios toxicológicos <i>post mortem</i> comparándolo con matrices de sangre cardíaca, sangre femoral, orina, contenido estomacal y cabello. Palabras clave: <i>Forensic toxicology, alternative matrices, teeth, drugs of abuse, post mortem toxicology</i>	En un estudio piloto, analizó 1 diente de 3 individuos en busca de drogas medicinales e ilícitas cuantitativamente con cromatografía líquida, comparándole con resultados en otras matrices. Se observa como las concentraciones de los fármacos detectados disminuyeron en el siguiente orden: material cariado> raíz> corona. De los 3 individuos el caso 1 reporta la presencia de O-desmetiltramadol solamente en cabello sin ser detectado. Y el caso 2 reporta la presencia de tramadol en sangre, orina, cabello y tejido dental, ultimo por medio de la LC MS/MS.	El tejido dental podría ser una matriz alternativa para el estudio de consumo de drogas ya que parece superponerse a los otros especímenes.
Zilg B, Thelander G, Giebe B, Druid H. <i>Postmortem blood</i>	Investigar las diferencias entre la concentración arteriovenosa en vasos periféricos y	Se recogieron muestras sanguíneas en 48 casos de muertes sospechosas de intoxicación durante la	Los resultados sugieren que la toma de muestras de sangre post mortem debe realizarse lo antes posible después de la

<p>sampling— Comparison of drug concentrations at different sample sites. Forensic Sci Int [Internet]. 2017; 278:296–303.</p>	<p>cardiaca en una variedad de medicamentos previamente establecida.</p>	<p>autopsia en el Departamento de Medicina Forense en Estocolmo, Suecia, entre 2012 y 2016. Se recogieron muestras del corazón derecho e izquierdo, la arteria carótida, la vena yugular, la arteria ilíaca externa y la vena ilíaca externa. Se presenta como el Vd altera la concentración en cada muestra e igualmente el intervalo postmortem de toma de esta.</p>	<p>muerte y que la sangre venosa periférica, si está disponible, debe usarse para el análisis.</p>
---	--	--	--

Respecto, a los estudios nacionales, hay un total de 19 artículos; sin embargo, ninguno hace referencia al tramadol en estudios *post mortem*, uno de ellos no se encuentra disponible para su revisión y 2 hacen mención del tramadol, sin embargo, se enfocan en patologías diferentes como lo es la porfiria, se presenta en la tabla 3-3 las publicaciones. Igualmente, se encuentra dos reportes, uno correspondiente al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en el 2018 referente a la seguridad de los medicamentos que contienen opioides haciendo énfasis en las indicaciones, contraindicaciones y advertencias incluyendo el tramadol(18), y uno correspondiente al Observatorio de Drogas de Colombia sacando una alerta temprana en el 2019 debido a la preocupación mundial referente al consumo de opioides como sustancias con fines psicoactivos(1). Esto deja en evidencia la poca información disponible en el ámbito nacional sobre este medicamento y el uso de las investigaciones de casos forenses como medio para análisis de consumo de sustancias y vigilancia.

Tabla 3- 3. Resumen analítico de los estudios nacionales referentes al tramadol.

Identificación	Objetivo general y palabras clave	Instrumentos recolección de datos	Resultados
Moyano J, Figueras A. <i>A review of opioid prescription in a teaching hospital in Colombia.</i> <i>J Pain Res.</i> 2012; 5:237–42.	Revisión de la prescripción de opioides en pacientes hospitalizados en un hospital universitario, en el mes de julio de 2009. Palabras clave: Utilización de drogas; dolor; tramadol; morfina; hidromorfona; petidina.	Se analizan registro de la formulación en el mes de julio del 2009, con un total de 1156 pacientes, en un hospital universitario en Colombia.	La mayoría de la prescripción corresponde a opioides débiles vía endovenosa para dolor agudo y crónico, esencialmente en áreas quirúrgicas.
Machado-Albaa JE, Morales-Plaza CD. Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepresivos y otros medicamentos en pacientes colombianos. <i>Rev Colomb Psiquiatr</i> [Internet]. 2013;42(2):162–6.	Determinar las posibles interacciones medicamentosas con agentes antidepresivos en bases de datos de pacientes en el Sistema de Seguro de Salud de Colombia. Palabras clave: agentes antidepresivos; medicamentos recetados; amitriptilina; fluoxetina; trazodona; antagonistas colinérgicos; tramadol; reacción adversa a medicamentos en Colombia; farmacovigilancia.	Revisión de base de datos de usuarios en Colombia, sobre la dispensación de drogas para identificar las interacciones entre los agentes antidepresivos, antagonistas colinérgicos y el tramadol para el año 2010. Obteniendo un total de 114,465 de usuarios mensuales de agentes antidepresivos.	La farmacovigilancia es una herramienta para optimizar recursos y prevenir resultados negativos asociados con la medicación, por lo cual se recomienda realizar búsquedas sistemáticas para mejorar los programas de vigilancia.
Montoya G, Vaca C, Parra MF. Detección de	Describir y estimar la frecuencia de efectos secundarios, incluida la	Seguimiento a efectos secundarios de dipirona y tramadol	El impacto de los efectos secundarios de los

<p>efectos secundarios asociados a la administración de tramadol y dipirona en un hospital de alta complejidad. Biomédica. 2009;29(3):369.</p>	<p>falla terapéutica, asociados al uso de tramadol y a la dipirona en el Hospital Universitario de La Samaritana (III nivel).</p> <p>Palabras clave: dipirona/efectos secundarios; tramadol/efectos secundarios; costos en medicamentos; fármaco epidemiología.</p>	<p>en pacientes hospitalizados en las áreas de ortopedia, medicina interna y cirugía, por seis meses en el Hospital Universitario de La Samaritana (III nivel). Se detectaron 213 efectos secundarios en 171 de los 2547 pacientes. El 53,4% se clasificó como posible para la dipirona y 46,82% para el tramadol; el 0,62%, (16 casos) correspondió a efectos secundarios serios.</p>	<p>medicamentos, los recursos que se emplean en su atención y la capacidad de prevenirlos, implica requiere la instauración de programas de farmacovigilancia.</p>
<p>Támara LM. <i>Descriptive cohort trial of terminal patients in medical home care in Bogotá - 2008-2012</i>. Rev Colomb Anestesiol [Internet]. 2014;42(2):100–6.</p>	<p>Describir la proporción de pacientes en fase terminal que solicitaron atención medica privada de cuidados paliativos en el periodo entre 2008-2011 que requirieron sedación y manejo nutricional.</p> <p>Palabras clave: <i>palliative care, ambulatory care, ethics, clinical, aged, analgesia.</i></p>	<p>Se realizó un estudio descriptivo de una cohorte de 164 pacientes terminales atendidos en Bogotá, donde el 54% (n=90) se atendieron hasta fallecer. Se presento un rango de edad de 37-94 años donde el 63% eran mujeres. El medicamento más usado fue el tramadol con un 82% (n=74). Para el 73% de los casos requirieron sedación superficial</p>	<p>Se requiere ampliar los estudios en individuos con estas condiciones que permita la toma de decisiones de manejo y cuidados, en el ámbito paliativo en el país.</p>

<p>Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. <i>Opioids compared with placebo or other treatments for chronic low back pain: An update of the cochrane review. Spine</i> (Phila Pa 1976). 2014;39(7):556–63.</p>	<p>Evaluar la eficacia de los opioides en adultos con dolor lumbar crónico.</p> <p>Palabras clave: <i>analgesics, opioid/adverse effects, opioid/therapeutic use, buprenorphine/therapeutic use, Cochrane Review, hydromorphone/therapeutic use, low back pain/drug therapy, meta-analysis, morphine/therapeutic use, oxycodone/therapeutic use, oxymorphone/therapeutic use, sciatica/drug therapy, systematic review, tramadol/therapeutic use</i></p>	<p>Se realiza una revisión sistemática en Cochrane desde el 2007 hasta octubre del 2012 de ensayos controlados aleatorizados en diferentes bases de datos con un total de quince ensayos (5540 pacientes). Se evidencio que el tramadol fue mejor que el placebo, pero un estudio demostró poca diferencia entre el tramadol y celecoxib</p>	<p>Se evidencia mayor eficiencia de los opioides en comparación con el placebo para el manejo del dolor lumbar crónico de forma aguda. No hay claridad en uso a largo plazo. comparación con el placebo</p>
<p>Villegas Pineda MH, Herrera C, León Martínez T, Ordoñez Fernández V. Impacto del manejo con neuroestimulación en un paciente con síndrome doloroso complejo y cambios tróficos severos. Reporte de caso. <i>Rev Colomb Anestesiol.</i> 2014;42(4):321–4.</p>	<p>Se presenta el caso de un paciente con diagnóstico de síndrome doloroso regional complejo quien se le adiciona a su tratamiento la neuroestimulación para el control de sus síntomas.</p> <p>Palabras clave: Síndrome doloroso regional complejo, neuroestimulación y causalgia.</p>	<p>Se presenta un caso con un paciente de sexo masculino con 55 años quien presento un trauma en mano derecha presentando posterior a tratamiento dolor persistente y edema progresivo desde hace 8 años, quien recibió múltiples tratamientos incluido tramadol con 4 capsulas diaria y con abandono tratamiento farmacológico. Por lo cual se planteo el manejo con</p>	<p>El manejo con neuroestimulación puede generar un impacto favorable en el manejo sintomático del síndrome doloroso regional complejo.</p>

		neuroestimulación y se ajusta manejo medicamentoso suspendiendo tramadol presentando mejoría síntomas.	
Cristancho RA, Vecino AI, Misas JD. Evaluación de costo/efectividad de tres combinaciones fijas de acetaminofén y opiáceos para el manejo del dolor agudo en Colombia. Rev Colomb Anestesiol. 2015;43(1):87–94.	Comparar 3 formulaciones combinadas de acetaminofén en Colombia en cuanto a costo-efectividad en dos canales específicos: institucional y al por menor representando los precios al consumidor (2011). Palabras claves: Economía farmacéutica, analgésicos opioides, dolor agudo, salud pública, Colombia.	Análisis utilizando el NNT como medida de desenlace definida como número de personas necesario a tratar para evitar un episodio específico.	La formulación acetaminofén + codeína tiene menor costo y mayor efectividad las primeras 4-6 horas en comparación con acetaminofén hidrocodona y acetaminofén + tramadol.
Ceballos-González M, Orozco-Ramírez LE, Sierra-Abaunza JM, Sánchez-Higueta EL, Lugo-Agudelo LH. Análisis de costo-efectividad de cinco estrategias farmacológicas para el tratamiento de primera línea de	Determinar la relación costo-efectividad de cinco formulaciones (amitriptilina, duloxetina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina y tramadol) para el tratamiento de primera línea del dolor neuropático en Colombia. Palabras clave: Evaluación de costo-efectividad, farmacología, manejo del dolor, neuralgia. t	Se construyó un árbol de decisiones comparando las formulaciones, se extrajo la probabilidad de transición de una revisión sistemática. Y los costos se evaluaron mediante un consenso de expertos y valoración de los recursos.	La pregabalina resulto la mejor alternativa por lo cual puede ser considerada como la primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.

<p>pacientes con dolor neuropático en Colombia. <i>Intereia</i>. 2016;29(4):S-110-S-121.</p>			
<p>García-Orjuela MG, Alarcón-Franco L, Sánchez-Fernández JC, Agudelo Y, Zuluaga AF. <i>Dependence to legally prescribed opioid analgesics in a university hospital in Medellín-Colombia: An observational study</i>. BMC Pharmacol Toxicol [Internet]. 2016;17(1):1–6.</p>	<p>Identificar a los pacientes dependientes a analgésicos opioides recetados legalmente en un hospital Universitario de Medellín, Colombia, en un periodo de 4 años (enero 2011 y diciembre 2014) caracterizando a esta población.</p> <p>Palabras clave: <i>analgesics, opioid-related disorders, tramadol, pain</i></p>	<p>Se realizó un estudio observacional buscando a los pacientes a partir del código internacional de enfermedades versión 10 relacionado con el trastorno por opioides, eventos adversos o dolor. Se encontraron 60 pacientes con dependencia a opioides a partir de 3332 historias revisadas, siendo el tramadol el opioide más utilizado seguido por la morfina y oxycodona.</p>	<p>La dependencia de opioides prescritos legalmente puede presentarse tras prolongado uso y con inadecuado control del dolor.</p>
<p>Fuentes-Losada LM, Vergara-Amador E, Laverde-Cortina R. <i>Pain management assessment in children with limb fractures in an emergency service</i>. Rev</p>	<p>Evaluar el manejo del dolor en pacientes con fracturas en extremidades con edades entre los 3 y 17 años mediante la escala FPS-R en las primeras 6 horas.</p> <p>Palabras clave: dolor, servicios de salud del niño, manejo del dolor, dolor</p>	<p>Se realizó una cohorte observacional entre la fecha de octubre de 2013 y enero de 2014, con un total de 60 pacientes e identificando 4 esquemas farmacológicos dipirona (63%),</p>	<p>La monoterapia con dipirona o tramadol presentaron los mejores resultados para el control del dolor en intensidad en comparación con su combinación.</p>

Colomb Anestesiol [Internet]. 2016;44(4):305–10.	musculoesquelético, fracturas óseas.	dipirona y tramadol (10%), tramadol (8,3%) y acetaminofén (6,6%).	
Rodríguez MC, Villamor P, Castillo T. <i>Assessment and management of pain in pediatric otolaryngology</i> . Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]. 2016; 90:138–49.	Abordar la revisión de las definiciones actuales del dolor, sus mecanismos fisiológicos y las consecuencias asociadas a su manejo inadecuado en la población pediátrica en el área de la otorrinolaringología. Palabras clave: <i>children, pediatrics, otolaryngology, pain measurement, pain management, analgesia</i> .	Se efectuó una revisión en base de datos a partir de términos MeSH: niños, pediatría, otorrinolaringología, medición del dolor, manejo del dolor, analgésicos y analgesia. Revisándose un total de 129 artículos entre enero de 2000 y mayo de 2016. Hacen referencia al tramadol y el riesgo de interacciones farmacológicas, así como la presencia del síndrome serotoninérgico. De igual manera se menciona la ausencia de licencia en varios países para uso pediátrico.	Se presenta una revisión global sobre la evaluación y tratamiento del dolor en el ámbito de otorrinolaringología pediátrica, que busca promover investigaciones mas enfocadas en el tema.
Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Vargas-Mosquera CA, Gil-Restrepo AF, Romero-Zapata	Determinar los patrones de formulación de opioides en un grupo de pacientes a partir de las bases de datos de las entidades promotoras de salud- EPS.	Se realizó un estudio transversal en una base de datos de 3,5 millones de personas, donde se identifican pacientes con 3	Existe una diversidad en la formulación de opioides en las diferentes ciudades de Colombia que puede depender de

<p>LC. <i>Opioid Prescribing Patterns and Costs in a Large Group of Patients in Colombia.</i> J Pain Palliat Care Pharmacother [Internet]. 2017;31(1):57–65.</p>	<p>Palabras clave: <i>opioid analgesics; drug prescriptions; inappropriate prescribing; chronic pain; pharmacoepidemiology</i></p>	<p>meses de uso continuo de opioides, obteniendo un total de 7457 individuos donde el 72,1% eran mujeres con un promedio de edad de 65,1 años. Los opioides más utilizados fueron codeína (57,7%) seguido por tramadol (30,9%).</p>	<p>las implicaciones médicas, sociales y económicas, relacionadas con el paciente. Teniendo como limitación el consumo no registrado en base de datos de estos medicamentos.</p>
<p>Machado-Alba JE, Gaviria-Mendoza A, Vargas-Mosquera CA, Gil-Restrepo AF, Romero-Zapata LC. <i>Opioid Prescribing Patterns and Costs in a Large Group of Patients in Colombia.</i> J Pain Palliat Care Pharmacother [Internet]. 2017;31(1):57–65</p>	<p>Determinar la intensidad de dolor de los pacientes operados a partir de la escala analógica visual e identificar las variables asociadas a la ausencia de control en tres ciudades de Colombia.</p> <p>Palabras clave: <i>pain postoperative; analgesics opioid; analgesia; pharmacoepidemiology</i></p>	<p>Corresponde a un estudio transversal en pacientes mayores de 18 años entre enero y septiembre de 2014, con un total de 460 individuos, a quienes se registra la intensidad de dolor por medio de la escala establecida a las 24 horas de la cirugía.</p> <p>Adicionalmente se tuvo en cuenta las variables sociodemográficas, clínicas y farmacológicas. Se observó como el tramadol fue el medicamento más utilizado seguido por la dipirona.</p>	<p>Existe una mejoría relacionada con el cumplimiento del horario e intervalos establecidos para los analgésicos en busca del control del dolor.</p>

<p>Machado-Duque ME, Castaño-Montoya JP, Medina-Morales DA, Castro-Rodríguez A, González-Montoya A, Machado-Alba JE. <i>Association between the use of benzodiazepines and opioids with the risk of falls and hip fractures in older adults. Int Psychogeriatrics.</i> 2018;30(7):941–6.</p>	<p>Determinar la asociación entre el uso de opioides y benzodiazepinas y el riesgo de fractura de cadera en poblaciones mayores de 65 años en Colombia.</p> <p>Palabras clave: <i>opioids, benzodiazepines, falls, hip fractures, frail elderly, inappropriate prescribing</i> <i>Introduction</i></p>	<p>Se realizó un estudio de 287 casos y 574 controles (1:2) en individuos mayores de 65 años con diagnóstico de fractura de cadera. Se identificaron los medicamentos formulados los 30 días previos junto a variables sociodemográficas, farmacológicas y polifarmacia, efectuándose una regresión logística para analizar el riesgo de caída con el uso de estos fármacos. Observando un mayor riesgo de fracturas en las personas que tomaban estas dos familias de medicamentos.</p>	<p>Se debe fortalecer y educar a los médicos referente al uso de medicamentos (incluido el tramadol) en adultos mayores debido a los riesgos asociados a su consumo.</p>
<p>Leyva FM, Mendiola WE, Bonilla AJ, Cubillos J, Moreno DA, Chin KJ. <i>Continuous Erector Spinae Plane (ESP) Block for Postoperative Analgesia after</i></p>	<p>Presentar un caso referente al bloqueo del plano erector de la columna guiado por ultrasonido y su potencial uso en la cirugía cardíaca.</p> <p>Palabras clave: No disponibles.</p>	<p>Reporte de caso de un paciente adulto sometido a un reemplazo de válvula mitral en quien se utiliza el bloqueo del plano erector de la columna</p>	<p>Presenta un caso donde se utiliza este método para manejo del dolor en cirugía cardiovascular, mencionando el uso de analgesia farmacológica adicional postoperatoria vía</p>

<p><i>Minimally Invasive Mitral Valve Surgery.</i> J Cardiothorac Vasc Anesth [Internet]. 2018;32(5):2271–4.</p>			<p>oral para control del dolor.</p>
<p>Moyano J, Aguirre L. <i>Opioids in the immune system: From experimental studies to clinical practice.</i> Rev Assoc Med Bras. 2019;65(2):262–9.</p>	<p>Revisar los efectos de los opioides en el sistema inmune.</p> <p>Palabras clave: <i>immunosuppression. immune system. surgical procedures, operative. analgesics. analgesics, opioid.</i></p>	<p>Se realizó una búsqueda en las bases de datos utilizando los términos: inmunosupresión, sistema inmunitario, procedimientos quirúrgicos, analgésicos, opioides y cuidado perioperatorio. De los cuales se incluyen artículos que informan de opioides como fentanilo, morfina, remifentanilo y tramadol.</p>	<p>El efecto inmunosupresor opioide se identificó hace más de 30 años por medio de las vías de señalización y acción directa en las células de la línea blanca. El tramadol ha sido estudiado en ratas sin evidencia que afecte la función de las células inmunes.</p>

4. Marco teórico

4.1 Opiáceo y opioides

El término opiáceo hace referencia a los medicamentos de origen natural estructuralmente relacionados con el alcaloide del opio, palabra derivada del griego *opion* que significa “jugo, provenientes de la *Papaver somniferum* conocida comúnmente como amapola o adormidera. Por su parte, la palabra opioide hace referencia a toda sustancia exógena o endógena que sea capaz de unirse y actuar en los receptores opioides (19–21).

Tabla 4- 1. Clasificación de los diferentes tipos de opioides

Opiáceo	Opioide semisintético	Opioide sintético
Derivados del fenantreno: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Morfina ▪ Codeína 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hidromorfona ▪ Oxycodona ▪ Diacetylmorfina (heroína) ▪ Etorfina 	Derivados del morfinano: Dextromorfano, levorfanol, nalbufina.
Derivados de bencilisoquinolina <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papaverina ▪ Laudanosina ▪ Narceína 		Benzomorfanos: Pentazocina, fenazocina.
		Metadonas: Metadona
		Piperidinas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fenilpiperidinas (loperamida, meperidina, tramadol). ▪ Anilinpiperidinas (fentanyl, remifentanil, alfentanil).

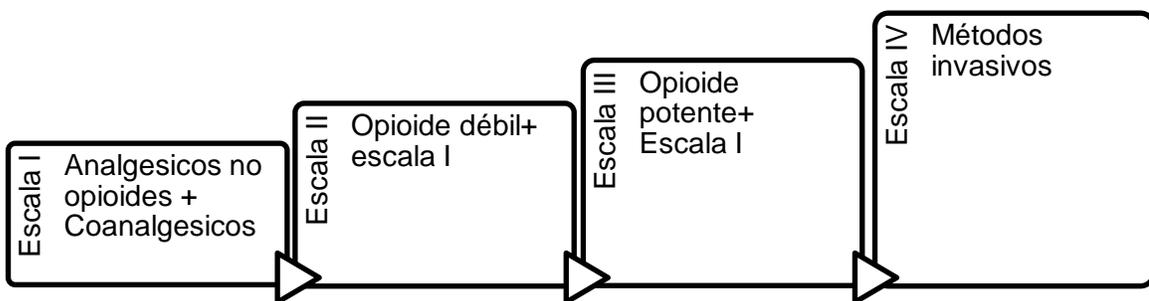
Fuente: Adaptada de (22,23)g

4.2 Historia

La primera descripción sobre el opio se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III A.C, aunque se cree existen descripciones previas en descripciones sumerias. Por otra parte, existen referencias de cómo los comerciantes árabes introdujeron el opio para el manejo y control de la disentería. Ya en 1806 el alemán Friedrich Wilhelm Sertürner, describe el primer alcaloide aislado del opio el cual denomina *Morphium*, en honor al dios griego de los sueños *Morpheus* debido a su efecto narcótico(19).

En el año de 1977 el laboratorio farmacéutico alemán Grünenthal GmbH introduce al mercado el tramadol, sustancia descubierta en 1962 con fines de usos médicos (12); pero solo hasta el año de 1992 la FDA (Food and Drugs Administration) en Estados Unidos, aprueba su uso en el manejo del dolor moderado a grave en adultos manteniendo la restricción en niños y lactancia materna, debido a que posee un uso más seguro que los opiáceos clásicos ante el riesgo de abstinencia y depresión respiratoria(4). La Organización Mundial para la Salud lo incluye en su escala del manejo del dolor como opioide débil en el segundo escalón en conjunto con otros analgésicos no opioides (6).

Gráfico 4- 1. Escala analgésica de la OMS.



Fuente: Adaptada de (6).

Por su parte, el *Australian Therapeutic Goods Administration Evaluation Committee*, ha considerado evitar su uso en el momento de la concepción y organogénesis, debido a reportes de aumento en la pérdida fetal; sin embargo, no se ha descrito evidencia clara de daño fetal o neonatal(24).

4.3 Tramadol

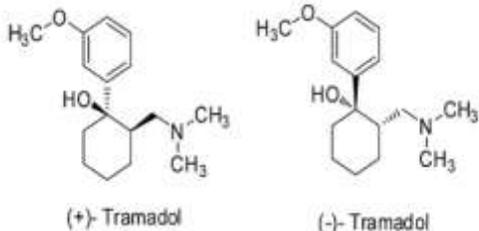
El clorhidrato de tramadol es un analgésico sintético que actúa sobre el sistema nervioso central el cual posee propiedades opioides y no opioides (monoaminérgicas). Pese a su estructura relacionada con la morfina y codeína, este es 6000 veces menos potente que la morfina y 10 veces menos potente que la codeína(25).

La preparación actual del tramadol es una mezcla racémica consistente 1:1 de los enantiómeros (+) y (-). Cada uno con propiedades diferentes en la inhibición de la recaptación monoaminérgica de norepinefrina y serotonina, y adicionalmente a la unión al receptor opioide. Es decir, el enantiómero (+) posee más características noradrenérgicas, en tanto el enantiómero (-) tiene mayor efecto serotoninérgico. De igual forma, se han descrito otros efectos entre los que se incluye su capacidad de inhibición de receptores M1 y M3, y apertura de canales de potasio(4,26). La dosis diaria de tramadol en un adulto se halla entre los rangos de 100-400 mg día, con sobredosis a los 500 mg, que se hace manifiesta con la presencia de diferentes síntomas como agitación, hipertensión, taquicardia y convulsiones. Las dosis superiores a 800 mg es capaz de inducir coma y/o depresión respiratoria(27).

4.3.1 Propiedades fisicoquímicas

En la siguiente tabla se resumen las propiedades fisicoquímicas del tramadol.

Tabla 4- 2. Características fisicoquímicas del tramadol

Nombre IUPAC	Tramadol
Nombre químico	(±) cis - 2- [(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol clorhidrato
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₂₆ ClNO ₂
Apariencia física	El clorhidrato de tramadol: es un polvo blanco, cristalino, amargo e inodoro.
Estructura química (Tomado de (12))	 <p>(+)- Tramadol (-)- Tramadol</p>
Número CAS	CAS-27203-92-5 (base) CAS-36282-47-0 (sal de clorhidrato) CAS-22204-88-2 (sal de clorhidrato)
Peso molecular	299.84
Constante de ionización	pK _a de 9,41
Solubilidad	Es soluble en agua y metanol, considerando que la solubilidad acuosa en el rango de pH 1,2-7,5 es >20 mg/mL
Coeficiente de partición	Coeficiente de partición n-octanol / agua (Log P) de 1,35 con un pH de 7
Punto de fusión	180–181°C sal de clorhidrato
Punto de ebullición	388.1±22.0 °C a 760 mmHg

Fuente adaptada de (12,24,28,29)

4.3.2 Farmacocinética

4.3.2.1. Absorción

El tramadol se administra como una mezcla racémica de las formas (+) y (-) quedando un 70-75% biodisponible posterior a la administración oral, pudiendo aumentar hasta un 90% a 100% posterior a dosis repetidas(29,30).

