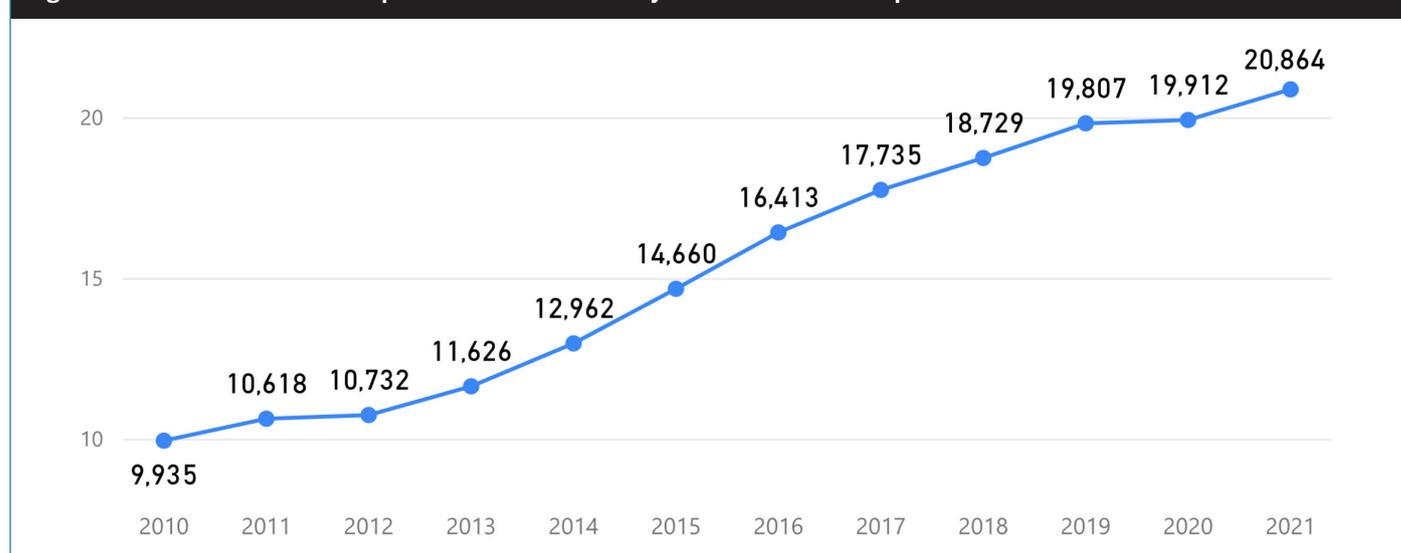


Tramadol sobreutilización y abuso

INTRODUCCIÓN

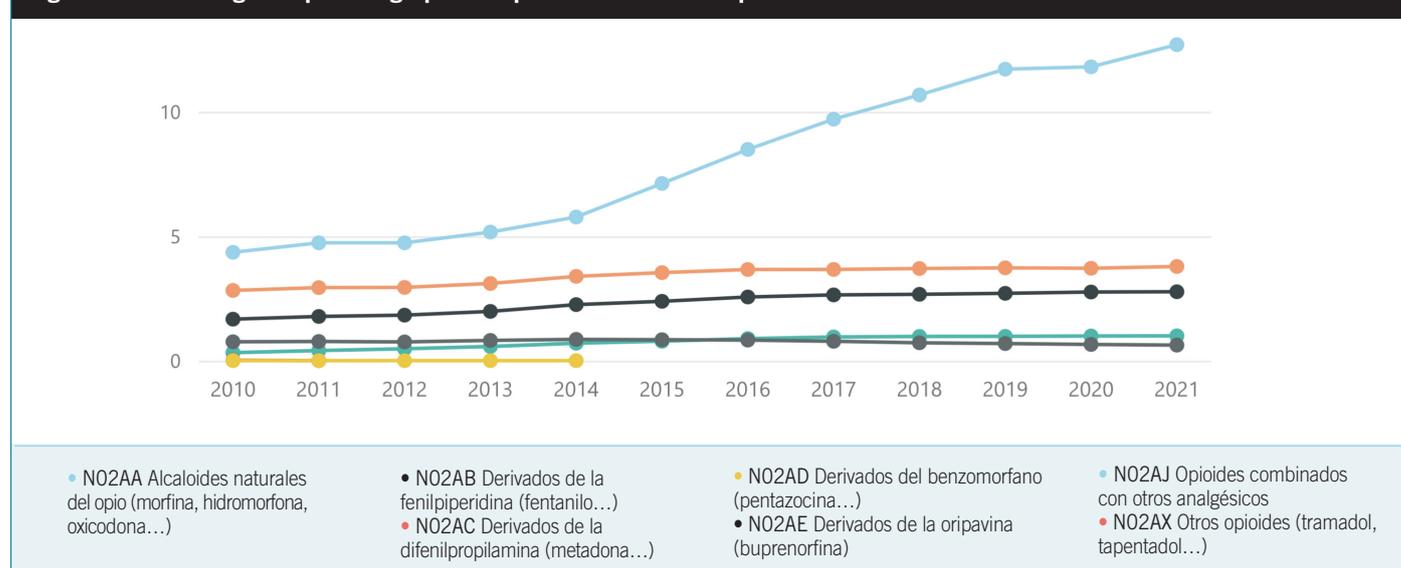
En las últimas décadas el uso de opioides se ha visto incrementado de forma exponencial a nivel mundial. Este ascenso también se ha constatado en nuestro país a través de los datos publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) sobre utilización de medicamentos opioides en España¹. Según estos datos, desde el año 2010 al 2021 el consumo de opioides ha pasado de 9'93 a 20'86 DHD (figura 1).

Figura 1. Consumo de fármacos opioides en Receta Oficial y Mutuas en DHD en España



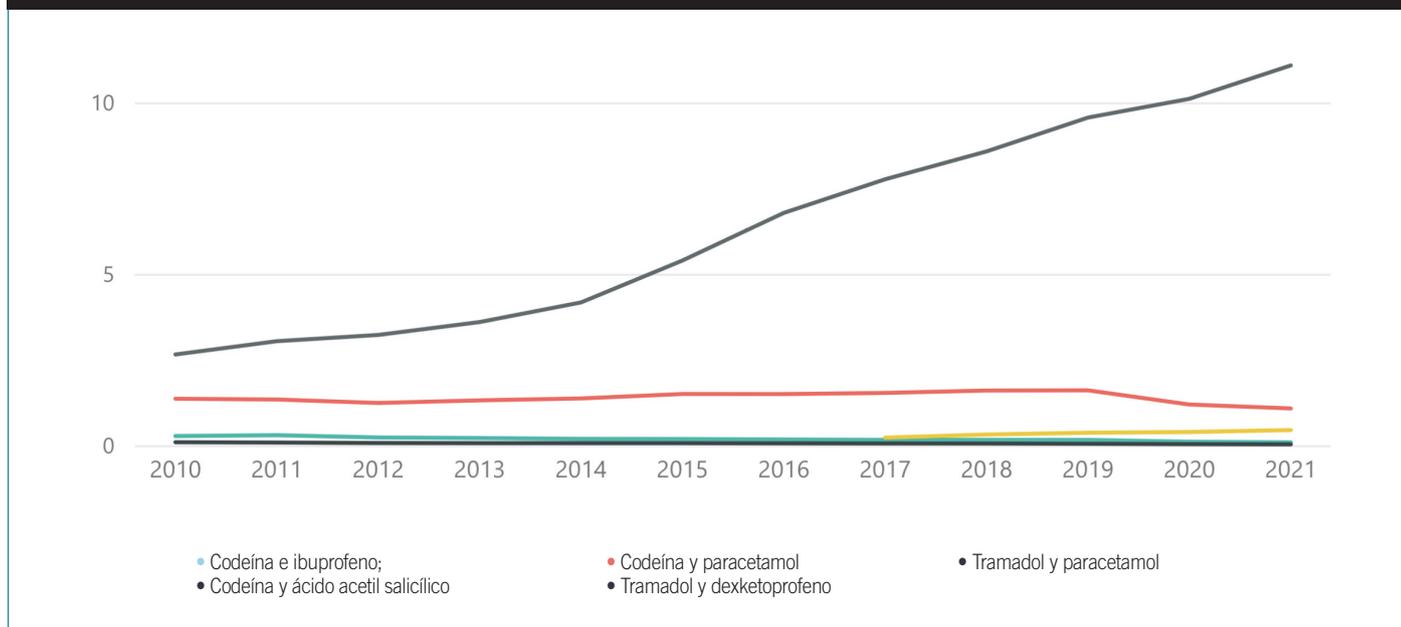
Desde 2015 el incremento en el consumo de opioides se viene produciendo a expensas de la utilización de estos fármacos en combinación con otros analgésicos no opioides (grupo N02AJ: codeína y paracetamol, codeína y ácido acetil salicílico, codeína e ibuprofeno, tramadol y paracetamol, tramadol y dexketoprofeno) (figura 2).