Las concentraciones plasmáticas de tramadol y O-desmetiltramadol (M1, metabolito del tramadol) llegan a las 2-3 horas en presentaciones sólidas, y en gotas alcanza la concentración plasmática máxima de 1,2 h posterior a su administración(4,28,29). Su absorción puede variar si se halla en combinación con otros medicamentos un ejemplo es la presentación que contiene acetaminofén se llevará a cabo la absorción a nivel del intestino delgado alcanzando concentraciones máximas en la primera hora, descendiendo la biodisponibilidad de niveles de tramadol y M1 comparado si es solo tramadol.

Adicionalmente la ingesta de alimento no se ha observado modifique los niveles máximos, aunque si retrasa alcance las concentraciones máximas hasta 1 hora(29,30). A su vez el tramadol posee una vida media de 5-6 horas, en tanto su metabolito M1 tiene un tiempo de 9 horas(4,31).

4.3.2.2. Distribución

El tramadol posee diferente volumen de distribución entre sexos: masculino de 2,6 L/kg y femenino de 2,9 L/kg con una alta afinidad tisular(29,30). Por otra parte, tiene una unión a proteínas baja de aproximadamente 20%, siendo capaz de atravesar la barrera placentaria

en un 80% de la concentración materna(28). Adicionalmente posee una vida media plasmática de 5-6 horas para el tramadol, en tanto el metabolito M1 alcanza valores de 7 horas(31).

4.3.2.3. Metabolismo

El tramadol es captado por el transportador de cationes orgánicos para su ingreso a los hepatocitos, donde se metaboliza principalmente por dos reacciones: N- y O -desmetilación (reacción de fase I) y conjugación (reacción de fase II) generando al menos de 11 a 26 metabolitos cantidad que varía en diferentes artículos dependiendo del autor, siendo importantes de estos el O-desmetiltramadol (M1) el cual es catalizado por el citocromo CYP450 2D6, quien metaboliza un 80% del fármaco, y el mono-N-desmetil-tramadol (M2) catalizado por CYP2B6 y CYP3A4(29,31,32).

Se considera que el principal metabolito activo responsable de su actividad analgésica es M1, pero debido al polimorfismo del citocromo CYP450 2D6 puede verse afectada su concentración y efecto. Se ha descrito como los metabolizadores pobres pueden llegar a presentar un 20% más de niveles de tramadol y a su vez un 40% menos de M1 en comparación con metabolizadores extensivos, valores que pueden aumentar por interacciones con medicamentos o alimentos que inhiban esta vía (29). De igual manera existe una diferencia en la potencia analgésica entre los dos enantiómeros de M1 siendo 100 veces mayor en la configuración (+) en comparación con (-) (32).

Teniendo en cuenta los distintos tipos de metabolizadores se han realizado estudios que han dejado en evidencia las diferencias poblaciones frente la vía citocromo (tabla 4-3); esto podría traducirse en que los metabolizadores lentos podrían no beneficiarse adecuadamente del efecto opioide pero aún pueden beneficiarse del efecto

monoaminérgico, lo que traduciría en menor alivio del dolor (31). Debido a lo previamente mencionado se estudia actualmente cuatro fenotipos conocidos (33,34). Ver tabla 4-4.

Tabla 4- 3.Prevalencia a metabolizadores ultrarrápidos de CYP 450 2D6

Población	Prevalencia
África / Etiopía	29%
Saudíes	20%
Griegos	6%
Caucásico	3,6% a 6,5%
Afroamericano	3,4% a 6,5%
Asiático	1,2% a 2%

Tomada de (29)

Tabla 4- 4. Polimorfismo de CYP 450 2D6: Fenotipo y genotipo.

Fenotipo	Genotipo	Recomendaciones terapéuticas
Metabolizador ultrarrápido	Mas de dos copias de alelos que funcionan normalmente.	Reducir la dosis en un 30% y vigilar la presencia de síntomas o efectos no deseados.
Metabolizador normal	Dos alelos que funcionan normalmente, o dos alelos casi funcionales, o un alelo que funciona normal y otro disminuido o que no funciona.	Vigilar el alivio de los síntomas.
Metabolizador intermedio	Un alelo disminuido y otro que no funciona	Controlar la mejoría del dolor, en caso de no lograrse considerar el aumento de la dosis.
Metabolizador pobre	Dos alelos que no funcionan.	Seleccionar otro tipo de analgésico y/o vigilar la ineficiencia en control del dolor.

Fuente: Tomada de (34,35)

4.3.2.3.1. Citocromo 450 2D6

El complejo citocromo P450 es una superfamilia de enzimas, que cumplen proceso con el fin de metabolizar tanto sustancias endógenas como exógenas con el fin de eliminarles, función que puede ser inhibidas o inducidas por diferentes agentes, siendo de expresión crónica la última(36).

De esta superfamilia el gen CYP 2D6 que traduce en el citocromo con su mismo nombre, este se encuentra localizado en el cromosoma 22q13.1 que codifica una proteína de 497 aminoácidos. Aunque este representa un pequeño porcentaje de todos los CYP hepáticos humanos, metaboliza aproximadamente el 20-30% de los medicamentos; no obstante, no es el único tejido en el que se expresa, también está presente en el riñón, intestino, mama, pulmón, neuronas y placenta(36–38). Por otra parte, existen medicamentos que interactúan con el CYP450 2D6 llegando afectar el metabolismo del tramadol aumentando o disminuyendo su concentración, algunos de ellos se presentan en la tabla 4-5. Curiosamente al CYP450 2D6 no es inducible por los inductores conocidos por lo que se considera tiene una regulación diferente a la usual de los citocromos(36).

Tabla 4- 5. Sustancias que interactúan con CYP450 2D6

Sustrato		Inhibidor	
Almotriptán	Naproxeno	Amiodarona	Cetirizina
Aminopirina	Nortriptilina	Amitriptilina	Cloranfenicol
Amiodarona	Olanzapina	Anfetamina	Clorpromazina
Amitriptilina	Omeprazol	Antipirina	Cimetidina
Carbamazepina	Ondasetrón	Astemizol	Citalopram

Cloroquina	Paroxetina	Atorvastatina	Clozapina
Clorfeniramina	Fenitoína	Buprenorfina	Desvenlafaxina
Clorpromazina	Progesterona	Bupropion	Duloxetina
Citalopram	Propofol	Esomeprazol	Metoprolol
Clozapina	Propranolol	Fentanilo	Moclobemida
Codeína	Ácido retinoico	Flufenazina	Nicardipina
Ciclofosfamida	Metadona	Fluvastatina	Norfluoxetina
Dapsona	Metoclopramida	Fluvoxamina	Nortriptilina
Diclofenaco	Metoprolol	Haloperidol	Olanzapina
Dihidrocodeína	Risperidona	Hidroxibupropion	Omeprazol
Diltiazem	Ritonavir	Hierba de San Juan	Oxatomida
Difenhidramina	Rosiglitazona	Imipramina	Pantoprazol
Duloxetina	Sertralina	Lovastatina	Paroxetina
Haloperidol	Sildenafil	Memantina	Propafenona
Hidrocodona	Tamoxifeno	Metoclopramida	Quinina
Ibuprofeno	Tetrahidrocannabinol	Metilfenidato	Risperidona
Lidocaína	Timolol	Metoclopramida	Ritonavir
Warfarina	Tolueno	Venlafaxina	Rosiglitazona
Zopiclona	Venlafaxina	Sertralina	
Zolpidem	Verapamilo		

Fuente: Adaptada de (36).

Por otro lado, se considera que la actividad del CYP450 2D6 es menor en el ámbito pediátrico, siendo al mes de edad el 20% de los valores de un adulto, cifra que alcanza entre los 3 y 5 años(39).

Tabla 4- 6. Estado de los alelos CYP2D6

Tipo de alelo	Alelo
Activo	*1, *2, *33, *35
Disminución de actividad	*9, *10, *17, *29, *36, *41
Inactivo	*3-*8, *11-*16, *19-*21, *38, *40, *42

Adaptado de (35).

4.3.2.4. Eliminación

El 25-32% del tramadol se excreta principalmente por vía renal y el 60% como metabolitos(4,24,29). Sin embargo, algunos estudios han descrito que tras la administración de tramadol oral marcado con C14 en humanos, se excreta un 90% en orina y un 10% en heces(28).

4.3.3 Farmacodinamia

El tramadol o (1-RS, 2RS) - 2- [(dimetilamino) metil]-1-(3-metoxifenil) ciclohexanol clorhidrato es un analgésico de acción central con mecanismos de acción opioide y no opioide (inhibición de la recaptación norepinefrina y serotonina). Este fármaco tiene una afinidad a receptores μ -opioides 10 veces menor que la codeína y 6000 veces menor que la morfina, y a su vez, el metabolito O- desmetil tramadol (M1) posee una afinidad 300 veces mayor que el compuesto original(25). Se han descrito diferentes mecanismos acción para su efecto, entre ellos los descritos en la tabla 4-7.

Tabla 4- 7. Comparación del mecanismo de acción entre el tramadol y el O- desmetil tramadol (M1) en la activación de los receptores.

Mecanismos de acción	Tramadol	O- desmetil tramadol (M1)
Receptor μ - opioide	Activa	Activa
Receptor γ opioide	Contribuye	
Receptor κ opioide	Contribuye	
Receptor M1	Inhibe	Inhibe
Receptor M3	Inhibe	No tiene efecto
Receptor 5HT1A	No contribuye	
Receptor 5HT2c	Inhibe	Inhibe
Receptor 5HT7	Contribuye	
Receptor sustancia P	Contribuye	Inhibe
Receptor Adenosina A1	Contribuye	
Receptor Adenosina A2	No contribuye	
Receptor α 2 adrenérgico	No contribuye	
Receptor I2 imidazolina	No contribuye	
Receptor endotelina A	No contribuye	

Fuente: Adaptada de (25).

4.3.3.1. Receptores opioides

La Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica o también conocida por su abreviatura como IUPHAR, estableció un comité de nomenclatura para estandarizar las definiciones y propiedades de los receptores (tabla 4-8).

Estos consideran como nomenclatura aprobada para los receptores opioides las siguientes(40):

- Receptor δ , delta o DOP.

- Receptor κ , kappa o KOP.
- Receptor μ , mu o MOP.
- Receptor NOP, este último con baja afinidad para péptidos opioides clásicos e insensibilidad al antagonismo de la naloxona.

Tabla 4- 8. Receptores opioides

Receptor	Localización cromosomal	Traduce	Distribución	Función fisiológica
Receptor δ	1p36.1-p34.3	Gi/Go Inhibe adenilato ciclasa. Estimula la fosfolipasa C.	Piel. Células inmunes. Sistema nervioso central.	En estudios animales: Analgesia. Inhibición GABAérgica sobre <i>locus coeruleus</i> y las neuronas del hipocampo. Actividad promotora de convulsiones.
Receptor κ	8q11.2	Gi/Go Inhibe adenilato ciclasa.	Sistema nervioso central. Piel. Células inmunes.	Humano: Diuresis, liberación de prolactina por modulación del sistema de dopamina tuberoinfundibular. Efectos sedantes e interoceptivos. Antinocicepción. Estimulación del alivio del dolor y distensión abdominales.
Receptor μ	6q24-q25	G q / G 11 familia. Estimula la fosfolipasa C. Inhibe o estimula el adenilato ciclasa.	Células inmunes. Piel, fibras nerviosas dérmicas y epidérmicas.	Humano: Constricción de la pupila. En estudios animales: Reducción de las corrientes postsinápticas inhibitorias mediadas por GABA. Inhibe los canales de Ca^{2+} tipo N y P / Q en el núcleo del tracto solitario y neuronas grises periacueductales. Hiperpolarización neuronal.
Receptor NOP	20q13.33	Gi/Go Inhibe adenilato ciclasa.	Sistema nervioso central.	Estudios animales: Inhibición de la contracción muscular evocada eléctricamente. Inhibición de la

				liberación de acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina y glutamato. Nocicepción. Inhibición de la antinocicepción opioide.
--	--	--	--	---

Fuente: Adaptada de (41).

4.3.3.2. Receptores serotoninérgicos

La serotonina que se sintetiza a partir del aminoácido triptófano, esta es una alquilamina (amina en la que el grupo alquilo sustituye con átomos de hidrógeno) que participa en el estado de ánimo, emoción, afecto, apetito, aprendizaje, memoria, función motora, regulación de la temperatura, inducción de sueño, personalidad y percepción del dolor, aunque no es esencial para la expresión de estos es capaz de modular su extensión y calidad. Posterior a su producción, la serotonina es transportada a vesículas por VMAT₂ (transportador vesicular de monoaminas) para ser liberada de acuerdo con su necesidad para que luego un SERT (transportador) lo retorna a la célula donde toma dos vías:1) ingreso a vesículas o, 2) degradación por la MAO (monoamino oxidasa)(42).

Existen siete tipos de receptores funcionales acoplados a proteína G denominados desde 5HT₁ hasta 5HT₇ y numerosos subtipos(42). Lo anterior conlleva que la IUPHAR (Unión internacional de farmacología) establezca la nomenclatura 5-HT, donde todos con excepción de 5-HT₃ ionotrópico, poseen actividad por receptores acoplados a proteína G (tabla 4-9).

Tabla 4- 9. Receptores serotoninérgicos

Receptor	Localización cromosomal	Traduce	Distribución y función fisiológica
5-HT _{1A}	5q11.2-q13	G _i / G _o	Ubicación: Riñón, próstata, corazón y sistema nervioso central.

		Inhibición de adenilato ciclasa.	Humano: Estímulo y proliferación de líneas celulares prostáticas. Estudio animal: Regulación de ciclos de sueño-vigilia y comportamiento agresivo. Regulación de actividad epiléptica. Regulación de transmisión colinérgica, GABAérgica y glutaminérgica. Regulación de la ansiedad, estrés y actividad locomotora. Antinocicepción.
5-HT_{1B}	6q13	G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Próstata, corazón y sistema nervioso central. Humano: vasoconstricción arterial. Estudio animal: Mediación de la impulsividad, memoria y aprendizaje. Regulación de funciones hipocampales. Inhibición del apetito. Inhibición de la liberación de GABA, acetilcolina, dopamina, serotonina y glutaminérgica. Antinocicepción. Regulación de la agresividad.
5-HT_{1D}	1p36.3-p34.3	G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Cordón espinal. Arterias coronarias, aurícula, ventrículo y epicardio. Tejido prostático. Globo pálido. Humano: Liberación de la hormona de crecimiento. Estudio animal: Inhibición de la liberación de serotonina.
5-HT_{1E}	6q14-q15	G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Putamen, áreas corticales, caudado y amígdala. Humano: Inhibición de la acumulación de AMPc en fibroblastos.
5-HT_{1F}	3p12	G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Cerebro. Útero. Mesenterio. Arterias coronarias, aurícula, ventrículo y epicardio. Papel fisiológico desconocido.
5-HT_{2A}	13q14-q21	G q / G 11 Estimula la fosfolipasa C G i / G o	Ubicación: Sistema nervioso central. Arterias coronarias, aurícula, ventrículo y epicardio.

48 Caracterización epidemiológica de los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013

		Inhibición de adenilato ciclasa	Humano: Contracción de arterias coronarias. Mejora de la actividad plaquetaria inducida. Estudio animal: Contracción de arteria mesentérica y aórtica. Procoagulante y actividad fibrinolítica en células endoteliales aórticas. Potenciación del dolor inflamatorio <i>in vivo</i> .
5-HT _{2B}	2q36.3-q37.1	G q / G 11	Hígado, corazón, ovario, músculo esquelético, cerebro, riñón, testículos, placenta, próstata, páncreas, intestino delgado, útero, tráquea. Estudio animal: Contracción en fondo del estómago. Relajación endotelial. Regulación de la diferenciación y proliferación del corazón adulto y en desarrollo <i>in vivo</i> .
5-HT _{2c}	Xq24	G q / G 11 Estimula la fosfolipasa C G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Linfocitos. Estudio animal: analgesia, ansiedad, hiper locomoción, disminución de ingesta de alimentos, regulación del sueño y del estrés repetido.
5-HT ₄	5q31-q33	Gs Estimulación del adenilato ciclasa, con posterior activación de los canales de calcio e inhibición de los canales de K ⁺ en los miocitos auriculares y neuronas, respectivamente.	Ubicación: Plexo mientérico, músculo liso del colon y recto. Plexo mientérico del estómago. Esófago, atrio, nodo sinoauricular, glándula suprarrenal, corteza frontal. Cerebro. Humano: Estimulación de la secreción de aldosterona desde la corteza suprarrenal. Potenciación de la contracción mediada neuralmente del músculo detrusor. Estimulación del vaciamiento gástrico. Estimulación del reflejo peristáltico (contracción ascendente y relajación descendente). Relajación del colon. Contracciones arrítmicas auriculares. Estudios animales: Estimulo ingesta alimentos. Reducción de la depresión respiratoria inducida por opioides. Estimulación del vaciamiento gástrico. Relajación del estómago, esófago, íleon y colon. Estimulación del reflejo peristáltico.

			Estímulo de la secreción de ion cloro y bicarbonato en colón y absorción de sodio. Papel en el aprendizaje y memoria.
5-HT_{5A}	7q36.1	G q / G 11 Estimula la fosfolipasa C G i / G o Inhibición de adenilato ciclasa	Ubicación: Cerebro. Estudios animales: Modulación del comportamiento exploratorio. Regulación de los núcleos supraquiasmáticos.
5-HT_{5B}	2q14.1	No funcional	
5-HT₇	10q21-q24	Gs Estimula el adenilato ciclasa	Ubicación: Corazón. Cerebro. Colon descendente. Íleon. Páncreas. Estómago. Riñón. Bazo. Estudios animales: Nocicepción. 49ntinocicepción. Hipotensión. Hipotermia. Modulación del sueño. Regulación de la liberación de LH. Regulación del flujo vagal al corazón. Papel de aprendizaje y memoria. Regulación de la actividad locomotora.

Fuente: Adaptada de (41)

4.3.3.3. Distribución *post mortem*

En las intoxicaciones son fatales, se debe tener en cuenta que la concentración del agente involucrado puede variar de acuerdo con el sitio e intervalo en el tiempo desde que fallece hasta la toma, y la movilización del cadáver. Por ello se ha descrito la terminología de redistribución haciendo énfasis en mecanismos como la difusión a través de los vasos sanguíneos, lisis celular, putrefacción y difusión a órganos en el ámbito forense(43). Lo anterior explicado por:

- La liberación de medicamentos básicos de los compartimentos sólidos a la sangre ocurre posterior a la muerte debido al cambio de pH sanguíneo y gradiente de concentración (43).

- La putrefacción favorece el metabolismo de xenobióticos por bacterias(43).
- La manipulación del cadáver que puede explicar las diferentes concentraciones a nivel sanguíneo, la cual es mayor a nivel cardiaco, exceptuando en algunos casos de resucitación donde se genera un flujo de la sangre cardiaca hacia los vasos femorales(43).
- La afinidad particular de cada tejido por el fármaco y la posibilidad de actividad metabólica residual en las primeras horas de muerte(43).
- Por último, se deben tener también en cuenta las características fisicoquímicas de la sustancia involucrada(43).

Se ha descrito como los niveles de tramadol varían de acuerdo con el sitio y tiempo de muestreo, en el estudio realizado por Costa, I et al. publicado en el 2013, tras el análisis de 15 muestras sanguíneas reportan concentraciones superiores de tramadol a nivel cardiaco en comparación a la femoral posiblemente explicado por su volumen de distribución el cual es de 3 L/Kg y asociándose a la elevada lipofilidad, mientras que en la orina los niveles eran superiores (43). En consecuencia, se debe tener en cuenta estas condiciones en el análisis de las muestras de laboratorio.

4.3.4 Intoxicación, efectos adversos e interacciones

4.3.4.1. Intoxicación

Aun cuando los medicamentos fueron creados con el fin de generar un beneficio a quien los consume, no se debe olvidar que su exceso o ciertas predisposiciones del individuo, puede conducir a que se genere un efecto no deseado que puede ir desde una simple

molestia, hasta un conjunto de síntomas y signos complejos, que incluso pueden derivar en la muerte.

Se han buscado formas englobar esa constelación de síntomas y signos asociados a ciertos grupos de sustancias con efectos similares, para ello se ha creado el término **toxidrome** (44,45) con el fin de lograr el direccionamiento diagnóstico y conductas médicas asociadas a su consumo. No obstante, hay una mayor cantidad de sustancias que no se logran encasillar en este tipo de hallazgos, debido a la variedad de mecanismos de acción o por su combinación con otros tipos de sustancias, que pueden hacer fluctuar la presentación de uno y otro.

En el caso del tramadol, el mecanismo de acción dual hace que se pueda manifestar con dos toxidromes: opioide y serotoninérgico. Esto con base a su mezcla (enantiómero (+) o (-)), al metabolismo sujeto a características individuales del consumidor y a su consumo con otras sustancias que aumenten o disminuyan los síntomas enmarcados en la clínica(46,47).

4.3.4.1.1. Intoxicación opioide

La toxicidad de los opioides es el exceso de efectos que pueden progresar desde la depresión del sistema nervioso, parada respiratoria, coma hasta la muerte (48,49). Los casos pueden variar dependiendo del mecanismo de acción del agente involucrado; no obstante, los opioides puros llegan a presentar una miosis marcada y característica de la intoxicación(ver tabla 4-10), pero esta puede no estar presente de acuerdo con la acción toxicodinámica de la sustancia, un ejemplo es el tramadol quien posee acción adicional serotoninérgica(20,45,49).

4.3.4.1.2. Intoxicación serotoninérgica

El síndrome serotoninérgico está mediado por una modulación de acciones pro serotoninérgicas como la inhibición de recaptación o liberación de serotonina e incluso el estímulo directo del receptor de serotonina. Debido a esto se debe tener en cuenta la forma de actuar de los medicamentos por el riesgo que se emplee más de un mecanismo de acción de potenciación, e incluso el uso de sustancias psicoactivas(20,49,50). Esta suele presentarse con los siguientes hallazgos clínicos:

Tabla 4- 10. Características del toxidrome serotoninérgico y opioide

Signos vitales	Serotoninérgico	Opioide
PA	↑	↓
FC	↑	↓
FR	↑	↓
T°	↑	↓
Estado mental	Agitado	Sedación
Pupilas	↑	↓
Peristaltismo	↑	↓
Otros	Neurológicos: temblor, hiperreflexia, clonus, síndrome piramidal, convulsiones, coma.	Triada patognomónica: Coma, hipotonía, sedación.

Siglas: PA: Presión arterial. FC: Frecuencia cardiaca. FR: Frecuencia respiratoria. T°: temperatura .Fuente: Adaptada de (20,49,51)

4.3.4.1.3. Efectos adversos

Las reacciones adversas medicamentosas se definen como cualquier respuesta nociva que pueda afectar la salud del consumidor de la sustancia. Se ha observado que hasta el 41,00% de los pacientes ambulatorios pueden presentar este tipo de reacciones y muchas de estas debido a la interacción con otros medicamentos, culminando en hospitalizaciones

hasta el 23,00%, por lo que se ha considerado que hasta el 56,00-81,00% de eventos son prevenibles o incluso evitables(52,53).

El uso crónico de opiáceos es capaz de llevar a cambios neuroplásticos, con un estado pronociceptivo aumentado la hiperalgesia dando lugar a la tolerancia al medicamento. Se considera que la explicación de esto es el aumento de dinorfina, ligando endógeno para algunos receptores opioides, lo que resulta en el estímulo continuo de los receptores μ , mejorando la liberación de neurotransmisores excitatorios como aspartato, glutamato y sustancia P. No obstante, se han notificado con más frecuencia efectos como mareos, vómito, náuseas, somnolencia y estreñimiento los cuales pueden presentarse solos o en secuencia durante su uso terapéutico(24).

Así mismo, se ha observado que en dosis terapéuticas el tramadol suprime el NET humano (transportador de norepinefrina) y tiene un efecto ligero sobre el receptor 5HT_{3A} humano (Receptor de 5-hidroxitriptamina), de ahí que se explique la emesis temprana. Así mismo, el tramadol es capaz de inducir el aumento de serotonina y activar los receptores 5HT₃ de forma indirecta por el ascenso de las concentraciones del neurotransmisor lo que favorece la dependencia al fármaco. A lo anterior, se suma el estímulo generado en los receptores μ opioides donde inducen la liberación de dopamina (DA) e inhiben la liberación de GABA (24).

Por otro lado, la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina da lugar a dos eventos adversos de importancia: convulsiones y el síndrome serotoninérgico, en especial cuando el tramadol se halla en sobredosis o coadministra con antidepresivos, e incluso en niveles terapéuticos en pacientes con antecedentes de epilepsia debido a su capacidad de disminuir el umbral convulsivo(24). Adicionalmente existen informes de casos sobre reacciones anafilactoides asociadas a su consumo(27).

4.3.4.1.4. Interacciones farmacológicas

Una interacción corresponde a las relaciones entre medicamentos lo que conlleva a que aumente o disminuya su efecto dividiéndose su estudio en farmacocinéticas o farmacodinámicas, siendo más conocidas las últimas.

Debido a lo anterior, toma mayor importancia la farmacocinética, donde el metabolismo toma el papel principal, debido a las variantes genéticas denominadas polimorfismos de cada individuo y a la vez la presencia de inductores o inhibidores lo que puede disminuir o aumentar la concentración del tramadol a nivel sanguíneo o de alguno de sus metabolitos, como lo menciona Smyj R et al. (28) con la cimetidina, un antagonista de receptores de histamina usado en enfermedades gástricas por acidez, genera un aumento en la vida media de eliminación del tramadol; en tanto, al usar junto a la carbamazepina que pertenece a un inductor enzimático lo que reduce la vida media de eliminación y su concentración. Es importante tener en cuenta el sinergismo que puede presentarse entre fármacos de la misma familia como morfina o codeína, lo que puede llegar a potenciar en combinación sus efectos no deseados.

Adicionalmente se deben considerar las enfermedades preexistentes o condiciones que en caso de presentarse pueden favorecer un desenlace grave e incluso fatal. Un ejemplo es la insuficiencia renal y hepática condiciones que afectan la vida media de eliminación del medicamento, situación que requiere ajuste de dosis y control para evitar la presencia de efectos no deseados(28).

4.3.5. Estudios de laboratorio

La toxicología forense post mortem se ha convertido en una herramienta en la determinación de la presencia o ausencia de agentes, incluidos fármacos o sus metabolitos que actúen como determinantes o participen en la causa de muerte haciéndose necesario

utilizar diferentes métodos de laboratorio (54). Se deben establecer instrucciones detalladas por parte del laboratorio de la forma que se ha de realizar la adecuada selección del área donde se tomará la muestra, forma de la toma, cantidad a tomar la cual permita su reanálisis en caso de ser necesario, el envasado junto con a las características de los recipientes y en caso de ser necesario los conservantes a utilizar, manera de etiquetado, embalaje para su transporte y/o almacenamiento. Se ha de llevar un registro que documente de forma detallada quien ha manipulado, cuando, donde y el motivo de este, lo que permita su adecuada trazabilidad, dada su importancia en los posteriores análisis de laboratorio y sus futuras implicaciones en procesos legales(54).

Existen diferentes procedimientos analíticos que permiten determinar la presencia de fármacos o su(s) metabolito(s) en las muestras a estudio, entre estas las pruebas de detección preliminar y las confirmatorias. Por ello, se hace necesario que los informes deban incluir aclaraciones en caso de existir pruebas incompletas, la incapacidad de análisis de esta, métodos y técnicas utilizadas. Lo anterior con el fin que permitan una adecuada interpretación de los resultados.

5. Metodología

5.1 Objetivos

5.1.1 Objetivo general

Caracterizar epidemiológicamente los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013 y 2018.

5.1.2 Objetivos específicos

- Establecer las características sociodemográficas en los decesos con reporte positivo de tramadol de acuerdo con la información disponible.
- Determinar las características del uso de tramadol en cada caso reportado en el periodo de estudio correspondiente al 2013-2018.
- Establecer los medicamentos y sustancias psicoactivas presentes en los casos fatales con reporte positivo de tramadol.

5.2 Diseño metodológico

El proyecto consistió en un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal que analizó los datos disponibles sobre los casos fatales con presencia de tramadol positivo

atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Central / Regional Bogotá entre el 2013-2018, previa autorización de la entidad y autorización del comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia, Sede Bogotá.

5.2.1 Hipótesis

No aplica debido al tipo de estudio realizado.

5.2.2 Criterios de inclusión y exclusión

5.2.3 Criterios inclusión

Decesos atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013 y 2018 con presencia positiva de tramadol en las muestras de laboratorio.

5.2.4 Criterios exclusión

Muestras que se encuentren en estudio por parte del servicio de toxicología en la entidad y casos de mujeres en estado de gestación.

5.3 Variables

Tabla 5- 1. Resumen de variables

Variables sociodemográficas				
Variable	Tipo	Escala	Definición conceptual	Definición operacional
Fecha nacimiento	Cuantitativa	Discreta	Dato que se asocia a el nacimiento del individuo (dato que será utilizado para confirmar la edad del individuo perteneciente al caso)	Día/mes/año

Sexo	Cualitativa	Nominal	Condición biológica que distingue a los machos de las hembras.	Femenino y masculino
Edad	Cuantitativa	Discreta	Tiempo que ha vivido la persona.	Años cumplidos hasta la fecha actual.
Departamento de nacimiento	Cualitativa	Nominal	Departamento en el que se nació.	Nombre del departamento acorde asignación a nivel nacional.
Ciudad de nacimiento	Cualitativa	Nominal	Ciudad en la que se nació.	Nombre de la ciudad acorde asignación a nivel nacional.
Régimen de seguridad social	Cualitativa	Nominal	Sistema que clasifica el sistema de salud con base a su capacidad de aporte económico.	Subsidiado /Contributivo
Ocupación	Cualitativa	Nominal	Actividad laboral o académica a la que se dedicaba.	Sin dato, estudiante, empleado, desempleado, otra (descripción en caso de ser afirmativo)
Escolaridad	Cualitativa	Ordinal	Períodos cumplidos que asistió a actividades académicas cumpliendo con los requerimientos del programa.	No estudió; primaria; secundaria básica; preparatoria; técnico; pregrado y posgrado.
Estado civil	Cualitativa	Nominal	Condición en función de si tiene o no pareja y su situación legal.	Soltero, unión libre, casado, divorciado, viudo y sin dato.
Fecha de los hechos	Cuantitativa	Discreta	Dato que se asocia al día de exposición a tramadol del individuo	Día/mes/año
Fecha de muerte	Cuantitativa	Discreta	Dato que se asocia a la defunción del individuo	Día/mes/año

60 Caracterización epidemiológica de los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013

Fecha de ingreso a INMLCF	Cuantitativa	Discreta	Dato que se asocia al ingreso al INMLCF del individuo	Día/mes/año
Fecha de necropsia	Cuantitativa	Discreta	Dato que se asocia al día que se realiza la necropsia del individuo	Día/mes/año
Barrio en que vivió	Cualitativo	Nominal	Barrio en que vivió el individuo y tenía su domicilio	Nombre del barrio acorde asignación a nivel nacional.
Localidad en que vivió	Cualitativo	Nominal	Localidad donde vivió y tenía su domicilio	Nombre de la localidad acorde asignación a nivel nacional.
Barrio de los hechos	Cualitativo	Nominal	Barrio donde ocurrió la exposición a tramadol	Nombre del barrio acorde asignación a nivel nacional.
Localidad de los hechos	Cualitativo	Nominal	Localidad donde ocurrió la exposición a tramadol	Nombre de la localidad acorde asignación a nivel nacional.
Ciudad de los hechos	Cualitativo	Nominal	Ciudad en la que ocurrió la exposición a tramadol	Nombre de la ciudad acorde asignación a nivel nacional.
Departamento de los hechos	Cualitativo	Nominal	Departamento en que ocurrió la exposición a tramadol	Nombre del departamento acorde asignación a nivel nacional.
Lugar donde fue encontrado	Cualitativo	Nominal	Lugar donde fue encontrado el caso con la exposición al medicamento	Domicilio/ Vía pública/ Residencia/ Establecimiento /Lugar de trabajo/ Otro
Lugar del cual fue direccionado a INML	Cualitativo	Nominal	Lugar de donde fue trasladado el caso con la exposición al medicamento al INMLCF	Centro de salud / Domicilio/ Otro
Presencia de otros occisos	Cualitativo	Nominal	Hallazgo de otros cadáveres en la escena	Afirmativo/Negativo

Presencia de objetos en la escena	Cualitativo	Nominal	Objetos hallados en la escena de defunción que apoyen la investigación del caso	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de objetos encontrados en la escena	Cualitativo	Nominal	Características de los objetos encontrados	Jeringas/ Ampollas /Venoclisis/ Frascos/ Tabletas/ Parches/ Otros
Características en la necropsia				
Variable	Tipo	Escala	Definición conceptual	Definición operacional
Manera de muerte	Cualitativa	Nominal	Condición como ocurrió el deceso.	Natural/ Indeterminada/ Violenta accidental/ Violenta suicida/ Violenta homicida.
Causa de muerte	Cualitativo	Nominal	Condición que condujo al deceso.	Se nombrarán las causas de muerte acorde a indicado en necropsia
Antecedentes patológicos	Cualitativo	Nominal	Presencia o ausencia de enfermedad diagnosticada	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo antecedentes patológicos	Cualitativa	Nominal	Nombre de enfermedades previamente diagnosticadas	Nombre de las enfermedades
Antecedentes quirúrgicos	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de realización de cirugías previas	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de antecedentes quirúrgicos	Cualitativa	Nominal	Tipo de procedimientos quirúrgicos previos a la fecha de valoración	Nombre de las cirugías
Antecedentes farmacológicos	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de consumo previo de medicamentos	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de medicamentos usados	Cualitativa	Nominal	Nombre de medicamentos en uso para tratamiento de	Nombre de los medicamentos

62 Caracterización epidemiológica de los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013

			enfermedades diagnosticadas previas a la fecha de entrevista	
¿Quién formuló la medicación?	Cualitativa	Nominal	Dato de quien formuló o recomienda la ingesta del medicamento	Automedicado/ Recomendado por terceros/ Médico general/ Especialista / Sin dato
Presencia de sustancias psicoactivas	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de consumo de sustancias psicoactivas	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de sustancias psicoactivas	Cualitativa	Nominal	Tipo de sustancias psicoactivas presentes en los descensos.	Nombre de las sustancias psicoactivas presentes
Consumo de bebidas alcohólicas	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de ingesta de bebidas alcohólicas	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de bebida alcohólica	Cualitativa	Nominal	Tipo de bebida consumida	Nombre de las bebidas alcohólicas
Consumo de suplementos vitamínicos, homeopáticos y fitoterapéuticos.	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de consumo de suplementos vitamínicos, homeopáticos y fitoterapéuticos.	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de suplementos vitamínicos, homeopáticos y fitoterapéuticos.	Cualitativa	Nominal	Nombre de suplementos vitamínicos, homeopáticos y fitoterapéuticos usado.	Nombre de suplementos vitamínicos, homeopáticos y fitoterapéuticos usado.

Antecedente de traumatismos previos	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de traumas osteomusculares previos	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de traumatismos	Cualitativa	Nominal	Tipo de traumas osteomusculares previos	Nombre de lesiones presentadas
Antecedente de alergias	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de alergias previas conocidas.	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de alergias	Cualitativa	Nominal	Tipo de causas conocidas de alergias referidas en los casos	Nombre de alergias referidas en los casos
Atención en centro de salud	Cualitativa	Nominal	Atención o ausencia de manejo en centro de salud	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Condición en que ingresa al centro de salud	Cualitativa	Nominal	Condición en la que hay presencia o ausencia de signos compatibles a la vida	Vivo/Muerto
Tiempo de instancia en el centro de salud	Cuantitativo	Discreta	Día o días que recibió manejo médico	Número de días
Uso de medicamentos en el centro de salud	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de uso de medicamentos durante la atención médica	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Manejo con naloxona	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de naloxona	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Informe de laboratorio				
Variable	Tipo	Escala	Definición conceptual	Definición operacional
Presencia de medicamentos diferentes a tramadol hallados por laboratorio	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de medicamentos en las muestras de laboratorio	Afirmativo/ Negativo

64 Caracterización epidemiológica de los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Sede Bogotá entre 2013

Tipo medicamentos diferentes a tramadol hallados por laboratorio	Cualitativa	Nominal	Nombre de los medicamentos hallados en las muestras de laboratorio	Nombre de los medicamentos hallados en las muestras de laboratorio
Presencia de sustancias psicoactivas halladas en laboratorio	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de sustancias psicoactivas halladas en las muestras por el área de laboratorio	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tipo de sustancias psicoactivas halladas en laboratorio	Cualitativa	Nominal	Nombre de las sustancias psicoactivas halladas en las muestras de laboratorio	Nombre de las sustancias psicoactivas halladas en las muestras de laboratorio
Presencia de etanol en muestras de laboratorio	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de etanol en las muestras por el área de laboratorio	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Tramadol en muestra biológica	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de tramadol en las muestras por el área de laboratorio	Afirmativo/ Negativo/Sin dato
Niveles hallados de tramadol por laboratorio	Cualitativa	Nominal	Interpretación de los valores obtenidos por el área de laboratorio.	Terapéutico/ Tóxico/ Letal.
Vía de exposición a tramadol	Cualitativa	Nominal	Ruta por la cual ingresó la sustancia al organismo	Oral/ Subcutánea / Intravenosa /Sin dato/ Otras
Antecedente de consumo conocido	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia de ingesta de tramadol previo a la defunción	Afirmativo/ Negativo/Sin dato

Las variables previamente descritas se ajustaron posterior a la obtención del permiso con la entidad y revisión de los datos disponibles, por lo que se adicionan las siguientes:

departamento y ciudad de nacimiento, estado civil, fecha de los hechos, fecha de la muerte, fecha ingreso INML, fecha de necropsia, régimen seguridad social, barrio y localidad en que vivió, barrio de los hechos, localidad de los hechos, ciudad y departamento de los hechos, lugar donde fue encontrado, lugar del cual fue direccionado al INML, presencia de occisos, presencia de objetos en la escena, causa de muerte, consumo de bebidas alcohólicas, tipo bebidas alcohólicas, consumo y tipo suplementos, atención en centro de salud, condición en que ingresa al centro de salud, tiempo de estancia en centro de salud, uso medicamentos en el centro de salud, manejo con naloxona, presencia y tipo de medicamentos en la(s) muestra(s) laboratorio, presencia y tipo de sustancias psicoactivas en la(s) muestra(s) laboratorio, presencia de etanol en la(s) muestra(s) laboratorio, vía de exposición a tramadol, antecedente de consumo conocido a tramadol y quien formuló el mismo.

5.4 Recolección de datos y análisis estadístico

Para la recolección de la información se utilizó una herramienta consistente en un formato (corresponde al anexo A del presente documento) que contiene las variables a revisar en cada uno de los casos obtenidos, a partir de los documentos disponibles en la historia de la necropsia (protocolos de necropsia, informes policiales y registros médicos). El formato divide las variables a estudio en las siguientes secciones:

Sociodemográficas

Características en la necropsia

Informe del laboratorio

Se consideró realizar la obtención de la muestra a partir de los resultados positivos de tramadol, analizados por el grupo del laboratorio de toxicología del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.

Respecto al análisis de los datos, se realizó de forma descriptiva teniendo en cuenta el tipo de variable obtenida. Aquellas de tipo numérico se analizó a través de mediana y rango intercuartílico, en tanto, las de tipo nominal se utilizó la frecuencia relativa y absoluta. El análisis de los resultados se realizó por medio del programa *Microsoft® Office Excel 2016* y el programa R 3.4.2 con el paquete *R commander (Rcmdr)* realizando su posterior representación gráfica e interpretación de estos.

La muestra correspondió a 35 casos siendo el total de casos con reporte positivo de tramadol en las diferentes matrices reportadas por el laboratorio del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses en el periodo del 2013 al 2018, que cumplan los criterios establecidos para la investigación, a través de un muestro no probabilístico.

5.5 Cálculo de muestra

La muestra correspondió al total de casos con reporte positivo de tramadol en las diferentes matrices reportadas por el laboratorio del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses en el periodo del 2013 al 2018, que cumplan los criterios establecidos para la investigación, a través de un muestro no probabilístico.

5.6 Consideraciones éticas

Es importante destacar que todas las investigaciones en las diferentes áreas de la ciencia buscan aportar al conocimiento y tomas de decisiones. Aun así, los proyectos donde

participan humanos requieren se les garantice la protección de los datos personales, acorde como se establece en el artículo 15 de la Constitución Política, y en adición se establezca el riesgo al cual serán sometidos.

Debido a lo anterior aparece la Resolución 8430 de 1993 (octubre 4) del Ministerio de Salud, “por el cual se establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud”, Título II, capítulo 1, artículo 11, que permite la clasificación de los diferentes riesgos asociados al proceso investigativo. Acorde a ello, el proyecto actual se clasifica en una investigación **sin riesgo** debido a que no se realizará ninguna intervención o modificación a las diferentes variables de los sujetos participantes, y en conjunto se mantendrá la confidencialidad de la información personal en las bases de datos la cual será de uso exclusivo para fines académicos e investigativos.

El presente proyecto de investigación se presentó al comité de ética de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional de Colombia, en su Sede Bogotá en la fecha 27 agosto de 2018, quien considera el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos dando su concepto aprobatorio en el acta de evaluación N° 012-177-18 (Anexo B).

Adicionalmente, se solicitó la autorización correspondiente ante el ente, con quien se firmó el convenio teniendo en cuenta la Resolución 951 “Por la cual se establece la Política de Privacidad y Protección de Datos Personales en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses” que tiene como objeto respetar la intimidad personal y familiar, así como el buen nombre de los participantes y de la información recogida en el banco de datos de la entidad (Anexo C).

6. Resultados

Los resultados se obtuvieron tras la solicitud de autorización a la Escuela de Medicina Legal y Ciencias Forenses de ejecución del proyecto, con posterior permiso de la Subdirección del Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses en su Sede Central-Bogotá, para la búsqueda a través del área de sistemas de los casos con reporte positivo para tramadol realizados en la Regional. Igualmente, se revisó la base de datos del equipo de cromatografía de gases con detector de masas del laboratorio del Grupo de Toxicología de Instituto, realizando un cruce de datos para obtener una lista de 35 casos sin hallazgo de mujeres en estado de gestación, que cumplieran con los criterios para participar en la investigación, los cuales fueron enviados al Departamento de Patología, en las áreas de archivo y de casos en estudio, para la extracción de estos, efectuándose su revisión y aplicación del cuestionario.

6.1 Resultados de las variables sociodemográficas

En las variables sociodemográficas de los 35 casos, se obtuvo como resultado 14 casos de sexo femenino y 21 casos de sexo masculino, con una mediana general de edad de 34,00, con un valor que cambia según sexo tal como se presenta en la tabla 6-1. De los cuales llama la atención, 2 valores extremos que corresponden a un sujeto de sexo masculino con 77 años y otro de 0 años, ultimo el cual tenía 9 días de nacido.

Tabla 6- 1. Características de casos por sexo y mediana de edad (años).

Sexo	Cantidad de casos	Porcentaje	Mediana de edad
Femenino	14	40,00	29,50 IQR 17
Masculino	21	60,00	38,00 IQR 20

IQR: Rango intercuartílico.

Al agrupar las edades por las etapas de vida se ve como la mayoría de los casos se hallan en la etapa de la adultez comprendida entre los 27-59 años con un porcentaje del 57,14%, la cual es seguida por la juventud con un 22,86% como se observa en la gráfica 6-1. Curiosamente se observan 3 sujetos pertenecientes a la primera infancia, aun cuando no se ha recomendado el uso de tramadol en menores de 18 años, hecho que se puede asociar a un uso inadecuado del mismo.

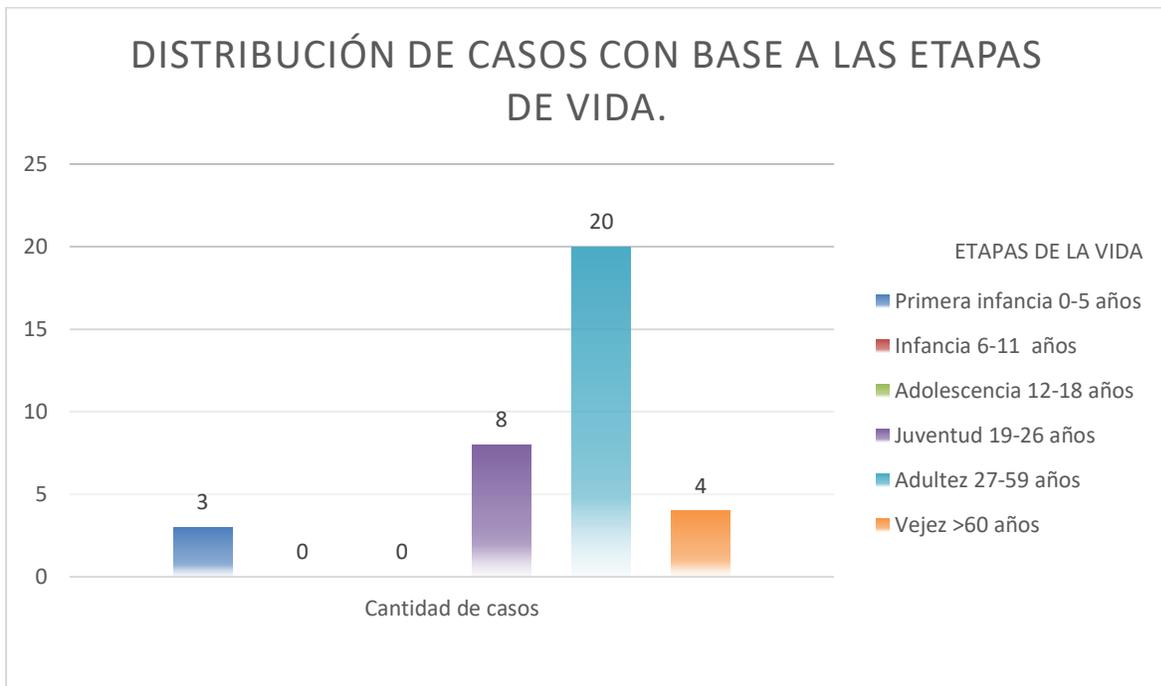


Gráfico 6- 1. Distribución de casos con base a las etapas de vida n=35

En relación con el estado civil, más de la mitad de los casos (54,29%) son solteros con una mediana de edad de 26 años, sin observarse casos reportados en la variable de viudo. Aunque los estados civiles diferentes al soltero podrían variar en cifras debido a la ausencia de datos en 6 de los sujetos tal y como se observa en la gráfica 6-2.

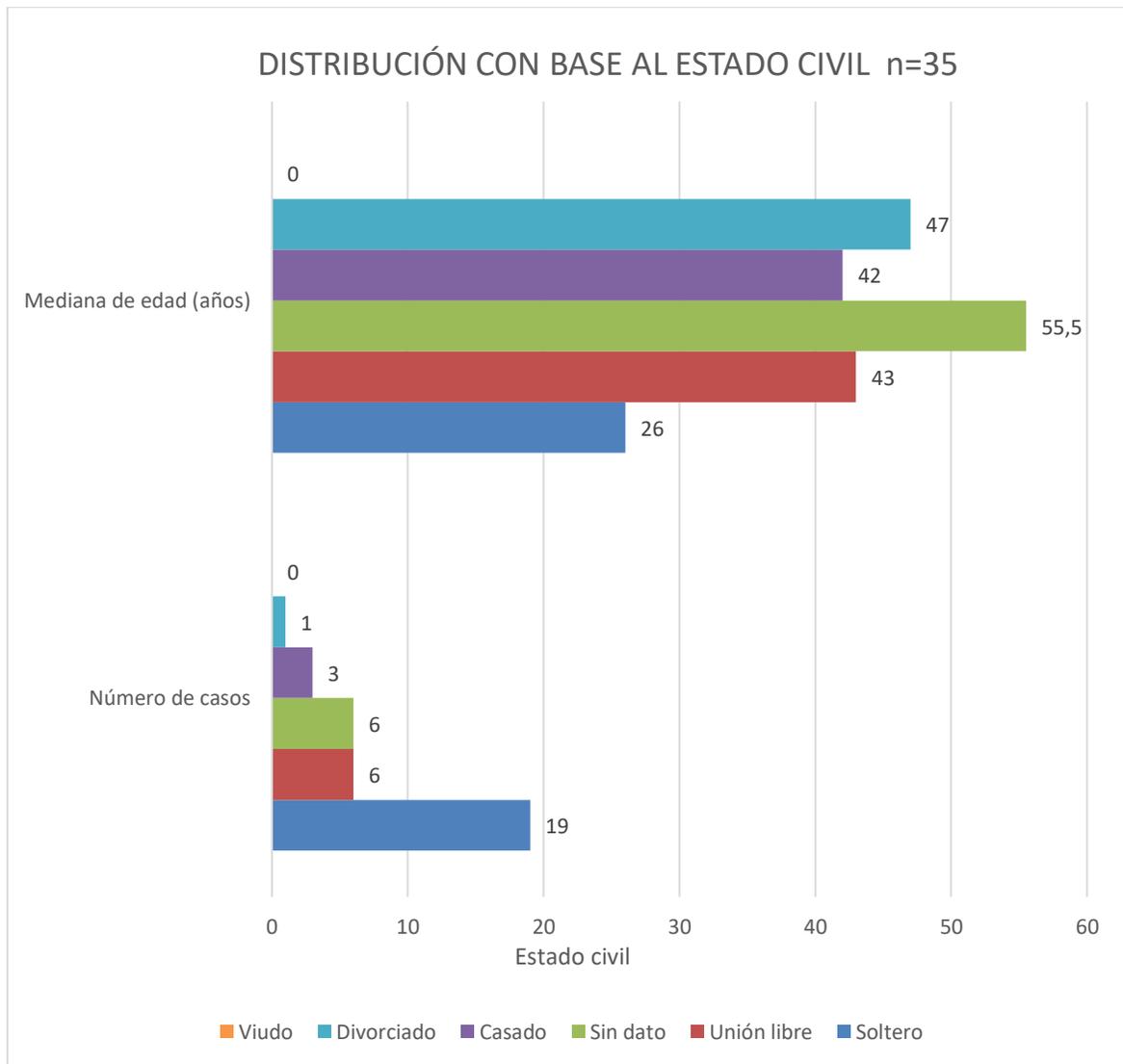


Gráfico 6- 2. Distribución de casos por estado civil n=35

En cuanto, a la escolaridad para los 35 casos se presenta en la gráfica 6-3, donde en 17 casos no se obtuvo información (48,57%) debido a que no se hallaban registros de este, seguido por aquellos que cursaban o culminaron la carrera universitaria (pregrado) con 6 casos (17,14%) con una mediana de edad en años de 26,50 IQR15,75.