Figura 2. Consumo global por subgrupos de opioides en DHD en España



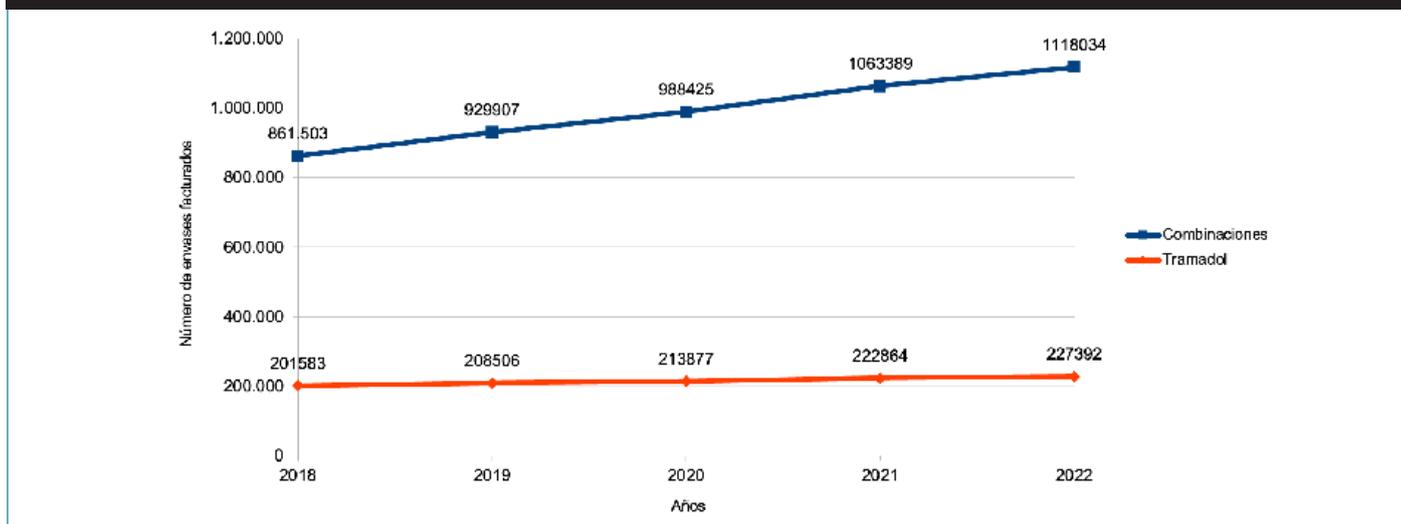
Dentro de este grupo de medicamentos, el tramadol en combinación con paracetamol es el que mayor crecimiento ha experimentado, acercándose sus cifras de prescripción a la de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)², en parte probablemente porque estas combinaciones se realizan con dosis bajas de tramadol, lo que aporta una falsa sensación de seguridad (figura 3). El tramadol se ha incluido en el *Plan de optimización de utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud (2021)* debido a la creciente utilización de este medicamento y los problemas asociados a su consumo a largo plazo ya que es actualmente el analgésico opioide con mayor prevalencia de consumo entre la población de 15 a 64 años³.