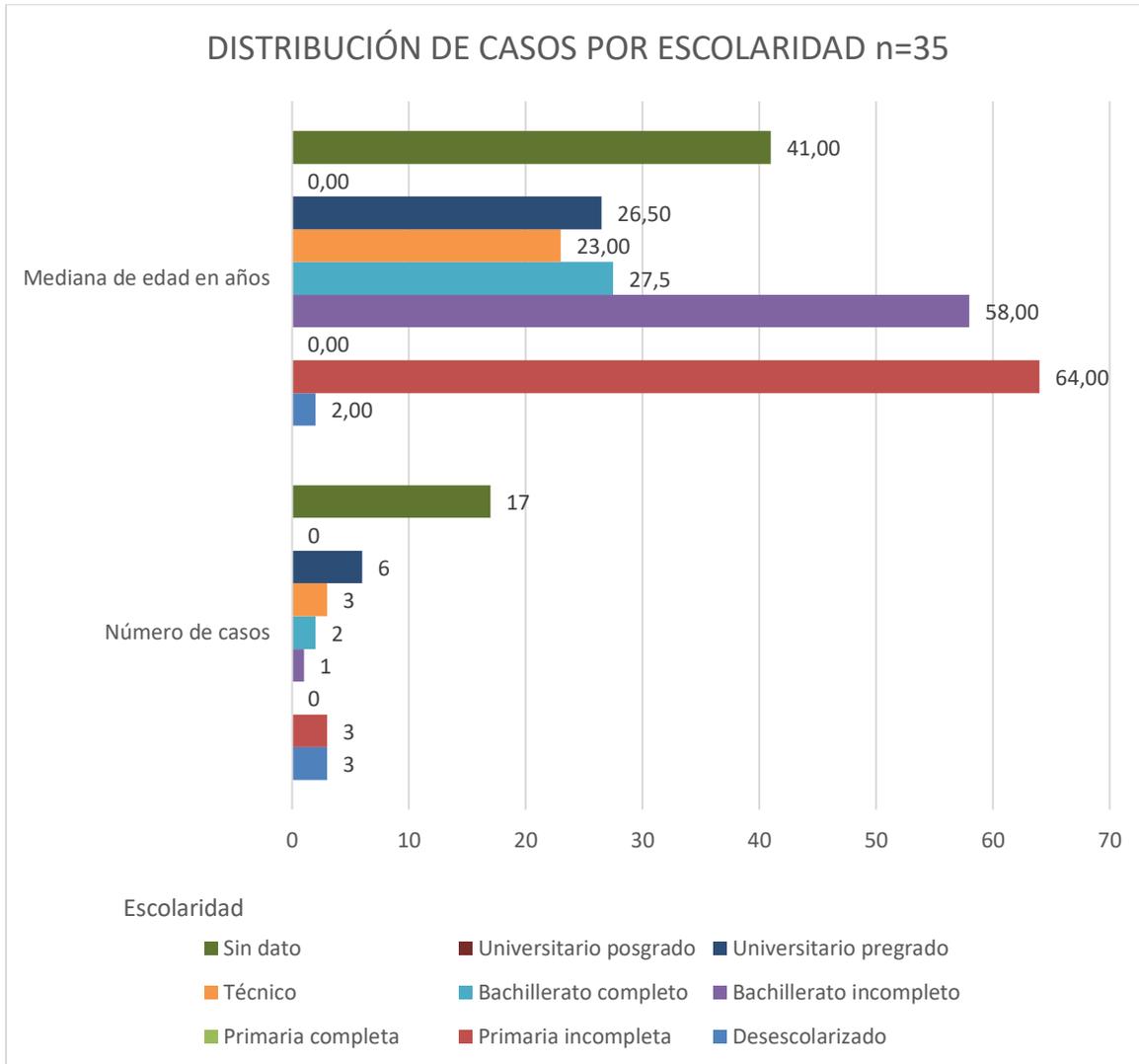


Gráfico 6- 3. Distribución de casos por escolaridad n=35

Por otra parte, en el ámbito que corresponde a la actividad laboral, se observa en la gráfica 6-4 como la mayoría de los individuos se encontraban ejerciendo en algún tipo de trabajo lo que equivale al 54,28%. Cifras que se relacionan con la etapa adulta donde se encuentra el 57,14% de los casos.

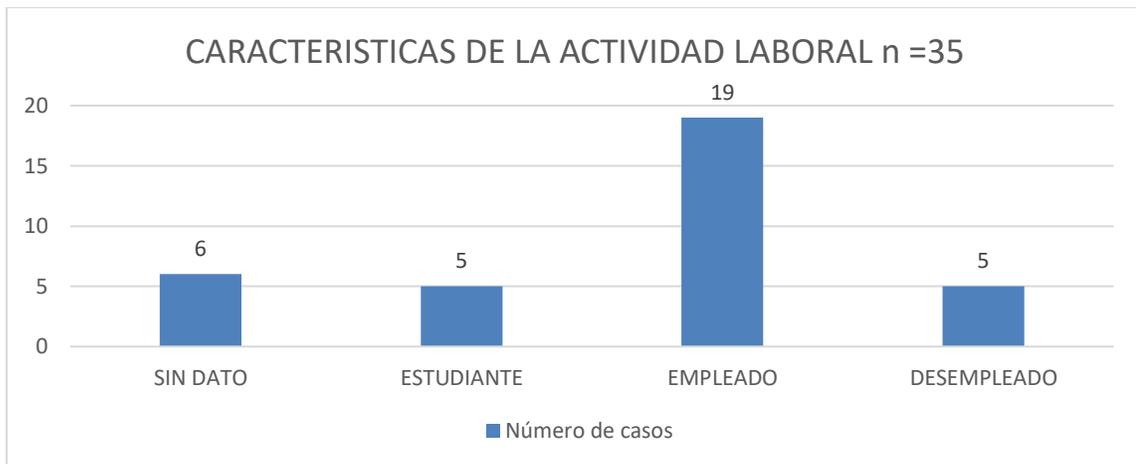


Gráfico 6- 4. Características de la actividad laboral n=35

En cuanto a la variable de nacionalidad, hay 2 casos de ciudadanos extranjeros de sexo femenino (5,71%), uno nacido en Estados Unidos y otro en República Dominicana. Para los 33 casos restantes nacionales, se observa en la gráfica 6-5 cómo el 45,71% habían nacido en Bogotá, seguidos por el departamento de Cundinamarca con un 11,43% y Tolima con 8,57%. Para el departamento de Cundinamarca los casos se encontraban distribuidos en los municipios de Girardot, Ricaurte, Macheta y Nariño; en el departamento de Tolima, los municipios de San Sebastián de Mariquita, Ibagué y Honda. Por otra parte, el departamento de Meta el municipio de Villavicencio; en el departamento de Chocó, el municipio de Quibdó; en el departamento de Magdalena, el municipio de Santa Marta; en el departamento de Huila, el municipio de Neiva; en el departamento de Antioquia, el municipio de Medellín; en el departamento de Bolívar, el municipio de Cartagena; para el departamento de Caquetá, el municipio de Florencia, y por último en Boyacá el municipio de Güicán. Aun cuando se observa una diversidad en cuanto al departamento de origen 32 (91,43%) de los casos tenían a Bogotá como su capital de residencia durante su defunción. Los tres restantes se había desplazado de los departamentos de Cundinamarca, Magdalena y Amazonas, por procedimientos quirúrgicos.

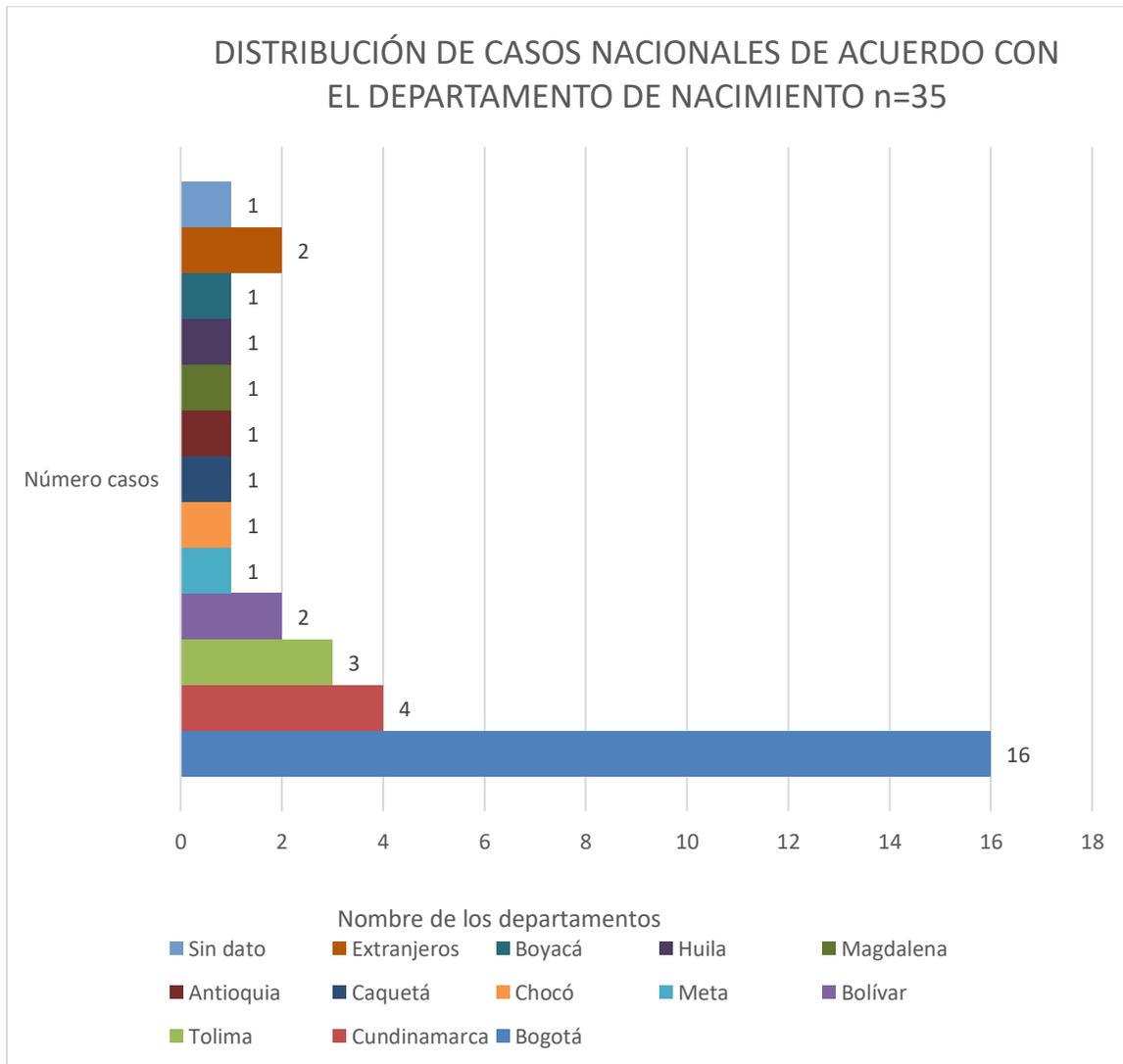


Gráfico 6- 5. Distribución de casos nacionales de acuerdo con el departamento de nacimiento n=35

En la gráfica 6-6 se observa la distribución por localidades con un 42,87% para tres de ellas (Usaquén, Kennedy y Suba) con un total de 5 casos para cada una equivalente a 14,29%.

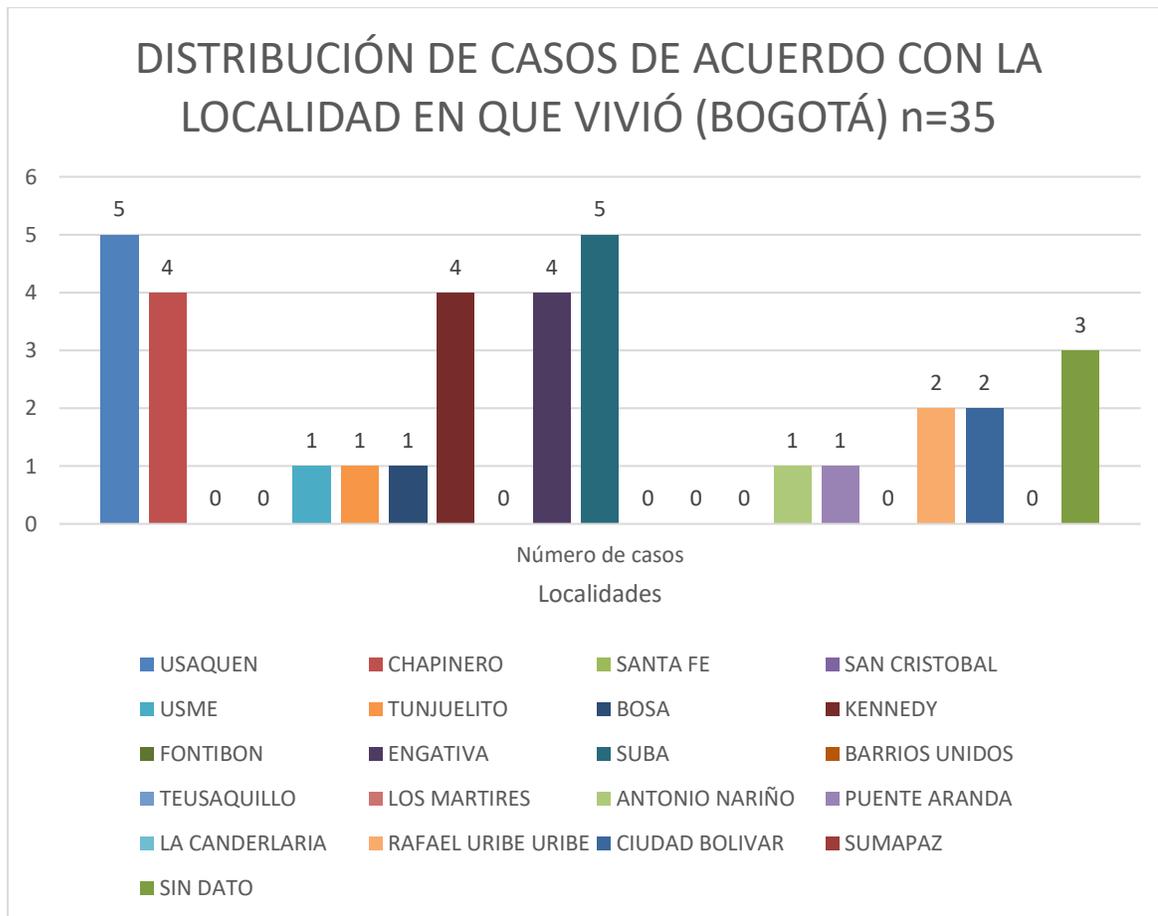


Gráfico 6- 6. Distribución de casos de acuerdo con la localidad en que vivió (Bogotá) n=35.

En cuanto al régimen de salud, en el gráfico 6-7 muestran los datos obtenidos donde la mayoría pertenecen al régimen contributivo con un total de 15 casos (42,86%), seguidos por 6 subsidiados (17,14%), 2 particulares (5,71%), 1 especial (2,86%) y 11 que no poseían dato sobre régimen de salud (31,43%). Por su parte, el individuo con régimen especial corresponde a la fuerza militar; que aún con presencia de tramadol positivo, su causa muerte no corresponde a una intoxicación por tramadol, sino que había recibido una dosis del analgésico en un centro de salud.

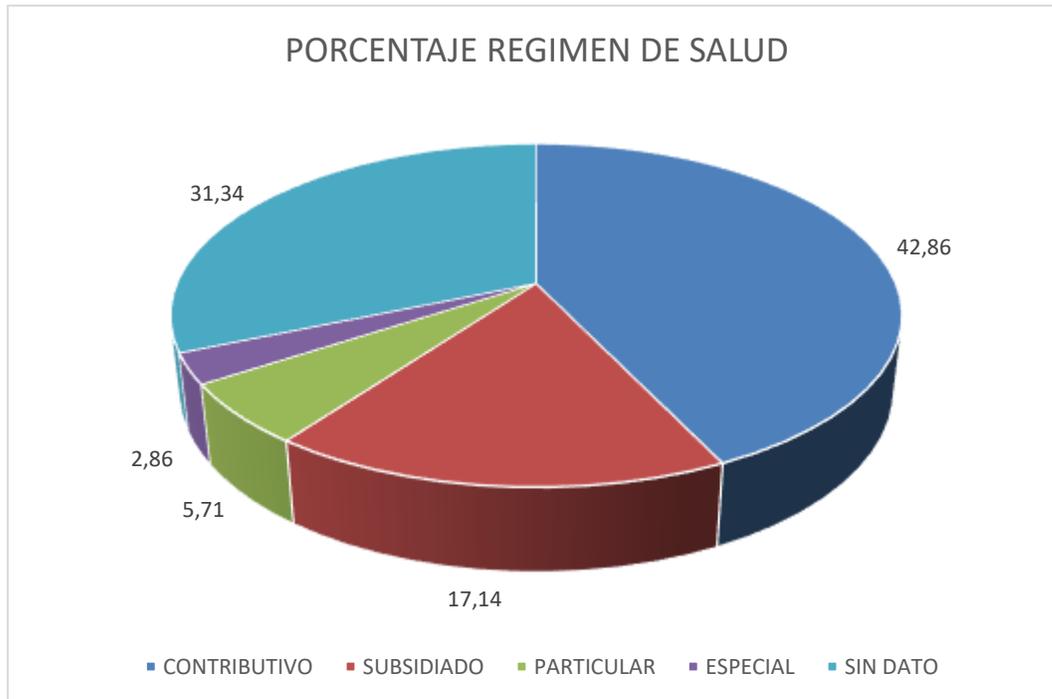


Gráfico 6- 7. Porcentaje de casos pertenecientes a los diferentes regímenes de salud

Por otro lado, al evaluar el sitio en que fallecieron la mayor cantidad de casos ocurrieron en el domicilio con un total de 21 individuos que corresponden al 60,00%, de los cuales el 57,14% eran de sexo masculino y el 47,61% fueron trasladados a centros de salud. En la gráfica 6-8 muestra como en segundo lugar se hallan los centros de salud con un 22,85%, en los cuales ninguno se relaciona a una intoxicación por tramadol como se verá más adelante, sino a diferentes factores como el manejo del dolor.

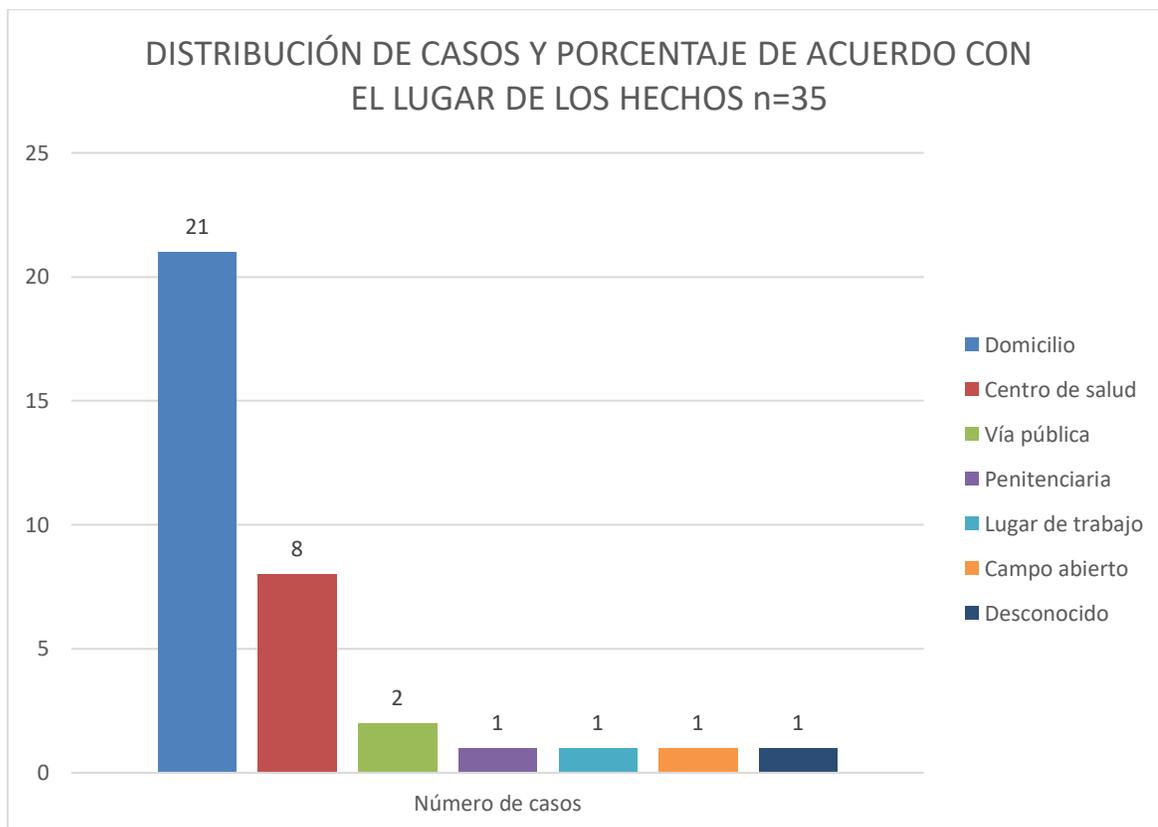


Gráfico 6- 8. Distribución de casos y porcentaje de acuerdo con el lugar de los hechos n=35.

Al mismo tiempo se revisó el registro de los archivos, en presencia de objetos que se hallaran en el sitio de defunción, sugestivos a uso de sustancias que estuvieran asociadas a la causa de muerte. Se describe en los registros de las necropsias, que en 18 casos (51,43%) hay presencia de algún objeto, en 10 (28,57%) individuos no describen presencia de estos, mientras que en 7 casos (20,00%) no se tiene registro disponible. Como se observa de los 18 casos con presencia de algún objeto, el más frecuente corresponde a los frascos de medicamentos con un 50% seguido por las tabletas con un 27,77%, en tanto el término “otros”, equivale a la instrumentación médica (Gráfica 6-9).

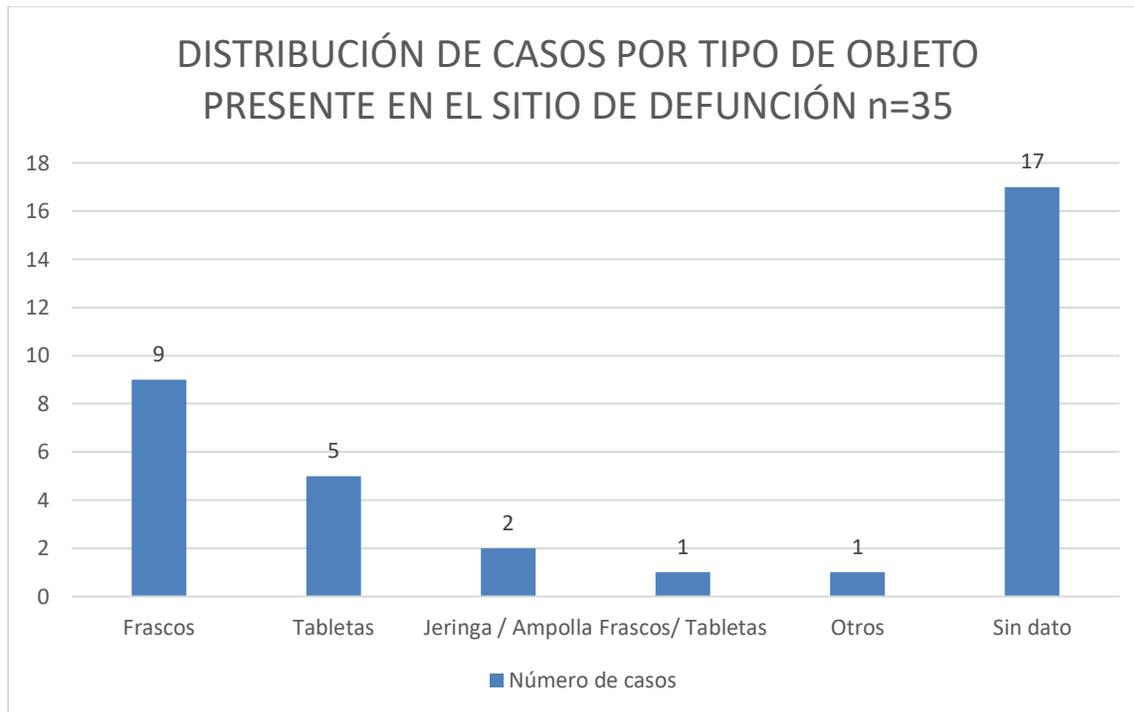


Gráfico 6- 9. Distribución de casos por tipo de objeto presente en el sitio de defunción n=35

6.2 Resultados de las variables en la necropsia

En el análisis de la causa y manera de muerte, la necropsia también se tiene en cuenta los antecedentes del individuo, esto con el fin de interpretar posibles desencadenantes o factores asociados a su deceso, motivo por el cual en la actuación policial y forense se hace necesario interrogar a sus familiares, conocidos y/o solicitar la historia clínica para completar los protocolos de necropsia dejando un registro de los mismos, debido a lo anterior se hace revisión de los archivos para completar las siguientes variables:

- Enfermedades previas.
- Cirugías previas.

- Consumo de medicamentos.
- Consumo de sustancias psicoactivas.
- Consumo de alcohol (bebidas alcohólicas).
- Consumo de suplementos dietarios, fitoterapéuticos y homeopáticos.
- Fracturas previas.
- Alergias conocidas.

Al revisar el registro de la necropsia en los 35 casos sobre la presencia de enfermedades previas, se observa como 23 de estos (65,71%) tenían algún tipo de patología, a 9 (25,71%) no se les había diagnosticado previamente alguna condición médica, y en 3 (8,57%) casos no se tenían datos sobre este antecedente.

De igual forma, al clasificar los 23 casos según tipo de enfermedad permitió observar como la hipertensión arterial ocupa en primer lugar con 4 casos (17,39%) seguido por la depresión con 3 (13,04%) y 2 (8,69%) sujetos con intento suicida previos, en el cual solo a uno se le conocía la depresión como antecedente, como se observa en la tabla 6-2.

Lo peculiar en esta revisión es un caso de sexo femenino en etapa de la adultez con conocimiento universitario, que tenía diagnóstico de farmacodependencia a tramadol quien había recibido manejo para esta condición, tras el uso en el control del dolor de sus patologías médicas (insuficiencia renal crónica, osteoporosis, asma, hernia discal, hipotiroidismo e hipertensión arterial) falleciendo en su domicilio posterior a una exposición al fármaco de forma endovenosa, encontrándose niveles letales en la necropsia.

Tabla 6- 2. Distribución por número de casos de antecedente de enfermedades n = 23

Patología	#	Patología	#
Úlcera varicosa	2	Rinitis	1
Acné	1	Síndrome anémico	1
Accidente cerebrovascular	1	Síndrome antifosfolípido	1
Adenocarcinoma gástrico	1	Síndrome convulsivo	1
Adicción benzodiacepina	1	Síndrome Down	1
Artritis reumatoidea	2	Estrés postraumático	1
Asma	2	Tabaquismo	1
Cefalea	2	Trastorno mixto de ansiedad y depresión	1
Depresión	3	Trastorno personalidad grupo b	1
Enfermedad arterial oclusiva crónica	1	Venas varices	2
Espondilolistesis	1	Infección vías urinarias	1
Etilismo crónico	1	Insuficiencia renal crónica	1
Farmacodependencia tramadol	1	Intento suicida	2
Foramen oval	1	Leucemia	1
Hemorragia cerebral perinatal	1	Migraña	1
Hernia discal	1	Obstrucción intestinal por bridas	1
Hipertensión arterial	4	Osteoporosis	1
Hipotiroidismo	2	Parálisis cerebral.	1
Hirsutismo	1	Quiste complejo ovario	1

En lo referente a los antecedentes quirúrgicos en los 35 casos: 18 de los sujetos (51,43%) no tenían cirugías previas, 11 (31,43%) se les había realizado algún tipo de procedimiento y de 6 (17,14%) no se tenía ningún dato. En el cual uno de ellos fue reintervenido en lo que se describía como “cirugía espinal”, requiriendo uso de tramadol por dolor secundario al mismo, aunque esta había sido realizada hacía más de 1 año. En la tabla 6-3 se resumen los procedimientos quirúrgicos y el número de sujetos que tenían dicha cirugía.

Tabla 6- 3. Distribución por número de casos por antecedente quirúrgico n =35

Procedimiento quirúrgico	#	Procedimiento quirúrgico	#
Tenotomía intrapélvica del psoas	1	Cesárea	3
Artrografía intraoperatoria	1	Implante biopolímeros	1
Alargamiento tendón de Aquiles.	1	Retiro biopolímeros	1
Laparotomía por vólvulo sigmoide	1	Laparotomía exploratoria paf	1
Herniorrafía inguinal	1	Reducción abierta de fractura en pie izquierdo	1
Histerectomía	1	Apendicectomía	1
Colecistectomía	1	Abdominoplastia	1
Cirugía espinal	1	Corrección ortopédica de pie	1
Mamoplastia	2	Salpingectomía	1
Pomeroy	1		

En los antecedentes de uso de medicamentos para los 35 casos, se observa como 19 sujetos (54,28%) presentan consumo de algún tipo de fármaco, 11 (31,43%) no consumían y a 5 (14,29%) se les desconocía este dato. Sin embargo, sólo 18 de ellos presentaban algún tipo de enfermedad. Inclusive, se observa en la tabla 6-4 como sólo 10 de ellos tenían antecedente conocido de consumo de tramadol, hecho que llama la atención debido a que los 35 sujetos dieron positivo en la prueba de laboratorio, situación que se puede explicar por uso reciente debido a procedimientos quirúrgicos y/o automedicación.

Tabla 6- 4. Distribución por número de casos por antecedente de uso de medicamentos n =35

ANALGESICO			DIURETICO		
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)	Acetaminofen	5	ASA	Furosemda	1
	Acido acetil salicilico	1	INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES		
	Naproxeno	1		Esomeprazol	2
	Ibuprofeno	2		Omeprazol	1
OPIOIDE	Tramadol	10	RELAJANTE MUSCULAR		
	Oxicodona	1		Baclofeno	1
	Codeína	1	HIPOLIPEMIANTE		
OTROS	Pregabalina (Anticonvulsivante)	2	ESTATINA	Atorvastatina	2
ANSIOLITICO Y SEDANTE			CORTICOESTEROIDES		
BENZODIACEPINA	Clonazepam	4		Prednisolona	2
	Bromazepam	1	ANTIRREUMATICO		
ANTIDIABETICO				Leflunomida	1
BIGUANIDA	Metformina	1	ANTIPSIKOTICO		
ANTICONVULSIVANTES			ATIPICO	Quetiapina	1
	Carbamazepina	1	TIPICO	Levomepromazina	1
	Acido valproico	1	ANTIGOTOSO		
ANTIDEPRESIVO			INHIBIDOR DE LA XANTINA OXIDASA	Alopurinol	1
INHIBIDOR SELECTIVO DE LA SEROTONINA	Sertralina	2	PROQUINETICO		
	Fluoxetina	1	ANTAGONISTA DE RECEPTORES	Metoclopramida	1
	Escitalopram	1			
ANTIDEPRESIVO TRICICLICO	Amitriptilina	2	ANTIDIARREICO		
ANTIHIPERTENSIVOS			OPIOIDE	Loperamida	1
ANTAGONISTA DE LA ANGIOTENSINA II	Losartán	2	ANTIMETABOLITO		
AGONISTA ALFA 2 SELECTIVO	Clonidina	1		Metrotexato	1
INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA	Enalapril	1	ESTABILIZADOR DEL ANIMO		
ANALOGO DE LA VITAMINA D				Carbonato de litio	1
	Calcitriol	1	ANALOGO SINTETICO HORMONA TIROIDEA		
VITAMINA B9				Levotiroxina	2
	Ácido fólico	1	COMBINACIÓN MEDICAMENTOSA		
SUPLEMENTO DE HIERRO			Neosaldina (Isometepteno, cafeína, dipirona)		
	Sulfato ferroso	1	1		

Con lo previamente expuesto, se decidió determinar la cantidad de medicamentos presentes en los 19 casos con antecedente afirmativo de consumo, obteniendo una mediana de 3 IQR 3. De los cuales dos casos de sexo femenino resaltan por la cantidad de fármacos (10 y 11 medicamentos) quienes presentaron como causa de muerte la intoxicación por tramadol; no obstante, solo un individuo presentaba registro de consumo previo. Aún más, lo anterior hace replantear el riesgo de los efectos adversos asociados a la polimedicación(55) por ejemplo:

- Síndrome serotoninérgico en uso de tramadol concomitante con antidepresivos como sertralina, fluoxetina, escitalopram o amitriptilina.
- Disminuir la tasa de excreción del tramadol aumentando los niveles séricos como por ejemplo con el ácido acetil salicílico, naproxeno, metamizol (dipirona) o ibuprofeno.
- Aumento de la concentración de tramadol en presencia de inhibidores del CYP450 2D6 como lo son fluoxetina, esomeprazol, omeprazol, sertralina, atorvastatina, amitriptilina, loperamida y metoclopramida.
- La metformina, furosemida, carbonato de litio puede presentar niveles séricos más altos en combinación con el tramadol debido a que disminuye su excreción.
- Disminuye la efectividad terapéutica de la carbamazepina y metoclopramida.
- Aumento de sedación en uso con otros opioides, clonidina y benzodiacepinas.

Por otra parte, referente al antecedente de consumo de sustancias con fines psicoactivos, se observa que en solo 3 (8,57%) sujetos de los 35 casos, familiares o conocidos afirmaron el consumo, en 25 (71,43%) negaron su ingesta y de 7 (20,00%) no se registran datos. De los 3 casos previamente mencionados, solo en 2 mencionaron el tipo de sustancias que consumían las cuales corresponden a: benzodiacepina y marihuana/cocaína. No obstante,

solo en el caso 1 se estableció como causa de muerte la intoxicación por tramadol, en tanto, los otros dos aún se hallan en estudio (casos en que no se han concluido la investigación como se describe en la tabla 6-5).

Tabla 6- 5. Resumen de casos con antecedente de uso de sustancias psicoactivas

Causa de muerte	Edad	Etapas de vida	Sustancias consumidas	
Intoxicación por tramadol	21	Juventud	Benzodiazepina	No aplica
En estudio*	28	Adulthood	Marihuana	Cocaína
En estudio*	29	Adulthood	Sin dato	No aplica

* Caso que aún se encuentra en análisis e investigación para determinar la causa y/o manera de muerte.

En el antecedente de consumo de bebidas alcohólicas se encuentra que 6 (17,14%) del total de los individuos presentaban registro de ingesta, en 20 (57,14%) no se reportó el consumo y en 9 (25,71%) no se tenía información. Teniendo una media de 55 años +/- 16,08 con dos edades extremas (un caso de 28 y otro de 73 años). Adicionalmente de los 6 casos 5 son sujetos de sexo masculino lo que equivale al 83,33%. En cuanto al tipo de bebida 2 de los casos consumían cerveza, mientras uno de ellos tenía diagnóstico de etilismo crónico, consumía chirrinchi, como se presenta en la tabla.6-6

Tabla 6- 6. Resumen de datos sobre consumo de bebidas alcohólicas.

Sexo	Edad (años)	Tipo de bebida alcohólica
Masculino	64	Cerveza
Masculino	45	Cerveza
Masculino	68	Chirrinchi
Femenino	52	Sin dato
Masculino	73	Sin dato
Masculino	28	Sin dato

El resto de los antecedentes se presentan en la tabla 6-7. En esta se observa solo un caso con antecedente de consumo de suplementos, pero solo se cuenta con la mención que indica corresponde a “vitaminas”. En cuanto a lesiones óseas previas, se presentan dos sujetos, el primero con antecedente de fractura de muñeca, y el segundo con herida por arma de fuego/fractura en pie izquierdo, los cuales ya habían recibido tratamiento y no estaban en manejo actual con algún analgésico. Por otra parte, en los antecedentes alérgicos solo se encontró un caso donde indicaban alergia a los camarones correspondiente a un menor de edad.

Tabla 6- 7. Antecedentes en casos con presencia de tramadol n=35 (100%)

Consumo de suplementos dietarios, fitoterapéuticos y homeopáticos.		
	Cantidad de casos	Porcentaje
Si	1	2,86
No	24	68,57
Sin dato	10	28,57
Antecedente de fracturas		
	Cantidad de casos	Porcentaje
Si	2	5,71
No	25	71,43
Sin dato	8	22,86
Antecedente alergias		
	Cantidad de casos	Porcentaje
Si	1	2,86
No	26	74,28
Sin dato	8	22,86

En cuanto, al traslado de los casos a centros de salud de los 35 casos, hay registro que 22 (62,86%) de ellos fueron remitidos a centros médicos en Bogotá (uno de fuera de la capital proveniente de Macheta, Cundinamarca), y 13 (37,14%) no presentaron desplazamientos del lugar de los hechos. Volviendo a los 22 individuos que fueron trasladados, 8 (36,36%) llegaron sin signos vitales a los centros médicos: 4 (50,00%)

provenientes del domicilio, 1 (12,50%) del lugar de trabajo, 1 (12,50%) de vía pública y 2 (25,00%) de centros de salud, con un promedio de estancia hospitalaria de 0 días. Por otro lado, en los 14 (63,64%) que se estableció llegaron con algún signo de vida: 6 (42,86%) provenían de otros centros de salud, 6 (42,86%) del domicilio, 1 (7,14%) de campo abierto y en 1 (7,14%) no se tenía información del sitio de origen del traslado, con promedio de estancia hospitalaria de 1,47 días.

A su vez, al revisar el uso de naloxona en los 22 casos que fueron trasladados a los diferentes centros médicos, se tiene registro de 5 individuos en los cuales se utilizó dicho medicamento, donde 4 tienen como causa de muerte la intoxicación por tramadol (de los cuales 3 corresponden a menores de edad) y uno de ellos se halla en estudio. Por otra parte, al revisar la manera de muerte en los 35 casos como se observa en la gráfica 6-10, la mayoría corresponden a decesos violentos de características suicidas con un 28,57%, seguido por los casos aún en estudio que equivalen al 25,71% y con un 45,72% restante distribuido entre decesos naturales, violentos accidentales, violentos en estudio y violentas de características homicidas.

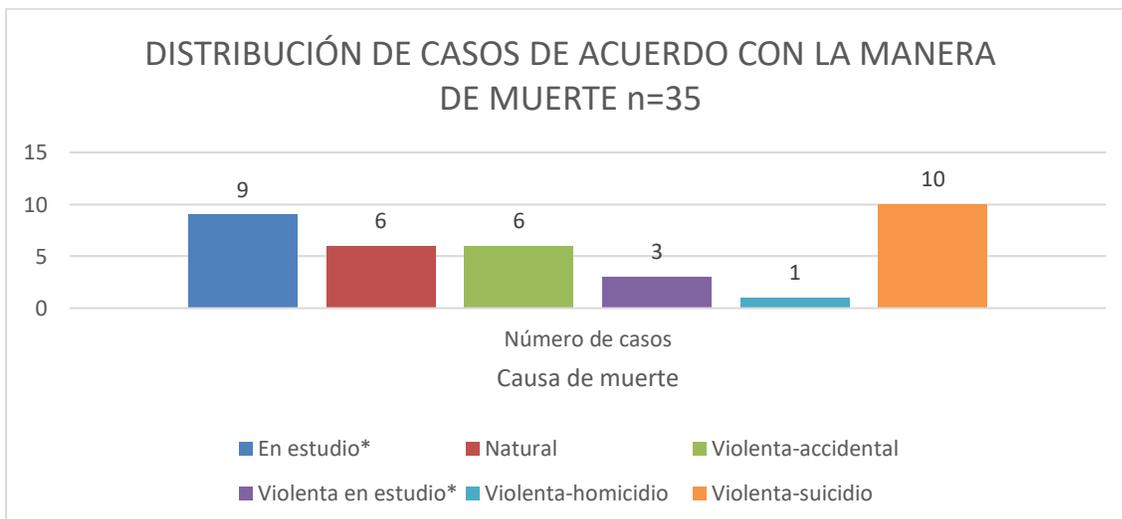


Gráfico 6- 10. Distribución de casos de acuerdo con la manera de muerte n=35. * Caso que aún se encuentra en análisis e investigación la causa y/o manera de muerte.

Con respecto a las causas asociadas al deceso, estas se hallan en la gráfica 6-11, donde 14 (40,00%) corresponden a intoxicación por tramadol, mientras 11 (31,42%) se hallan en estudio y 10 (28,58 %) no se hallan relacionadas el consumo del medicamento.

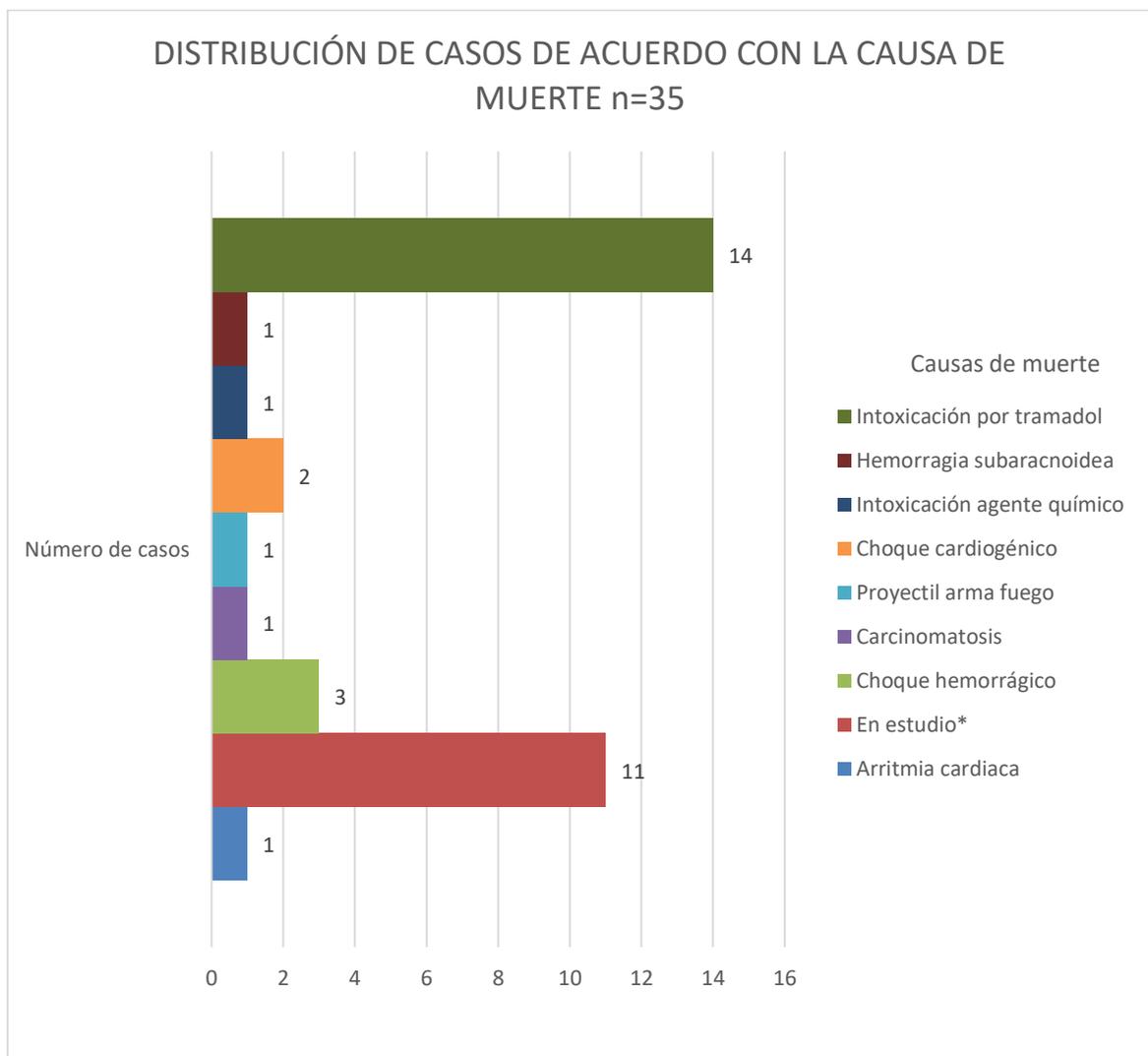


Gráfico 6- 11. Distribución de casos de acuerdo con la causa de muerte n=35* Caso que aún se encuentra en análisis e investigación la causa y/o manera de muerte.

6.3 Resultados de las variables de laboratorio

El área de laboratorio es quien se encarga de la identificación, confirmación y en caso requerido la cuantificación de tramadol en diferentes muestras biológicas y no biológicas, actividad que se realiza por medio de la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. En aquellos casos donde se efectúa la cuantificación e interpretación con base al valor obtenido se busca ser un medio de apoyo para el análisis del caso. Al revisar la distribución de los casos estudiados, se obtiene los datos expuestos en la gráfica 6-12, donde se observa cómo hay 5 individuos con reporte de laboratorio positivo para el fármaco, dos obtenidas de muestra sanguíneas aún pendientes de cuantificación, y las restantes en orina que corresponden a causas de muerte diferentes a intoxicación por tramadol (choque cardiogénico, herida por proyectil arma de fuego y choque hemorrágico).

Por su parte, el rango terapéutico posee 15 casos cuantificados (10 de los 15 sujetos tienen confirmación en muestras diferentes que incluyen bilis, humor vítreo, líquido cefalorraquídeo, orina y contenido gástrico) de los cuales la mayoría corresponden a uso por vía oral con 5 individuos (33,33%), 3 de forma endovenosa (20,00%) y no se posee dato de 7 (46,67%); sin embargo, solo en 4 se poseen antecedente de consumo. De igual manera, al revisar los reportes con rango tóxico, se observan dos casos con exposición oral al tramadol (con reporte positivo en contenido gástrico) en los que solo uno tenía antecedente de consumo. Con respecto a los 13 casos con rango letal (11 casos confirmados con otros tipos muestras) 5 (38,46%) no poseían antecedente de consumo conocido, 3 (23,08%) tenían antecedente de ingesta previa y en 5 (38,46%) no había registro de información; donde la vía de administración para la mayoría de sujetos corresponden a ingesta oral con 5 casos (38,46%), seguido por 4 sin información de posible vía para consumo (30,77%), 3 con uso endovenoso (23,08%) y 1 nasal (7,69%).

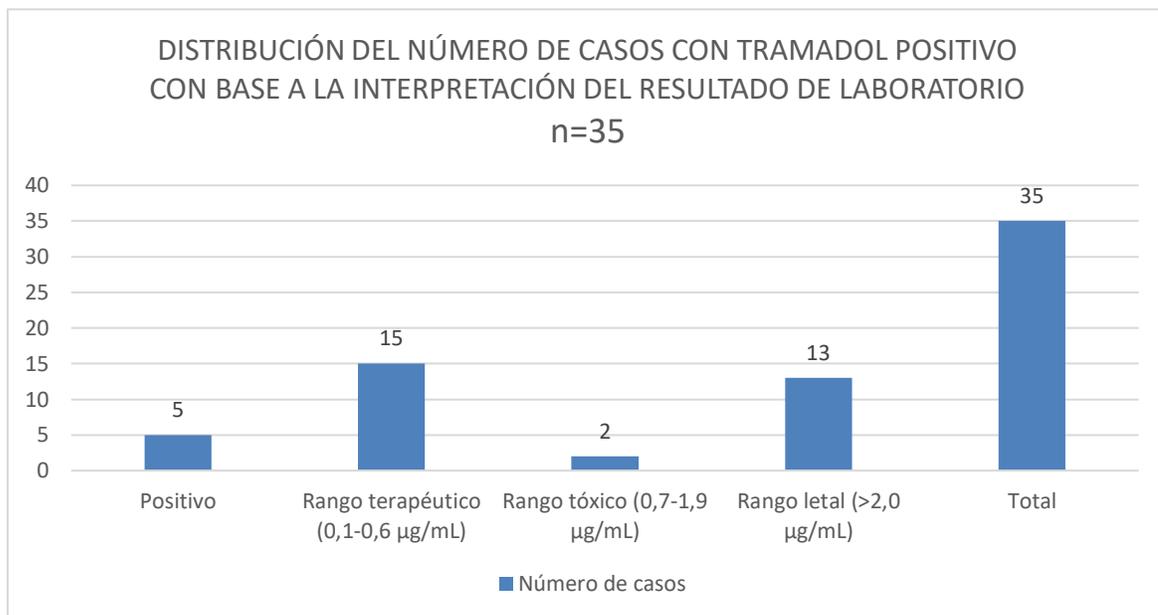


Gráfico 6- 12. Distribución del número de casos con tramadol positivo con base a la interpretación del resultado de laboratorio n=35. Limite detección 0,2 (µg/mL). Límite de cuantificación 0,25 (µg/mL). Se utilizan los valores manejados por la entidad.

Con respecto a la presencia de medicamentos u otro tipo de sustancias con fines psicoactivos, se describen en la tabla 6-8. Se observa como en los casos con reporte positivo no cuantificado de tramadol, en 2 de ellos presentan hallazgo de medicamentos diferentes a tramadol en las muestras, el primero con propanolol y el segundo caso con midazolam y sus metabolitos, bromazepam, bupropión, lidocaína y fluoxetina (casos actualmente en estudio). En cuanto al rango terapéutico, 6 sujetos presentaban algún medicamento (lidocaína, codeína, morfina, acetaminofén, carbamazepina, noramidopirina, oximorfona o ibuprofeno); igualmente se tiene dos individuos con presencia de metabolitos de cocaína y marihuana, correspondientes a benzoilecgonina y 11- nor tetrahidrocannabinol carboxílico respectivamente, el primero encontrado en sangre y segundo en orina. Por otro lado, en el rango tóxico no se observan casos con medicamentos o sustancias psicoactivas en los reportes de laboratorio.

Finalmente, en el rango letal, 1 presenta un medicamento diferente a tramadol, correspondiente a lidocaína con reporte positivo no cuantificado (caso en estudio) y adicionalmente, se tiene reporte de 2 casos con presencia de etanol y uno con hallazgo de cocaína en contenido gástrico y benzoilecgonina en orina.

Tabla 6- 8. Resumen de hallazgos de laboratorio n=35.

RANGO TERAPÉUTICO						
ID	Vía exposición	Antecedente de consumo	Etanol	Fármaco	Sustancias psicoactivas	Tramadol (µg/ml) sangre
1	Oral	No	No	No	No	0,25
2	Sin dato	Si	No	Si	No	0,48
3	Endovenosa	Si	No	Si	No	< 0,25
4	Sin dato	No	No	No	Si	0,60
5	Sin dato	Sin dato	No	No	No	0,34
6	Endovenosa	No	No	No	No	0,27
7	Oral	No	No	No	No	0,25
8	Oral	Si	Si	No	No	0,25
9	Sin dato	Sin dato	No	No	Si	0,50
10	No aplica	No	No aplica	No	No	0,25
11	Oral	Si	Si	No	No	0,67
2	Oral	No	No	Si	No	0,59
13	Sin dato	No	No	Si	No	0,47
14	Endovenosa	No	No	Si	No	0,68
15	Sin dato	No	No	Si	No	0,25
RANGO TÓXICO						
	Vía exposición	Antecedente de consumo	Etanol	Fármaco	Sustancias psicoactivas	Tramadol (µg/ml) sangre
16	Oral	No	N/A	No	No	1,96
17	Oral	Si	No	No	No	1,21
RANGO LETAL						

	Vía exposición	Antecedente de consumo	Etanol	Fármaco	Sustancias psicoactivas	Tramadol (µg/ml) sangre
18	Oral	No	No	No	No	3,90
19	Endovenosa	Si	No	No	Si	2,50
20	Oral	Sin dato	Si	No	No	2,51
21	Sin dato	No	No	No	No	>2,00
22	Endovenosa	Sin dato	No	No	No	2,50
23	Oral	Sin dato	No	No	No	2,50
24	Nasal	No	No	No	No	2,50
25	Sin dato	Si	Si	No	No	2,50
26	Oral	No	No	No	No	3,47
27	Oral	No	No	No	No	2,50
28	Sin dato	Sin dato	No	Si	No	2,50
29	Endovenosa	Si	No	No	No	>2,50
30	Sin dato	Sin dato	No	No	No	2,50
POSITIVO NO CUANTIFICADO						
	Vía exposición	Consumo	Etanol	Fármaco	Sustancias psicoactivas	Tramadol (µg/ml) sangre
31	Sin dato	No	Si	No	No	No aplica
32	Sin dato	No	No	No	No	No aplica
33	Sin dato	No	No	Si	No	No aplica
34	Sin dato	No	No	No	No	No aplica
35	Sin dato	No	No	Si	No	No aplica

6.4 Casos con causa de muerte atribuibles a intoxicación por tramadol

Tras describir los resultados obtenidos con la aplicación de la encuesta (Anexo A) para la caracterización epidemiológica de los casos fatales con reporte positivo para tramadol atendidos por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses en la sede

Bogotá, entre los años 2013 y 2018. Para ello se tuvo en cuenta el dictamen de la necropsia y reporte del laboratorio de toxicología en los 35 casos con reporte positivo a tramadol, esto debido que, al no usar un código establecido para la causa de muerte, se hallan registros que indican como causa “intoxicación por opioide”, “intoxicación por opioides con complicaciones terapéuticas”, “intoxicación por agente químico”, entre otros. Lo anterior generó la necesidad de revisión de la documentación para determinar el tipo de agente u opioide, con lo que se obtuvo del grupo de 35 casos un total de 14 casos con causa de muerte asociadas a este fármaco.

6.4.1 Características sociodemográficas

En primer lugar, se observa como la mayoría de los casos corresponden a individuos de sexo masculino con un 60,00%, cifras que cambian con los 14 casos que fallecieron por intoxicación con tramadol donde llegan a ser un 50,00% para cada sexo, con una mediana de edad general en años de 26,50 años IQR 17,52, cifras que cambian al calcularla para el sexo femenino y masculino siendo de mediana de 30 años IQR 21,5 y mediana de 21 IQR 27,50 respectivamente.

En cuanto al estado civil en el total de los casos, el 54,29% corresponden a solteros con una mediana de edad en años de 26,50 IQR 12,25; en tanto, en las intoxicaciones por tramadol la cifra asciende a 78,57% con un total de 11 casos, como se detalla en la gráfica 6-13. Llamativamente de los 14 casos de intoxicación por tramadol, la edad máxima es de 58 años y la menor de 9 días, lo cual excluye el valor máximo en edad de la encuesta general, el cual era de 77 años quien falleció a causa de una hemorragia secundaria a una ulcera varicosa sangrante, que consumía tramadol sin dato de formulación previa.

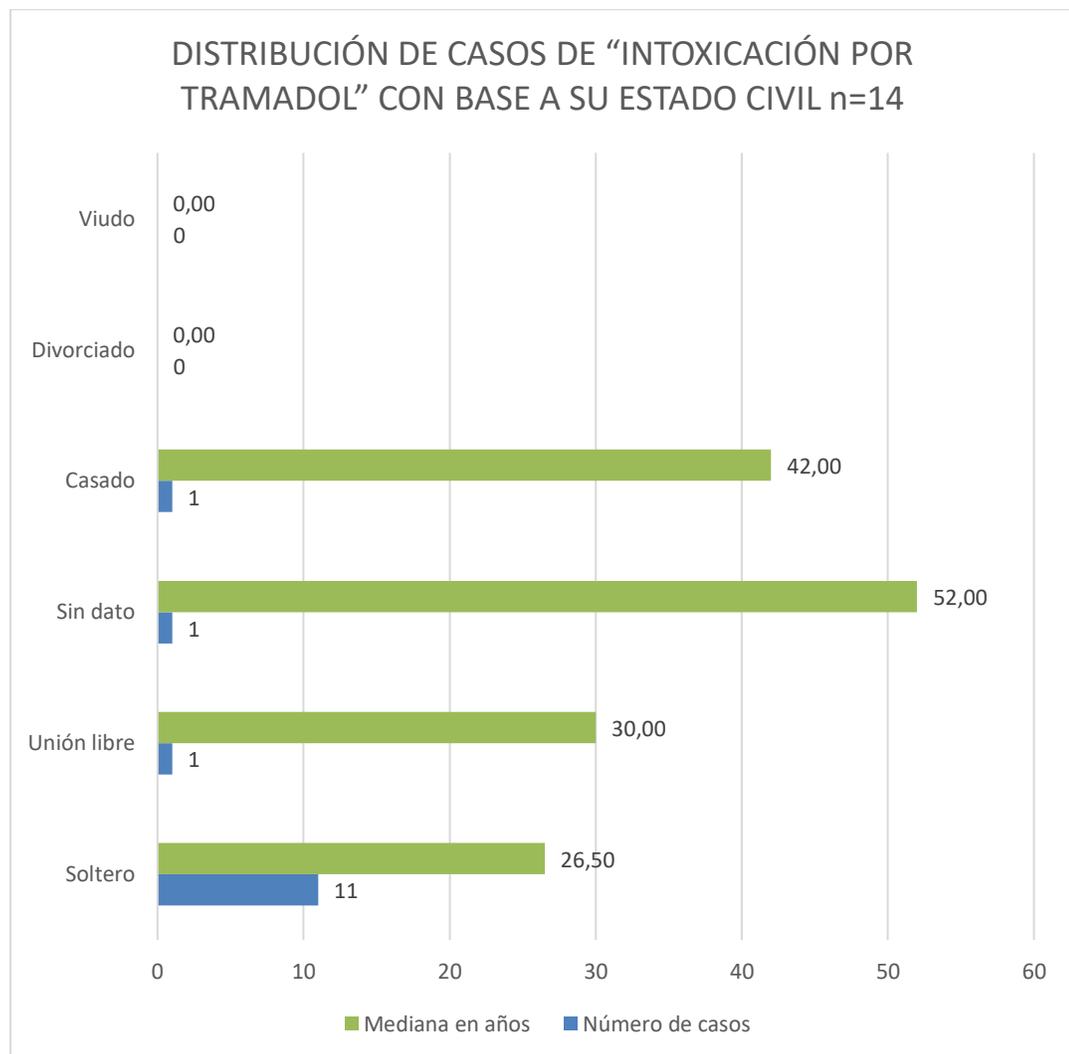


Gráfico 6- 13. Distribución de casos de "intoxicación por tramadol" con base a su estado civil n=14

En la manera de muerte, 8 corresponden a muertes violentas de características suicidas (57,14%), 5 a violentas-accidentales (35,71%) y 1 (7,14%) a violenta en estudio como se observa en la gráfica 6-14.

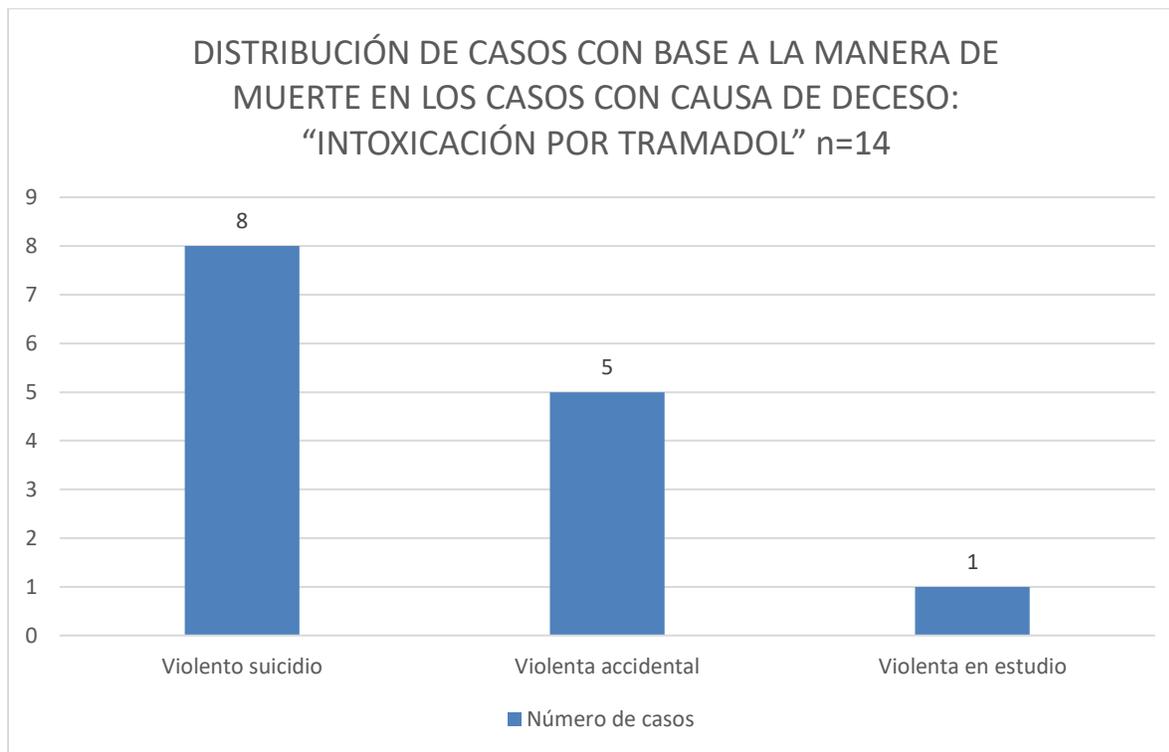


Gráfico 6- 14. Distribución de casos con base a la manera de muerte en los casos con causa de deceso: "intoxicación por tramadol" n=14.

Por otro lado, en la escolaridad a nivel general se observó como la mayoría corresponden a individuos que cursaban o culminaron su carrera universitaria (pregrado) con un total de 3 individuos siendo el 21,43% con una mediana de edad en años de 25,00 IQR 10,50 seguido por aquellos que culminaron la carga académica técnica equivalente a 14,29% con una edad de 28,50 IQR 7,77, cifras que son superadas solo por la cantidad de casos en los cuales no se posee información sobre esta variable correspondiendo a 28,57%. A partir, de lo anterior, se ve como de los 14 casos con intoxicación por tramadol 3 habían culminado su carga académica universitaria siendo la mayor cifra con base a datos de escolaridad conocidos, lo que equivaldría al 50,00% de la cifra total anterior. Seguido por los 3 decesos desescolarizados del total, que equivalen a los casos de primera infancia con una mediana de edad de 2 años IQR1,52 (gráfica 6-15).

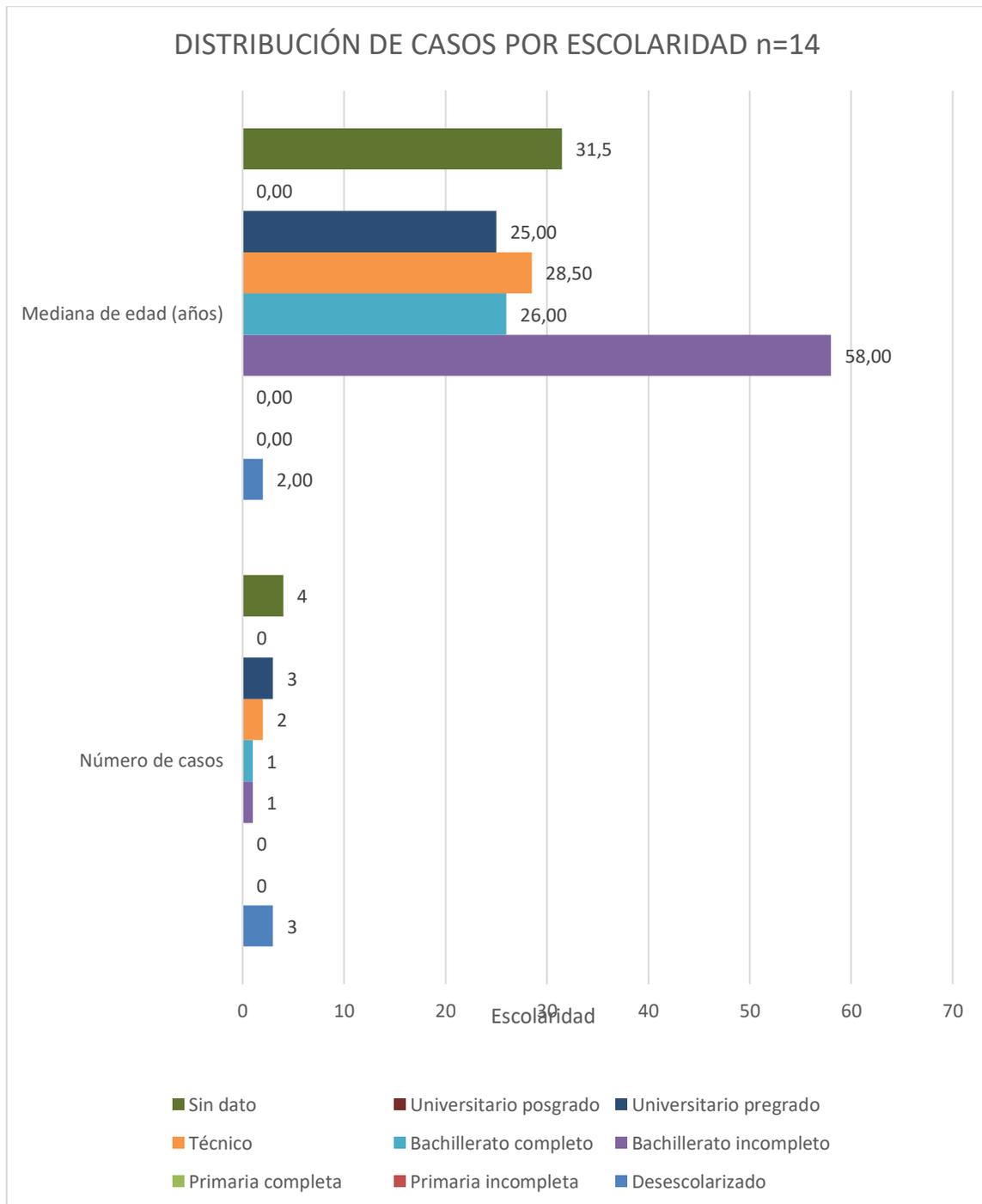


Gráfico 6- 15. Distribución de casos por escolaridad n=14

Respecto a la actividad laboral, en los casos de intoxicación por tramadol, el 50,00% estaban laborando; en tanto, el ámbito estudiantil y los desempleados tienen la misma cantidad de casos con un porcentaje de 21,43% cada uno, y finalmente en un 7,14% no se obtuvo dato.

En tanto de los 14 casos presentados en la gráfica 6-16 con causa muerte intoxicación por tramadol todos pertenecen a casos de origen nacional con residencia en Bogotá, de los cuales 8 (57,14%) nacieron en Bogotá, 3 (21,43%) al departamento de Cundinamarca y los restantes a los departamentos de Huila, Tolima y Bolívar con un porcentaje cada uno de 7,14%.

Sin embargo, la cantidad de casos con residencia en la capital se ve afectada por la búsqueda direccionada a los eventos ocurridos y atendidos en la Sede Central-Bogotá, por el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses.

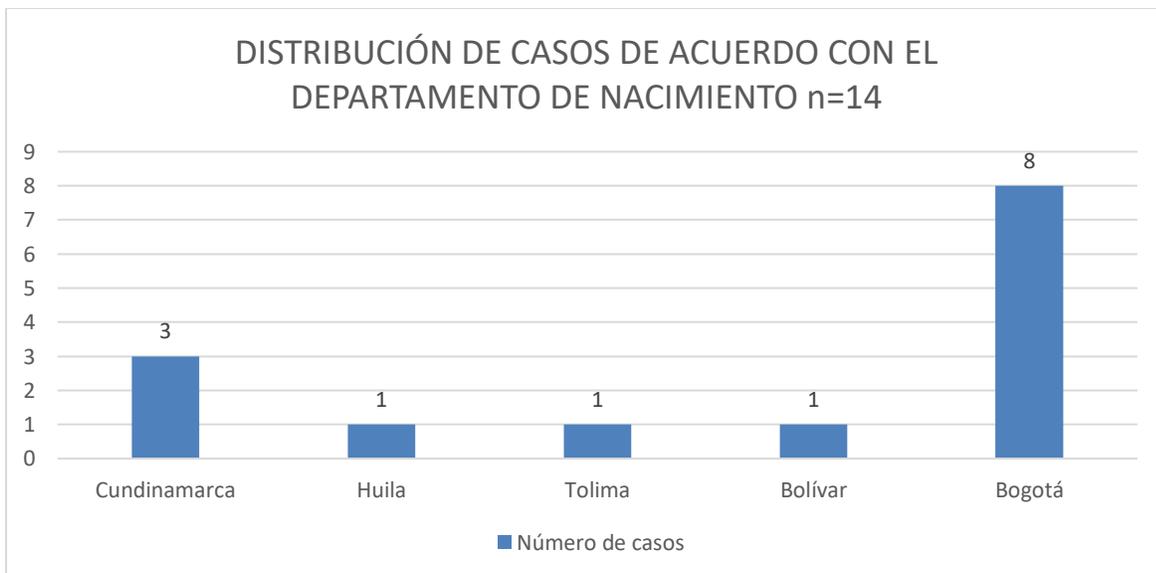


Gráfico 6- 16. Distribución de casos de acuerdo con el departamento de nacimiento n=14.

Por otra parte, la mayoría en la totalidad de los casos ocurrieron en las localidades 1, 8 y 11, teniendo el mayor porcentaje para Usaquén con 14,28% (5 individuos), localidad que persiste en los eventos con intoxicación por tramadol con un 21,43% equivalente a 3 de los 14 individuos como se presenta en la gráfica 6-17. Aún con esta cifra, no se puede indicar que exista un mayor consumo en este lugar, dado que solo 2 corresponden a muertes violentas de características suicidas y la restante a una muerte violenta accidental, donde su aplicación se realizaba de forma ocasional para control de síntomas oncológicos de forma inyectada, aunque no se tiene dato de formulación médica en los casos.

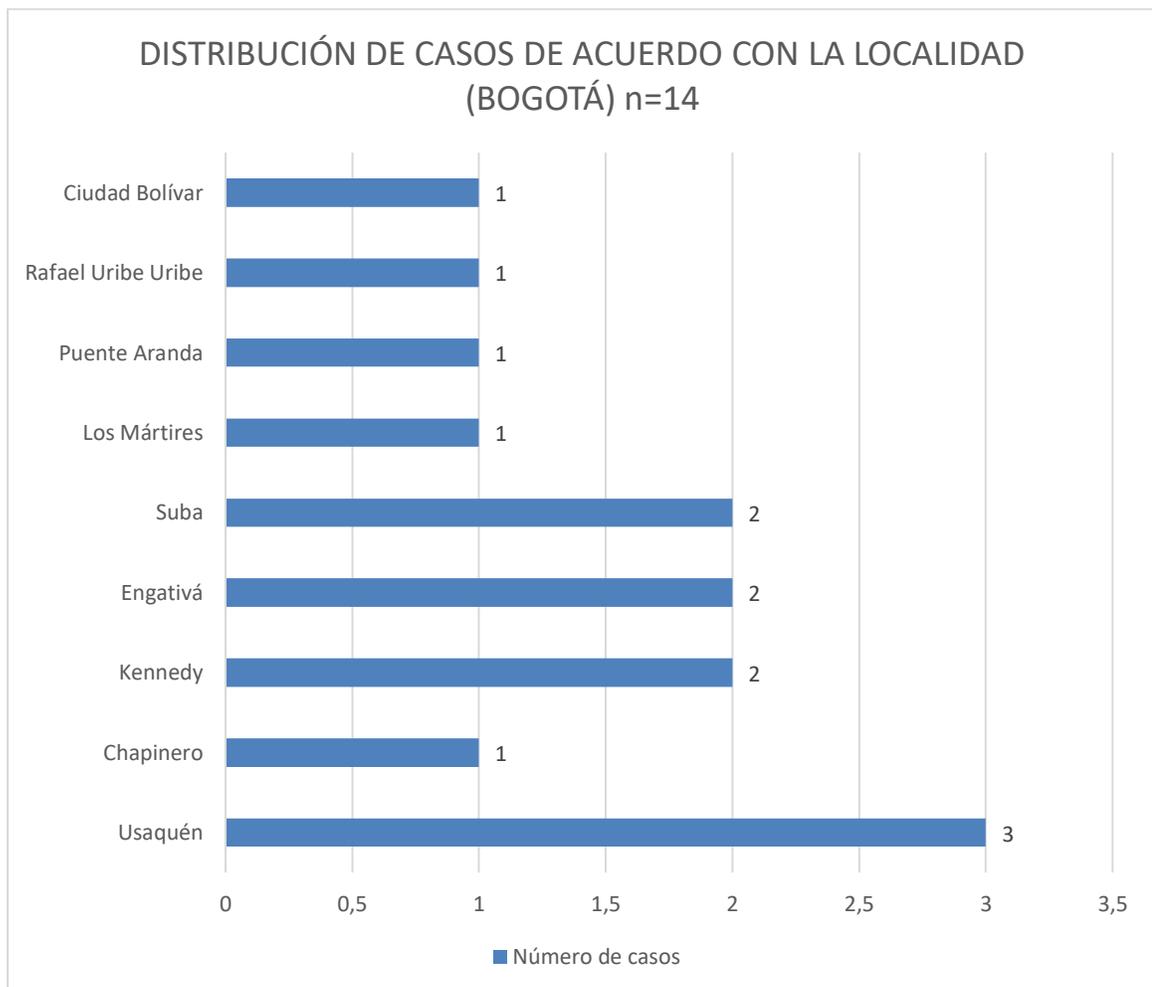


Gráfico 6- 17. Distribución de casos de acuerdo con la localidad (Bogotá) n=14

Hablando de la seguridad en salud, se observa como la mayoría de los casos de intoxicación por tramadol se hallaban en el régimen contributivo, lo cual apoya el hecho en que el 50,00% de estos ejercían algún tipo de actividad laboral. El porcentaje restante, puede asociarse a la afiliación por parte de los padres o algún familiar, como en los 3 casos de menores de edad.

Igualmente se observa como en el cuestionario general, la mayoría de los eventos han ocurrido en el domicilio con un total de 21 casos (60,00%) valor que asciende en los decesos por tramadol, a 13 (92,86%). Así mismo, el caso restante corresponde al lugar de trabajo donde utilizó ampollas del medicamento con finalidad suicida, con aplicación de forma intravenosa. Curiosamente, al revisar la presencia de objetos en las escenas de defunción, solo 9 (64,29%) casos registraban algún tipo de presentación de tramadol, siendo la más común en frascos con 5 individuos (55,56%); sin embargo, el hallar en 2 (22,22%) casos la presencia de ampollas junto a jeringas, generan una alarma debido a su forma de administración, y llamando la atención que estos poseían conocimiento en ciencias de la salud. Finalmente 2 (22,22%) de los sujetos presentaron como hallazgo tabletas en la escena de tramadol.

A su vez, solo en un caso se observa la asociación del tramadol con otro medicamento, de la familia de los analgésicos tipo no esteroideo (ibuprofeno). Aún más llamativo, es que en uno de los casos con niveles tóxicos no se encuentra algún objeto asociable al tramadol, aunque si se le describe el antecedente de un intento suicida previo.

6.4.2 Resultados de las variables en la necropsia

De hecho, llama la atención como el tramadol fue utilizado con fines suicidas en 8 de los 14 casos (57,14%) siendo más de la mitad, seguido por una manera de muerte violenta de características accidentales con 5 individuos (35,71%), que incluyen los 3 casos de

menores edad, donde el inadecuado almacenamiento y uso, en conjunto a la inmadurez del sistema citocromo CYP450 2D6 condujo al desenlace (o derivó en una serie de eventos que llevaron a la defunción); en tanto, el caso restante se halla en estudio (7,14%). En cuanto a los antecedentes sobre el uso de este fármaco, 6 de ellos recibían el medicamento como parte de su tratamiento, 7 no tenían antecedente de ingesta y en 1 no se tenía dato de consumo como se observa en la gráfica 6-18. No obstante, solo 8 (57,14%) tenían algún tipo de patología como se observa en la tabla 6-9.

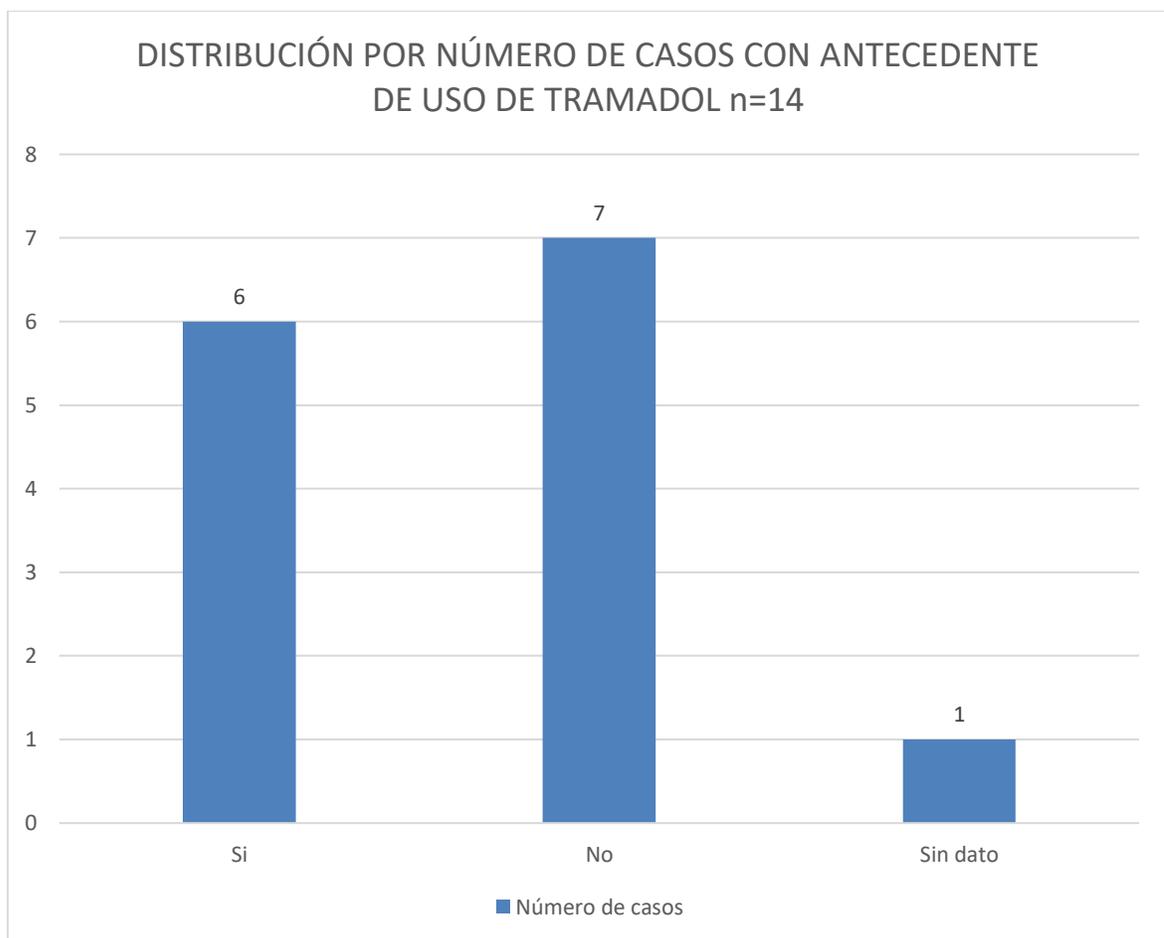


Gráfico 6- 18. Distribución por número de casos con antecedente de uso de tramadol n=14

Tabla 6- 9. Enfermedades diagnosticadas para 8 casos con defunción secundaria a “intoxicación por tramadol”

ID	Enfermedad diagnosticada			
18	Adicción benzodicepinas ^a	Foramen oval		
16	Intento suicida			
17	Artritis reumatoidea	Hipotiroidismo		
19	Leucemia			
21	Infección de vías urinarias			
25	Espondilolistesis	Radiculopatía	Quiste complejo ovario	
27	Intento suicida	Depresión	Trastorno personalidad grupo b	
29	Farmacodependencia tramadol	Insuficiencia renal crónica	Osteoporosis	Asma
	Hipertensión arterial	Hernia discal	Hipotiroidismo	

Respecto a los antecedentes quirúrgicos, se observaron 4 casos en quienes se realizaron diferentes tipos de cirugías las cuales se describen en la tabla 6-10. En el cual un sujeto de sexo femenino presentaba consumo previo secundario al dolor, el cual era secuela a un procedimiento quirúrgico en la columna, quien finalmente falleció usando este medicamento. Lo expuesto previamente, nos muestra cómo diversos factores favorecen el acceso y adquisición a este fármaco como lo es el dolor crónico, en el cual se involucra diferentes condiciones no solo la automedicación.

Tabla 6- 10. Cirugías realizadas para los 4 casos con antecedente quirúrgico con “intoxicación por tramadol”.

ID	17	21	25	29
Cirugías	Cesárea	Cesárea	Histerectomía	Salpingectomía
	Pomeroy		Colecistectomía	
			Cirugía espinal	

Referente a los antecedentes farmacológicos estos se describen en la tabla 6-11. Sin embargo, se debe mencionar el uso de múltiples medicamentos, para el control de diferentes patologías o síntomas, que pueden llegar a una polimedicación, en la cual se debe tener en cuenta, los riesgos de interacciones que puedan llegar a ser fatales. Esto debido a la gran cantidad de fármacos que se metabolizan por la misma vía citocromo como se presentó en el marco teórico, o incluso algunos que pueden afectar su absorción. En este caso, incluso llama la atención lo referido en una de las necropsias donde la causa de muerte corresponde a intoxicación por tramadol en sinergismo con loperamida.

Tabla 6- 11. Distribución de medicamentos según el tipo y número de casos en los casos con causa de muerte “intoxicación por tramadol” n=14

ANALGESICO			ANTIPSIOTICO		
AINES	Acetaminofen	2	TIPICO	Levomepromazina	1
OPIOIDE	Tramadol	3	ANTIGOTOSO		
ANALGESICOS	Pregabalina (Anticonvulsivante)	1	INHIBIDOR DE LA XANTINA OXIDASA	Alopurinol	1
ANSIOLITICO Y SEDANTE			ANTIDIARREICO		
BENZODIACEPINA	Clonazepam	1	OPIOIDE	Loperamida	1
ANTIDIABETICO			ANTIMETABOLITO		
BIGUANIDA	Metformina	1		Metrotexato	1
ANTIDEPRESIVO			ESTABILIZADOR DEL ANIMO		
INHIBIDOR SELECTIVO DE LA SEROTONINA	Sertralina	1		Carbonato de litio	1
	Escitalopram	1	HIPOLIPEMIANTE		
ANTIDEPRESIVO TRICICLICO	Amitriptilina	2	ESTATINA	Atorvastatina	1
ANTIHIPERTENSIVOS			CORTICOESTEROIDES		
AGONISTA ALFA 2 SELECTIVO	Clonidina	1		Prednisolona	1
INHIBIDOR DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE LA ANGIOTENSINA	Enalapril	1			

ANALOGO DE LA VITAMINA D			ANTIRREUMATICO		
	Calcitriol	1		Leflunomida	1
VITAMINA B9			INHIBIDOR DE BOMBA DE PROTONES		
	Ácido fólico	1		Esomeprazol	1
ANALOGO SINTETICO HORMONA TIROIDEA				Omeprazol	1
	Levotiroxina	2			

Respecto al uso de sustancias psicoactivas, llama la atención la presencia de un solo sujeto quien tenía antecedente de consumo de benzodiazepinas, las cuales en conjunto al tramadol favorecen la depresión respiratoria. Así mismo, hay un caso en estudio donde hay reporte de laboratorio con presencia de cocaína en una muestra de contenido gástrico para un sujeto con enfermedad oncológica, esto debido a que no se tenía en sus antecedentes registro de consumo, esto hace sospechar la mezcla de los dos para aumentar los efectos monoaminérgicos del otro, en conjunto al manejo del dolor.

6.4.3 Resultados de las variables de laboratorio

En cuanto, a la participación del laboratorio en el ámbito forense, se vuelve no solo un medio de apoyo, sino también de investigación, teniendo en cuenta, que se puede hacer un análisis retrospectivo de los hechos acorde a sus resultados. De ahí la importancia de utilizar un método capaz de identificar y en caso requerido cuantificar las sustancias involucradas. En el presente estudio se obtuvo 2 sujetos con rango terapéutico,

Respecto a los casos con rango de dosis terapéutica, se presentan dos menores de edad de 2 y 3 años, donde los valores no corresponden a la gravedad del evento, esto debido a como se mencionó previamente se asocia a la inmadurez biológica para realizar diferentes procesos metabólicos. Para el rango de toxicidad, continúan presente los 2 individuos de los resultados globales. Y finalmente, para el rango denominado letal existen 10 sujetos, incluido el menor de 9 días.

Así mismo, cabe mencionar que solo 3 de los 14 casos tenían antecedente de consumo de tramadol, lo que genera la interrogante sobre cómo se adquirió. De igual manera cabe mencionar el hallazgo de un individuo que con valor en rango letal, tiene como causa de muerte un choque hemorrágico secundario a una úlcera varicosa sangrante, acorde con lo descrito en la necropsia.

Tabla 6- 12. Días desde el hecho hasta la necropsia y resultados de laboratorio en los casos con causa de muerte “intoxicación por tramadol” n=14

ID	Manera muerte	Total de días desde defunción hasta necropsia	Tramadol (µg/ml) en sangre	Interpretación de dosis hallada	Edad (años)
1	Violenta accidental	6	0,25	Terapéutico	2
18	Violenta suicida	1	3,9	Letal	21
19	Violenta suicida	1	2,5	Letal	34
20	Violenta suicida	2	2,51	Letal	23
21	Violenta en estudio	1	> 2,0	Letal	30
22	Violenta suicida	2	2,5	Letal	33
7	Violenta accidental	1	0,25	Terapéutico	3
24	Violenta accidental	1	2,5	Letal	0
25	Violenta suicida	1	2,5	Letal	52
26	Violenta suicida	2	3,47	Letal	25
16	Violenta suicida	1	1,96	Toxico	26
27	Violenta suicida	1	2,5	Letal	27
17	Violenta accidental	1	1,21	Tóxico	58
29	Violenta accidental	2	>2,5	Letal	42

Finalmente cabe recordar, que los valores en los resultados de laboratorio pueden variar dependiendo del polimorfismo de enzimático, así como a la inmadurez del sistema citocromo, el recibir manejo médico previo a la defunción y a condiciones *post mortem*

como se observa en la tabla en el primer caso, quien cumplía todas las características previas puesto corresponde a un individuo de 2 años que recibe tratamiento en un centro médico, y transcurre un tiempo de 6 días hasta la realización de la necropsia, y tiene un nivel terapéutico de tramadol, así como el individuo de 3 años que posee el mismo rango pero fallece, situación que conlleva a pensar que los niveles podrían ser superiores a los referidos y/o a que la inmadurez biológica o polimorfismo condujo a este desenlace (tabla 6-12).

7. Discusión

En los casos presentados se observa cómo se tiene una mediana de edad general de 34 años, con una mediana para cada sexo de 29,5 y 38 años, entre el sexo femenino y masculino respectivamente. Valores que cambian para los 14 casos fallecidos por intoxicación con tramadol, donde la mediana es de 26,50 valor cercano a lo informado en una publicación de Finlandia en el 2014 (5) quienes presentaron un total de casos de 487 para el periodo del 2010-2011 con una mediana de 36 años con rango de edad entre los 20 y 39 años, y distanciándose a lo presentado por Suecia para el 2007, quienes presentaron 17 casos de muerte fatal no intencional, quienes obtuvieron una mediana para la edad de 44 años(56). Es decir, que las medianas de edad, referente a los casos es mucho menor para los hallados en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses, en la Sede de Bogotá, lo que en hace sospechar en un mayor consumo en edades más jóvenes; sin embargo, cabe aclarar que en los estudios previos la intención era aparentemente no fatal, mientras que en el actual el 57,14% tuvieron finalidad suicida.

En cuanto, a el sexo de los casos se observa como en la cifra general el 60,00% corresponde a hombres, valor que desciende siendo un 50,00% para cada sexo en los casos con intoxicación por tramadol. Lo anterior, no coincide con el factor de riesgo para desórdenes por consumo de opioides(56), donde se espera que la mayoría correspondiera a hombres como se obtuvo en el estudio de Finlandia del 2014 donde su valor fue del 68,00% de las defunciones(5) o en al estudio en Irán del 2011, donde el 83,00% de los casos con sobredosis eran hombres(57).

Por otra parte, la alerta expresada por la UNODC en el 2017 referente al aumento de incautación de tramadol el cual pasó de 300 Kg a más de 3 toneladas proveniente principalmente de África Occidental con destino a Nigeria, Togo, Níger, Sierra Leona, Costa de Marfil, Camerún, Benín y Ghana junto al manifiesto de usarle para mantener sus actividades laborales diarias, ingesta previo a conductas delictivas y realce sexual al mezclarse con bebidas energéticas, e incluso administrarle al ganado para un arado continuo en busca de disminuir el agotamiento(5,29,56), ha generado preocupación y un alerta, ante todo por casos donde se describen han llegado al uso de dosis de 2280 mg/día muy superior a la dosis máxima de 400 mg/día(16,58). Con respecto a los resultados obtenidos, solo se tiene conocimiento de un caso descrito de farmacodependencia a tramadol, el cual requirió manejo en centro de salud mental; no obstante, debido al tipo de estudio puede existir sesgos de memoria frente a esta condición, que dependen del grado de conocimiento de los familiares o conocidos sobre antecedentes particulares del individuo.

Por otro lado, teniendo en cuenta el sitio de defunción o lugar de los hechos, se observa cómo el 60,00% de los 35 casos fallecieron en su domicilio, cifras que aumentan para los 14 casos de intoxicación por tramadol, equivaliendo al 92,86%. En relación al estudio realizado en Suecia, donde indican que ninguno de los sujetos falleció en el hospital a causa del medicamento, este se relaciona a nuestro estudio donde ninguno fue de forma intrahospitalaria por error terapéutico; por el contrario, la mayor cantidad de casos corresponden a muertes violentas de características suicidas(56). Así mismo, al revisar los antecedentes de los fallecidos en la presente investigación, 8 de los 14 casos obtenidos tenían registro de alguna enfermedad diagnosticada, entre ellas 2 individuos habían presentado intentos suicidas y 2 con diagnóstico de farmacodependencia (tramadol y benzodiazepinas). En tanto, para los 17 casos en Suecia 14 de ellos tenían algún tipo de dependencia al alcohol, medicamentos, sustancias con fines psicoactivos o una combinación con las anteriores, y uno de ellos fue diagnosticado con epilepsia(56). Curiosamente, algunos estudios han descrito que existe un mayor riesgo de abuso en el consumo de opioides para los hombres, en casos de historia previa de sobredosis o intento suicidas, el requerimiento de dosis cada vez superiores para manejo de síntomas, el dolor

crónico e incluso el uso de otras sustancias como el alcohol y benzodiazepinas(29,59), por ello; de igual manera se han dado recomendaciones específicas para evitar el uso de tramadol como casos con antecedente de epilepsia, trastornos emocionales o tendencia suicida, uso en últimos 14 días de algunos medicamentos (linezolid, azul de metileno, inhibidores de la monoaminoxidasa) y enfermedad coronaria, así como se debe evaluar la necesidad de su ajuste teniendo en cuenta la función renal y/o hepática. En cuanto a las convulsiones, se ha descrito suelen ser de características tónico-clónicas y de única presentación que ceden con el uso de benzodiazepinas; existen diferentes mecanismos que buscan explicar la relación, entre ellos su capacidad de disminuir el umbral convulsivo explicado por la inhibición postsináptica inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA), mecanismo aun en estudio, debido a que se ha observado que no se requiere dosis superiores a la máxima diaria para su presentación en pacientes incluso sin antecedentes de epilepsia(12,57,60).

Respecto a los hallazgos de laboratorio en cuanto a medicamentos, se observó la presencia de benzodiazepinas, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de dopamina y noradrenalina (IRDN) e incluso otros tipos de opioides. Situación que llama la atención como se mencionó previamente por el riesgo de interacciones asociadas al uso conjunto(53), así como a la predisposición a presentar desórdenes por consumo de opioides. Igualmente, al riesgo de desarrollar el denominado “síndrome serotoninérgico” como se menciona en el estudio *post mortem* en Suecia, esto asociado al consumo de ISRS o IRDN en conjunto al tramadol; sin embargo, no hay registro previo en las historias disponibles en el archivo del instituto que sugieren su presencia, situación que tampoco puede descartarse debido a que no se posee un registro completo desde su uso conjunto y no equivale al objetivo de la necropsia(56). Así mismo, se ha descrito el riesgo consumir tramadol en conjunto con benzodiazepinas, opioides y alcohol, lo que podría generar depresión respiratoria la cual es potencialmente fatal (12,58,61).

Por otro lado, llama la atención, como en el estudio de Finlandia del 2014, describe el potencial abuso en profesionales de la salud (5), debido a que el caso con farmacodependencia a tramadol corresponde a una enfermera quien fallece por intoxicación asociada a su consumo. Así como una muerte violenta con fines suicidas corresponde a un trabajador del ámbito de salud y bienestar animal; ambos con uso de tramadol endovenoso, que a diferencia de la vía oral donde el metabolismo de primer paso disminuye el tramadol en un 20,00-30,00% como se explicó en el estudio Koreano en el 2019, puede contribuir a los riesgos asociados al consumo (62).

Por último, al revisar los casos correspondientes a la población pediátrica (3 casos de deceso accidental) cabe recordar que la FDA no ha aprobado el uso en menores de 12 años y recomienda no usarlo en menores de 18 años (aún más si tiene antecedente de apnea del sueño u obesidad por riesgo de depresión respiratoria), y otros sugieren su administración calculada por peso en mayores de 1 año (13,63,64). Lo anterior, debido a la inmadurez biológica del sistema citocromo o a sus características fenotípicas, para metabolizar ciertos medicamentos, lo que podría favorecer al aumento en las concentraciones de tramadol y/o metabolitos predisponiendo a efectos no deseados, como lo son las convulsiones las cuales se han descrito incluso en dosis terapéuticas(39), o incluso depresión respiratoria (65). De ahí, que se considere la necesidad del apoyo de la fámaco genética para evaluar el genotipo o fenotipo de la CYP450 2D6 y hacer las recomendaciones o ajustes necesarios en dosis basados la capacidad metabólica de cada individuo, teniendo en cuenta que el fenotipo ultrarrápido posee un 40,00% más de niveles de O desmetil tramadol (con mayor afinidad a receptores opioides que tramadol) lo que puede favorecer a una depresión respiratoria; en tanto, un metabolizador pobre tiene un 20,00% más de tramadol lo que puede conducir a clínica serotoninérgica(66,67). En los casos revisados, aunque observamos como en ninguno de ellos la administración fue voluntaria, se debe tener en cuenta las recomendaciones ya expedidas frente a su uso en esta población, y en caso de requerirse ampliar con datos de otras Sedes, ante la posibilidad de administración terapéutica.

8. Limitaciones del estudio

El proyecto de investigación tuvo las siguientes limitaciones para su ejecución:

- Largas demoras para obtener los permisos para el ingreso, revisión, obtención y recolección de los datos, aunque ya se tenían avales de los comités de ética y aprobación del proyecto por el área de investigación de la Escuela de Medicina Legal y Ciencias Forenses, debido al requerimiento de autorizaciones en cada uno de los departamentos requeridos.
- Ausencia de datos sobre el fallecido en el acta de inspección judicial e historia clínica. Lo anterior debido a que la primera se realiza con base al interrogatorio a los conocidos o familiares quienes pueden desconocer condiciones personales; en tanto, algunos casos no tienen la historia clínica referente a manejos de larga data, no presentaron desplazamiento a centros de salud o no se envió el documento a la entidad con información de medicamentos utilizados posterior a ingreso.
- La presencia de casos aún “en estudio” de los años establecidos para su revisión en el proyecto, en los que no se puede descartar la participación del tramadol como causa de muerte, debido a su presencia en las muestras de laboratorio.
- La escasez de estudios a nivel nacional referente al uso, abuso, adicción y riesgos asociados al consumo de tramadol. Así mismo, la ausencia de revisiones *post mortem*.

▪

9. Conclusión y recomendaciones

9.1 Conclusiones

La aplicación del formato para la recolección de datos permitió determinar las características epidemiológicas de los decesos de acuerdo con la información disponible en el momento, y ofrece un panorama ante el uso del tramadol, siendo capaz de dar respuesta a los objetivos planteados. Y a su vez, genera nuevas interrogantes sobre la automedicación, formulación, dosificación y control de efectos adversos asociados a su consumo. Lo anterior debido a que muchas veces se le considera un opioide de características puras para su manejo, desconociendo su mecanismo de acción dual y su metabolismo dependiente de las interacciones y fenotipo del sistema citocromo; lo que implica que aún con el uso de la naloxona como antídoto, persista su acción tóxica. Por otra parte; es aún más preocupante el hallazgo de un caso de farmacodependencia al tramadol con requerimiento de manejo hospitalario.

En cuanto las características sociodemográficas se determinan que la mayoría de los casos corresponden adultos solteros entre los 27 y 59 años, quienes se hallaban laborando y cotizando al régimen contributivo de salud, peculiaridad que se mantienen en los 14 casos de intoxicación por tramadol. Igualmente, el hecho de que más de la mitad de los decesos habían ocurrido en el domicilio, valor que aumenta en las defunciones causadas por el fármaco, pero solo en 9 de los individuos se hallaron objetos relacionados con el consumo de tramadol en el lugar de los hechos, siendo más frecuente su presentación en frascos (gotas); así como se encontró presencia de otros medicamentos y de botellas de bebidas alcohólicas (cerveza) que nos habla de posible co-ingesta.

Por otra parte, en lo referente a las características de su uso, se observa como pese a la presencia de tramadol en los 35 casos, con diferentes motivos entre ellos el control del dolor, solo 14 de ellos presentaron una intoxicación fatal por el fármaco, de los cuales 8 lo usaron con fines suicidas, y 5 se expusieron de forma accidental debido al inadecuado almacenamiento y uso. Más aún, en dos de ellos (uno de característica accidental y otro suicida) se encontró en el lugar de los hechos ampollas del fármaco y jeringas, sugiriendo el uso de esta vía de administración, con aparente finalidad de manejo del dolor y farmacodependencia. En cuanto, al antecedente de uso de tramadol en los 14 casos solo 3 tenían antecedente de formulación para manejo de sus patologías. Lo que implicaría la necesidad de evaluar la venta libre de algunas de sus presentaciones, y fortalecer en los trabajadores de salud sobre su adecuado uso, dada sus peculiaridades, junto con el control y seguimiento en casos de consumo crónico por el riesgo de dependencia, sin negar en ningún momento el derecho al control del dolor. Así como la educación a la población en general, sobre la importancia desde su adquisición, resguardo, consumo, administración y desecho, debido a que su uso no es exclusivo en la salud humana.

Con respecto, a la presencia de sustancias con finalidad psicoactiva, llama la atención los casos con reporte de niveles terapéuticos de tramadol, donde dos individuos tuvieron presencia de metabolitos de cocaína y marihuana, mientras que para el rango de letalidad se presentó el reporte de 2 casos con presencia de etanol y uno con hallazgo de cocaína en contenido gástrico y benzoilecgonina en orina. Esto hace sospechar sobre la combinación de tramadol y cocaína con el fin de aumentar los efectos monoaminérgicos del otro, junto al riesgo asociado a los efectos causados por sustancias diferentes al fármaco secundario a su combinación.

En conclusión, la accesibilidad y el desconocimiento sobre los efectos adversos del tramadol aumenta el riesgo de un inadecuado uso por parte de los prescriptores, así como por el consumidor como se evidenció con las maneras de muertes violentas de características suicidas. No obstante, se requiere ampliar la muestra para poseer una percepción completa a nivel nacional y la adecuada toma de decisiones ante el mismo.

Adicionalmente la realización de estudios similares se puede extender en otro tipo de sustancias lo que permitiría el análisis epidemiológico descriptivo de la condición histórica de estos, y la futura comparación con otros sistemas de vigilancia como lo es el SIVIGILA.

9.2 Recomendaciones

Para finalizar se sugiere con base a lo obtenido y conclusiones en la presente investigación:

- El uso de medicamentos opioides con fines diferentes al analgésico se ha extendido por todo el mundo(5) lo que se ha convertido en un problema de salud pública, debido a la carga socio-económica que genera y a la facilidad de acceso a estos que ofrece el mercado, lo que favorece su uso de una manera inadecuada. No obstante, no se puede impedir su prescripción para el manejo del dolor en aquellas personas que lo requieren. Debido a lo anterior, se hace necesario conocer e informar a las entidades correspondientes sobre problemas asociados a su consumo, con el objetivo de controlar, regular y establecer protocolos que disminuyan el riesgo de quienes la adquieren.
- Realizar una búsqueda activa sobre decesos asociados al consumo de tramadol que permita una comparación a nivel nacional o entre departamentos sobre posibles problemáticas, con el fin de tomar decisiones más puntuales sobre su control.
- Desarrollar programas de vigilancia que permita por medio de casos *post mortem* evaluar los patrones referentes al consumo de las diferentes sustancias, acorde a su distribución sociodemográfica.
-

- Promover políticas de seguimiento y control al consumo de medicamentos los cuales, debido a sus características en el mecanismo de acción, puedan llegar a favorecer la farmacodependencia.
- Fortalecer el desarrollo de investigaciones en la rama de la genética con base a las expresiones fenotípicas que permitan comprender las características de la población nacional, debido a sus implicaciones en la efectividad y seguridad farmacológica.

10. Anexos

A. Anexo: Formato recolección de datos

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS
 POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

Fecha realización (D/M/A) ____/____/____

I. IDENTIFICACIÓN

NÚMERO SIRDEC		1. FECHA DE NACIMIENTO	
2. SEXO F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>	3. EDAD (AÑOS/ MESES/DIAS)	4. LUGAR DE NACIMIENTO	
5. ASEGURADORA DE SALUD (REGIMEN) <input type="checkbox"/> SIN DATO		6. DISPOSICIÓN DE HISTORIA CLINICA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
7. OCUPACIÓN <input type="checkbox"/> SIN DATO <input type="checkbox"/> EMPLEADO <input type="checkbox"/> DESEMPLEADO <input type="checkbox"/> ESTUDIANTE <input type="checkbox"/> OTRA			
8. ESCOLARIDAD <input type="checkbox"/> DESESCOLARIZADO <input type="checkbox"/> BACHILLERATO COMPLETO <input type="checkbox"/> PRIMARIA INCOMPLETA <input type="checkbox"/> TÉCNICO <input type="checkbox"/> PRIMARIA COMPLETA <input type="checkbox"/> UNIVERSITARIO PREGRADO <input type="checkbox"/> BACHILLERATO INCOMPLETO <input type="checkbox"/> UNIVERSITARIO POSGRADO <input type="checkbox"/> SIN DATO			
9. ESTADO CIVIL <input type="checkbox"/> SOLTERO <input type="checkbox"/> UNIÓN LIBRE <input type="checkbox"/> VIUDO <input type="checkbox"/> CASADO <input type="checkbox"/> DIVORCIADO <input type="checkbox"/> SIN DATO			

II. CRONOLOGIA

10. FECHA DE HECHOS (D/M/A)		11. FECHA DE MUERTE (D/M/A)	
12. FECHA DE INGRESO INML (D/M/A)		13. FECHA DE NECROPSIA (D/M/A)	
14. BARRIO VIVIO		15. LOCALIDAD	
16. BARRIO DE LOS HECHOS		17. LOCALIDAD	
18. CIUDAD DE LOS HECHOS		19. DEPARTAMENTO	
20. LUGAR DONDE FUE ENCONTRADO <input type="checkbox"/> DOMICILIO <input type="checkbox"/> VIA PÚBLICA <input type="checkbox"/> LUGAR DE TRABAJO <input type="checkbox"/> RESIDENCIA <input type="checkbox"/> ESTABLECIMIENTO <input type="checkbox"/> OTRO En caso de ser otro escribir cual:			
21. DIRECCIONADO DE <input type="checkbox"/> CENTRO DE SALUD <input type="checkbox"/> DOMICILIO <input type="checkbox"/> OTRO En caso de ser otro escribir cual:			
22. PRESENCIA DE OTROS OCCISOS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Escribir el número en caso de ser positivo:			

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS
POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

23. PRESENCIA DE OBJETOS EN LA ESCENA	
<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO
24. TIPO DE ELEMENTOS PRESENTES Y CONTENIDO SI SE DESCRIBE	
<input type="checkbox"/> JERINGAS	_____
<input type="checkbox"/> AMPOLLAS	_____
<input type="checkbox"/> VENOCLISIS	_____
<input type="checkbox"/> FRASCOS	_____
<input type="checkbox"/> TABLETAS	_____
<input type="checkbox"/> PARCHES	_____
<input type="checkbox"/> OTROS	_____
III. CARACTERÍSTICAS DE LA NECROPSIA	
25. TALLA (cm)	26. PESO (Kg)
_____	_____
27. MANERA DE MUERTE	
<input type="checkbox"/> NATURAL	<input type="checkbox"/> SUICIDIO <input type="checkbox"/> ACCIDENTAL
<input type="checkbox"/> VIOLENTA	<input type="checkbox"/> HOMICIDIO <input type="checkbox"/> INDETERMINADO
28. CAUSA DE MUERTE	

29. HALLAZGOS ADICIONALES EN LA NECROPSIA	

30. DATOS DE ENFERMEDADES PREVIAS	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SIN DATO
En caso de ser afirmativo describir cuales:	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
31. DATOS DE CIRUGIAS PREVIAS	
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> SIN DATO
En caso de ser afirmativo describir cuales:	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

32. DATOS DE CONSUMO DE MEDICAMENTOS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO En caso de ser afirmativo describir cuales:	
NOMBRE	DOSIS
1	_____
2	_____
3	_____
4	_____
5	_____
6	_____
7	_____
8	_____
9	_____
10	_____
11	_____
12	_____
13	_____
14	_____
15	_____
16	_____
17	_____
18	_____
19	_____
20	_____
21	_____

33. EN CASO SER AFIRMATIVA LA PREGUNTA 30 INDICAR QUIEN FORMULO MEDICACIÓN <input type="checkbox"/> AUTOMEDICADO <input type="checkbox"/> MEDICO GENERAL <input type="checkbox"/> SIN DATO <input type="checkbox"/> RECOMENDACIÓN DE TERCEROS <input type="checkbox"/> ESPECIALISTA En caso de ser especialista describa especialidad: _____ <input type="checkbox"/> SIN DATO _____	
---	--

34. DATOS DE CONSUMO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO En caso de ser afirmativo describir cuales:	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

35. DATOS DE CONSUMO DE ALCOHOL <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO En caso de ser afirmativo describir cuales:	
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS
POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

<p>36. DATOS DE CONSUMO DE SUPLEMENTOS VITAMINICOS, ELEMENTOS HOMEOPATICOS O NATURISTAS</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>En caso de ser afirmativo describir cuales:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> SIN DATO DE TIPO</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>37. DATOS DE TRAUMATISMOS PREVIOS</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>En caso de ser afirmativo describir cuales:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> SIN DATO DE TIPO</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>38. DATOS DE ALERGIAS CONOCIDAS</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p> <p>En caso de ser afirmativo describir cuales:</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> SIN DATO DE TIPO</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p>39. RECIBIO ATENCIÓN EN CENTRO DE SALUD</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SIN DATO</p>	
<p>40. FUE TRASLADADO A OTRA ENTIDAD</p> <p>_____</p>	<p>41. LOCALIDAD</p> <p>_____</p>
<p>42. INGRESA A CENTRO DE SALUD</p> <p><input type="checkbox"/> VIVO <input type="checkbox"/> MUERTO</p>	<p>43. TIEMPO INSTANCIA EN CENTRO MEDICO (DIAS)</p> <p>_____ <input type="checkbox"/> SIN DATO</p>

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

44. DATOS DE USO DE MEDICAMENTOS EN CENTRO DE ATENCIÓN DE SALUD

SI NO

En caso de ser afirmativo describir cuales: SIN DATO DE TIPO DOSIS

NOMBRE

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

6 _____

7 _____

8 _____

9 _____

10 _____

11 _____

12 _____

45. RECIBIO TRATAMIENTO CON NALOXONA

SI NO SIN DATO

En caso de ser afirmativo describir dosis si esta disponible _____

Día de uso: _____ NO DISPONIBLE

IV. INFORME DE LABORATORIO TOXICOLOGIA

46. PRESENCIA DE MEDICAMENTOS DIFERENTE A TRAMADOL EN EL ANALISIS

SI NO

1	MEDICAMENTO HALLADO			
	SUBDOSIS	TERAPEUTICO	TOXICO	LETAL
	TIPO MUESTRA:			
	METODO:			
	LIMITE DETECCIÓN			
	LIMITE DE CUANTIFICACIÓN			
	EQUIPO			
	PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)			
	FECHA RECEPCIÓN MUESTRA			
	OTRAS MUESTRAS POSITIVAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
	DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS			

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS
POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

47. PRESENCIA DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS SI NO

SUSTANCIA 1:		
PRESENTE	AUSENTE	NIVELES
TIPO MUESTRA:		
METODO:		
LIMITE DETECCIÓN		
LIMITE DE CUANTIFICACIÓN		
EQUIPO		
PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)		
FECHA RECEPCIÓN MUESTRA		
OTRAS MUESTRAS POSITIVAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS		

SUSTANCIA 2:		
PRESENTE	AUSENTE	NIVELES
TIPO MUESTRA:		
METODO:		
LIMITE DETECCIÓN		
LIMITE DE CUANTIFICACIÓN		
EQUIPO		
PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)		
FECHA RECEPCIÓN MUESTRA		
OTRAS MUESTRAS POSITIVAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS		

SUSTANCIA 3:		
PRESENTE	AUSENTE	NIVELES
TIPO MUESTRA:		
METODO:		
LIMITE DETECCIÓN		
LIMITE DE CUANTIFICACIÓN		
EQUIPO		
PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)		
FECHA RECEPCIÓN MUESTRA		
OTRAS MUESTRAS POSITIVAS <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS		

CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018.

48. TRAMADOL (valores en $\mu\text{g/ml}$)

SI NO

SUBDOSIS	TERAPEUTICO	TOXICO	LETAL
	0,1-0,6	0,7-1,9	>2,0

TIPO MUESTRA:

METODO:

LIMITE DETECCIÓN

LIMITE DE CUANTIFICACIÓN

EQUIPO

PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)

FECHA RECEPCIÓN MUESTRA

OTRAS MUESTRAS POSITIVAS SI NO

DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS

49. VÍA DE EXPOSICIÓN

0	1	2	3	4
Oral	Subcutanea	Intravenosa	Sin dato	Otras

En caso de ser otras describa cual _____

50. ANTECEDENTE DE CONSUMO CONOCIDO

SI NO SIN DATO

51. PRESENCIA DE ETANOL SI NO

PRESENTE	AUSENTE	NIVELES

TIPO MUESTRA:

METODO:

LIMITE DETECCIÓN

LIMITE DE CUANTIFICACIÓN

EQUIPO

PERIODO DE ANALISIS (D/M/A)

FECHA RECEPCIÓN MUESTRA

OTRAS MUESTRAS POSITIVAS SI NO

DESCRIBA EN CASO DE SER POSITIVO LAS MUESTRAS

B. Anexo: Autorización comité de ética

Comité de Ética
Facultad de Medicina
Bogotá



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

ACTA DE EVALUACIÓN: N°. 012-177-18
Fecha: 27 de agosto de 2018

Nombre completo del proyecto: "CARACTERIZACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LOS CASOS FATALES CON REPORTE POSITIVO PARA TRAMADOL ATENDIDOS POR EL INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA LEGAL Y CIENCIAS FORENSES, SEDE BOGOTÁ, ENTRE 2013 Y 2018".

Versión número: 01

Sometido por: la estudiante Loren Marcela Gutiérrez Salamanca

Dirigido por: el profesor William Giovanni Otero Quevedo

Presentado por: la profesora Altra Isabél Rodríguez Pulido, Coordinadora Académica

Departamento o Sección: Maestría en Toxicología de la Facultad de Medicina

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 27 de agosto de 2018

EL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACION DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1990) actualizado mediante resolución 008 (Acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de Investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1981).

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- ✓ Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- ✓ Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo)
- ✓ Copia del proyecto completo de investigación.
- ✓ Dos resúmenes ejecutivos.
- ✓ Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- ✓ Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto
- ✓ Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- ✓ Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

2. El presente proyecto fue evaluado y aprobado por los siguientes miembros del Comité:

- | | | |
|---|--------------------------------|---|
| 1 | Arteaga Díaz Clara Eugenia | Pensionado Dpto. de Morfología |
| 2 | Camargo Mendoza Maryluz | Departamento de la Comunicación Humana |
| 3 | Díaz Cruz Luz Amparo | Departamento de Obstetricia y Ginecología |
| 4 | Duarte Gutiérrez Liz Marcela | Asesora Jurídica Facultad de Medicina |
| 5 | Dueñas Gómez Zulma Janeth | Departamento de Ciencias Fisiológicas |
| 6 | Guerrero Fonseca Carlos Arturo | Presidente Comité de Ética / Dpto. de Ciencias Fisiológicas |
| 7 | Parra Pineda Mario Orlando | Departamento de Obstetricia y Ginecología |



[Página 1/1]
Elaboró: Jeannette Pineda A.

Camara 30 N° 45-03
FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471 - 1 piso, DC 138
Crematador: (37) (1) 316 5000 ext. 15167
Bogotá, Colombia
atencional_fobco@unal.edu.co

Patrimonio
de todos
los colombianos



3. El Comité consideró que el presente estudio:

- a. Es válido desde el punto de vista ético. La investigación involucra un riesgo igual al promedio para los sujetos que participan en ella. La investigación se ajusta a los estándares de la buena práctica clínica.
- b. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos humanos son adecuadas.

4. El Comité informará inmediatamente a las directivas institucionales:

- a. Todo desacato de los investigadores a las solicitudes del Comité.
- b. Cualquier suspensión o terminación de la aprobación por parte del Comité.

5. El Comité informará inmediatamente a las directivas, toda información que reciba acerca de:

- a. Lesiones o daños a sujetos humanos con motivo de su participación en la investigación. Problemas imprevistos que involucren riesgos para los sujetos u otras personas.
- b. Cualquier cambio o modificación a este proyecto que haya sido revisado y aprobado por este comité.

6. Cuando el proyecto sea aprobado, será por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de aprobación.

7. El Investigador principal deberá:

- a. Informar de cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto. Estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del COMITÉ DE ÉTICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA, excepto cuando sean necesarios para minimizar o suprimir un peligro inminente o un riesgo grave para los sujetos que participan en la investigación.
- b. Avisar de cualquier situación imprevista que se considere implica algún signo de riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Informar de cualquier evento adverso serio de algún paciente, comunicando la situación al secretario y al presidente del Comité de Ética, de acuerdo con la normatividad que el INVIMA ha generado a este respecto.
- d. Poner en conocimiento del comité toda información nueva importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo/beneficio de los sujetos participantes.
- e. Comunicar cualquier decisión tomada por otros comités con respecto a la investigación que se lleve a cabo.
- f. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- g. Presentar a este comité un informe cuando haya transcurrido un año, contado a partir de la aprobación del proyecto. Los proyectos con duración mayor a un año, serán reevaluados a partir del informe de avance integrado.
- h. Todos los proyectos deben entregar al finalizar un informe final de cierre del estudio, este cierre puede ser el Informe final en formato completo o en formato de resumen de cierre de estudio, firmado por el investigador responsable del estudio.

8. Observaciones:

El comité considera que el proyecto de investigación no presenta dilemas éticos por lo tanto emite Concepto Aprobatorio.


 Nombre: CARLOS ARTURO GUERRERO FONSECA
 Título: PhD Decorado en Bioquímica, MSc. en Farmacología y MSc. en Genética Humana
 Cargo: Presidente Comité de Ética



[Página 2/2]
 Elaboró Jeannette Pineda A.

Carrera 30 N°. 45-03
 FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 421- 1 piso, Of. 136
 Conmutador: (57) (1) 316 5000 ext. 15167
 Bogotá, Colombia
 eticasalud_fm bog@unal.edu.co

Patrimonio
 de todos
 los colombianos

C. Anexo: autorización para la investigación por el INML

Acta de 11/11/18


Dirección Regional Bogotá

SIC
22 NOV 2018
11/11/2018

Oficio N° 2463-DRB-2018
Bogotá, 19, 11, 2018

Doctor
JAMES TROY VALENCIA VARGAS
Subdirector de Investigación Científica
Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses
Presente

Asunto: Respuesta oficio N° 02422-SIC-2018 proyecto de investigación 2018-A-11

Cordial Saludo, Doctor Valencia:

De manera atenta me permito informar que esta Dirección Regional da Visto Bueno y autoriza a los investigadores Ana Georgina González Urrego, William Giovanni Quevedo Bultrago y Loren Marcela Gutiérrez Salamanca para realizar la recolección de los datos obtenidos en un periodo de 5 años de los casos fatales con presencia de tramadol positivo en el Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses - Regional Bogotá.

Lo anterior para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,


GERMÁN ALFONSO FONTANILLA DUQUE.
Director Regional Bogotá

Proyectó: Luz Elena Carrión A. - Asistente Grupo Regional Administrativo y Financiero DRB
Revisó: Diana Catalina Urco Calcedo. Coordinadora Grupo Regional Administrativo y Financiero DRB

"Servicio Forense (SIC) en Colombia Diversa y en Paz"
Calle 7A N° 12 A-51 Plan Terceño - Bogotá (Colombia) Q24.00
Teléfono: 409977744 Ext. 13000352 - 1548 - 137071
www.inmedicol.org.co
Bogotá - Colombia

Bibliografía

1. Ministerio de Justicia y del Derecho-Observatorio de Drogas de Colombia. Alerta informativa acerca del uso de sustancias y preparados con actividad psicoactiva utilizadas para el manejo del dolor (opioides) [Internet]. Sistema de Alerta Tempranas. 2019. p. 1–8. Available from: [http://www.odc.gov.co/Portals/1/SAT/Alerta Opioides.pdf](http://www.odc.gov.co/Portals/1/SAT/Alerta%20Opioides.pdf)
2. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Global overview of drug demand and supply. In: World Drug Report 2018 [Internet]. 2017. p. 1–66. Available from: https://www.un-ilibrary.org/drugs-crime-and-terrorism/world-drug-report-2017_bdc264f4-en
3. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Analysis of drug markets. In: (United Nations publication, Sales No E18XI9) [Internet]. 2018. p. 1–72. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2018>
4. Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Discovery and development of tramadol for the treatment of pain. Expert Opin Drug Discov [Internet]. 2017 Dec 2;12(12):1281–91. Available from: <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1377697>
5. Häkkinen M, Vuori E, Ojanperä I. Prescription opioid abuse based on representative postmortem toxicology. Forensic Sci Int [Internet]. 2014 Dec;245:121–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073814004435>
6. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncol [Internet]. 2005 Mar;28(3):139–43. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA. Grupo de farmacovigilancia. Boletín de farmacovigilancia 15 [Internet]. Dec. Available from: https://www.invima.gov.co/documents/20143/453029/1BOLETIN_15.pdf/600c5a74-d634-95e5-793e-548147f4f4ed
8. Serra Madelaine, Meliz JL. Polifarmacia en el adulto mayor. Rev Habanera Ciencias Médicas [Internet]. 2013;12(1):142–51. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000100016
9. Santoro Lamelas V. La salud pública en el continuo salud-enfermedad: un análisis desde la mirada profesional. Rev Salud Pública [Internet]. 2016 Oct 7;18(4):530. Available from: <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v18n4.47854>

10. World Health Organization (WHO). La dimensión de salud pública del problema mundial de las drogas [Internet]. Vol. 8, Consejo ejecutivo 140.^a reunión - Punto 10.3 del orden del día provisional EB140/29. 2016. Available from: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB140/B140_29-sp.pdf
11. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Informe mundial sobre las drogas 2018: Resumen, conclusiones y consecuencias en materia de políticas. In: UNODC Research [Internet]. 2018. p. 1–24. Available from: <https://www.unodc.org/wdr2017/field/WDR>
12. Subedi M, Bajaj S, Kumar MS, YC M. An overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019 Mar;111(December 2018):443–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
13. Santos Garcia JB, Lech O, Campos Kraychete D, Rico MA, Hernández-Castro JJ, Colimon F, et al. The role of tramadol in pain management in Latin America: a report by the Change Pain Latin America Advisory Panel. Curr Med Res Opin [Internet]. 2017 Sep 2;33(9):1615–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1354821>
14. Ryan NM, Isbister GK. Tramadol overdose causes seizures and respiratory depression but serotonin toxicity appears unlikely. Clin Toxicol [Internet]. 2015 Jul 3;53(6):545–50. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1036279>
15. Secretaria de Salud del Atlántico. Boletín de Información de Medicamentos del Atlántico [Internet]. 2013. Available from: www.atlantico.gov.co
16. Salm-Reifferscheidt L. Tramadol: Africa's opioid crisis. Lancet [Internet]. 2018 May;391(10134):1982–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31073-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31073-0)
17. Covarrubias-Gómez A. Manejo del dolor en el paciente anciano. Rev Mex Anestesiol [Internet]. 2006;29(SUPPL. 1). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2006/cmas061aq.pdf>
18. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA (Grupo de Farmacovigilancia). Información de seguridad referente a los medicamentos que contienen opioides analgésicos con base al comunicado emitido por la (FDA) Food and Drug Administration. [Internet]. www.invima.gov.co. 2018. Available from:

- https://www.invima.gov.co/documents/20143/851959/INFORME_DE_SEGURIDAD_OPIOIDES.pdf/a413e3c1-4112-9efd-0bdc-d9e2aed0f0eb
19. Laurence B, Bruce C, Bjorn K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. Laurence B, Bruce C, Bjorn K, editors. McGraw-Hill Education; 2011. 1-1808 p.
 20. Holstege CP, Borek HA. Toxidromes. *Crit Care Clin* [Internet]. 2012 Oct;28(4):479–98. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749070412000607>
 21. Acevska J, Stefkov G, Kulevanova S, Dimitrovska A. Assay for Opium Alkaloids. In: Padilla K, editor. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*. Elsevier; 2016. p. 1–1060.
 22. Chikhani M, Hardman JG. *Anesthetic Pharmacology Basic Principles and Clinical Practice*. Second. Cambridge University Press. 2011. 1-1181 p.
 23. López BQ. Envejecimiento humano y farmacología de los opioides. Un tema para reflexionar. *Medisur* [Internet]. 2012;10(6):511–8. Available from: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2313/1035>
 24. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2015 Mar;70(C):234–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.01.022>
 25. Minami K, Ogata J, Uezono Y. What is the main mechanism of tramadol? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 2015 Oct 21;388(10):999–1007. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00210-015-1167-5>
 26. Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Br??sen K, Ossig J, Sindrup SH. The Analgesic Effect of Tramadol After Intravenous Injection in Healthy Volunteers in Relation to CYP2D6. *Anesth Analg* [Internet]. 2006 Jan;102(1):146–50. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-200601000-00024>
 27. De Backer B, Renardy F, Denooz R, Charlier C. Quantification in Postmortem Blood and Identification in Urine of Tramadol and Its Two Main Metabolites in Two Cases of Lethal Tramadol Intoxication. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2010 Nov 1;34(9):599–604. Available from: <http://academic.oup.com/jat/article/34/9/599/788711/Quantification-in-Postmortem-Blood-and>
 28. Smyj R, Wang X-P, Han F. Tramadol Hydrochloride. In: *Profiles of Drug Substances*

- Excipients and Related Methodology [Internet]. 1st ed. Copyright © 2013 Elsevier Inc. All rights reserved.; 2013. p. 463–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-407691-4.00011-3>
29. Expert Committee on Drug Dependence. Critical Review Report: Tramadol Expert [Internet]. Geneva, Switzerland; 2018. Available from: <https://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/Tramadol.pdf>
 30. Farquhar-Smith P, Gubbay A. Tramadol and acetaminophen combination for chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2013 Nov 26;14(16):2297–304. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14656566.2013.839985>
 31. Abdel-Hamid IA, Andersson K-E, Waldinger MD, Anis TH. Tramadol Abuse and Sexual Function. *Sex Med Rev* [Internet]. 2016 Jul;4(3):235–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sxmr.2015.10.014>
 32. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol. *Anesth Analg* [Internet]. 2017 Jan;124(1):44–51. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00000539-201701000-00010>
 33. Chidambaran V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism. *Curr Opin Anaesthesiol* [Internet]. 2017 Jun;30(3):349–56. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00001503-201706000-00014>
 34. Fortenberry M, Crowder J, So T-Y. The Use of Codeine and Tramadol in the Pediatric Population—What is the Verdict Now? *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2019 Jan;33(1):117–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2018.04.016>
 35. Leonard S. Medical genetics Summaries. *Hum Genet* [Internet]. 2006 Dec 19;120(5):747–747. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28520346>
 36. He Z-X, Chen X-W, Zhou Z-W, Zhou S-F. Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2015 Oct 2;47(4):470–519. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/03602532.2015.1101131>
 37. Ford KA, Ryslik G, Sodhi J, Halladay J, Diaz D, Dambach D, et al. Computational predictions of the site of metabolism of cytochrome P450 2D6 substrates: comparative analysis, molecular docking, bioactivation and toxicological implications. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2015 Jul 3;47(3):291–319. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.3109/03602532.2015.1047026>
38. Wendt FR, Novroski NMM, Rahikainen A-L, Sajantila A, Budowle B. Supervised Classification of CYP2D6 Genotype and Metabolizer Phenotype With Postmortem Tramadol-Exposed Finns. *Am J Forensic Med Pathol* [Internet]. 2019 Mar;40(1):8–18. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000433-201903000-00002>
 39. Stassinis GL, Gonzales L, Klein-Schwartz W. Characterizing the Toxicity and Dose-Effect Profile of Tramadol Ingestions in Children. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2019 Feb;35(2):117–20. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006565-201902000-00007>
 40. Cox BM, Christie MJ, Devi L, Toll L, Traynor JR. Challenges for opioid receptor nomenclature: IUPHAR Review 9. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2015 Jan;172(2):317–23. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/bph.12612>
 41. Borsodi A, Bruchas M, Caló G, Chavkin C, Christie MJ, Civelli O, et al. Opioid receptors (version 2019.4) in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *IUPHAR/BPS Guid to Pharmacol CITE* [Internet]. 2019 Sep 16;2019(4). Available from: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=50>
 42. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. *Toxicologic Emergencies*. Tenth. 2015. 1-1904 p.
 43. Bynum ND, Poklis JL, Gaffney-Kraft M, Garside D, Roper-Miller JD. Postmortem Distribution of Tramadol, Amitriptyline, and Their Metabolites in a Suicidal Overdose. *J Anal Toxicol* [Internet]. 2005 Jul 1;29(5):401–6. Available from: <https://academic.oup.com/jat/article-lookup/doi/10.1093/jat/29.5.401>
 44. Thompson TM, Theobald J, Lu J, Erickson TB. The general approach to the poisoned patient. *Disease-a-Month* [Internet]. 2014 Nov;60(11):509–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2014.10.002>
 45. Roberts E, Gooch MD. Pharmacologic Strategies for Treatment of Poisonings. *Nurs Clin North Am* [Internet]. 2016 Mar;51(1):57–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002964651500119X>
 46. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* [Internet]. 2015;18(4):395–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26218943>

47. Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amfetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol* [Internet]. 2015 Jul 3;53(6):501–10. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15563650.2015.1049355>
48. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* [Internet]. 2018 Aug 18;92(8):2457–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-018-2244-6>
49. Rasimas JJ, Sinclair CM. Assessment and Management of Toxidromes in the Critical Care Unit. *Crit Care Clin* [Internet]. 2017 Jul;33(3):521–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2017.03.002>
50. Malek N, Baker MR. Common toxidromes in movement disorder neurology. *Postgrad Med J* [Internet]. 2017 Jun;93(1100):326–32. Available from: <http://pmj.bmj.com/lookup/doi/10.1136/postgradmedj-2016-134254>
51. Mégarbane B. Toxidrome-based Approach to Common Poisonings. *Asia Pacific J Med Toxicol* [Internet]. 2014;3(January):2–12. Available from: http://apjmt.mums.ac.ir/article_2463.html
52. Girona Brumós L, Juárez Giménez JC, Lalueza Broto P. Interacciones farmacológicas: Un reto profesional. *Farm Hosp* [Internet]. 2014;38(3):151–3. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000300001&lng=es.
53. Machado-Alba JE, David Morales-Plaza C. Prevalencia de interacciones potenciales evitables entre antidepresivos y otros medicamentos en pacientes colombianos. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2013 Jun;42(2):162–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450\(13\)70002-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0034-7450(13)70002-7)
54. Jones GR, Peat MA. Forensic toxicology laboratory guidelines. [Internet]. 2016. p. 1–24. Available from: http://www.soft-tox.org/files/Guidelines_2006_Final.pdf
55. Lizano I. Caracterización de los usuarios polimedicados y análisis de la implantación de la receta electrónica [Internet]. 2015. Available from: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/96050/1/ILD_TESIS.pdf
56. Tjäderborn M, Jönsson AK, Hägg S, Ahlner J. Fatal unintentional intoxications with tramadol during 1995–2005. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2007 Dec;173(2–3):107–11. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0379073807000928>
57. Taghaddosinejad F, Mehrpour O, Afshari R, Seghatoleslami A, Abdollahi M, Dart

- RC. Factors Related to Seizure in Tramadol Poisoning and Its Blood Concentration. *J Med Toxicol* [Internet]. 2011 Sep 7;7(3):183–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13181-011-0168-0>
58. Ahmadimanesh M, Shadnia S, Rouini MR, Sheikholeslami B, Ahsani Nasab S, Ghazi-Khansari M. Correlation between plasma concentrations of tramadol and its metabolites and the incidence of seizure in tramadol-intoxicated patients. *Drug Metab Pers Ther* [Internet]. 2018 Jun 27;33(2):75–83. Available from: <http://www.degruyter.com/view/j/dmdi.2018.33.issue-2/dmpt-2017-0040/dmpt-2017-0040.xml>
59. Blanco C, Volkow ND. Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions. *Lancet* [Internet]. 2019 Apr;393(10182):1760–72. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33078-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33078-2)
60. Murray BP, Carpenter JE, Dunkley CA, Moran TP, Alfaifi M, Alsukaiti WS, et al. Seizures in tramadol overdoses reported in the ToxIC registry: predisposing factors and the role of naloxone. *Clin Toxicol* [Internet]. 2019 Aug 3;57(8):692–6. Available from: <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1547826>
61. Lagard C, Malissin I, Indja W, Risède P, Chevillard L, Mégarbane B. Is naloxone the best antidote to reverse tramadol-induced neuro-respiratory toxicity in overdose? An experimental investigation in the rat. *Clin Toxicol* [Internet]. 2018 Aug 3;56(8):737–43. Available from: <https://doi.org/10.1080/15563650.2017.1401080>
62. Jeong S, Tchoe HJ, Li J, Shin J-Y. All-Cause Mortality Associated with Tramadol Use: A Case-Crossover Study. *Drug Saf* [Internet]. 2019 Jun 10;42(6):785–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-018-00786-y>
63. World Health Organization. Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas [Internet]. Ginebra; 2012. 171 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/77943>
64. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women [Internet]. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM553814.pdf>
65. Orliaguet G, Hamza J, Couloigner V, Denoyelle F, Lorient M-A, Broly F, et al. A Case of Respiratory Depression in a Child With Ultrarapid CYP2D6 Metabolism After Tramadol. *Pediatrics* [Internet]. 2015 Mar 1;135(3):e753–5. Available from:

- <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2673>
66. Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. *Am J Med* [Internet]. 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.025>
 67. Food and Drug Administration. FDA evaluating the risks of using the pain medicine tramadol in children aged 17 and younger [Internet]. 2015. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluating-risks-using-pain-medicine-tramadol-children-aged-17-and>