Figura 3. Consumo principios activos de asociaciones en DHD en España



Los datos de la Comunidad Autónoma de Canarias también muestran este incremento a lo largo de los últimos años, produciéndose igualmente a expensas de las asociaciones de analgésicos no opioides (paracetamol y dextetoprofeno) con el tramadol (figura 4).

Figura 4. Consumo de tramadol sólo y en asociación en Canarias (DHD)



TRAMADOL CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS Y EFECTOS ADVERSOS

El tramadol es un opioide sintético análogo de la codeína, con una potencia analgésica moderada, entre 5 y 10 veces menor que la morfina (opioide de referencia del grupo). Se trata de un opioide atípico, ya que actúa como agonista puro débil de receptores μ -opioides a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC) y como inhibidor del sistema monoaminérgico (inhibidor selectivo en la recaptación de serotonina y noradrenalina)⁴. Solo alrededor de un 30% de la actividad del tramadol puede revertirse con naloxona (antagonista opioide), evidenciándose que en su acción analgésica participa esta inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, alterando la percepción cortical del estímulo doloroso y modulando las vías nerviosas descendentes del dolor a nivel de la médula espinal^{4,5}. Posee techo terapéutico, es decir, a partir de una determinada dosis (en el caso del tramadol 400 mg/día), no se consigue una mayor analgesia y en cambio sí puede aumentar los efectos secundarios.

El tramadol es metabolizado a su metabolito activo por acción de la isoforma del citocromo P450 (CYP) 2D6 (CYP2D6). Su acción analgésica se ve influenciada en parte por las diferencias genéticas individuales que codifican la actividad enzimática de este citocromo, que influyen en las tasas de metabolización y eliminación del fármaco, condicionando la respuesta del paciente al efecto del medicamento y el desarrollo de efectos secundarios y toxicidad⁶. Se ha evidenciado que hay muchos alelos diferentes que codifican la actividad de este sistema enzimático (alrededor de 130), lo que resulta en la existencia de cuatro fenotipos: *metabolizador lento (PM)*, *metabolizador intermedio (IM)*, *metabolizador normal (NM)* y *metabolizador ultrarrápido (UM)*. Los PM presentarán una concentración plasmática muy disminuida del metabolito activo del tramadol, por lo que los efectos del fármaco pueden ser menores. Sin embargo, los UM pueden sufrir un efecto analgésico más intenso, así como un mayor riesgo de toxicidad severa incluso a las dosis estándar. Se calcula que aproximadamente el 7% de la población española porta la característica genética que los convierte en *metabolizadores ultrarrápidos*^{6,7}.

Los efectos adversos del tramadol incluyen los comunes a todo el grupo de opioides: náuseas, vómitos, sequedad de boca, molestias gastrointestinales y estreñimiento. Cefaleas, somnolencia, mareos, vértigos, confusión, trastornos de humor, sudoración e hipotensión ortostática con taquicardia, entre otros. Es rara la aparición de depresión del centro respiratorio, sin embargo, su efecto sobre el sistema monoaminérgico puede desencadenar sedación, reducción del umbral convulsivo y delirio. Una revisión reciente concluye que el tramadol tiene impacto en la neurocognición, aumentando el riesgo de deterioro cognitivo y alteración de las funciones psicomotoras con su uso a largo plazo⁸. Aunque presenta menos potencial de adicción que opioides como la morfina, no está exento de este riesgo, y existen evidencias de su uso abusivo en países de nuestro entorno^{9,10,11}, siendo sus efectos euforizantes y estimulantes los que pueden predisponer a una mala utilización. Se han descrito además efectos adversos específicos del tramadol, como hiponatremia, hipoglucemia y síndrome serotoninérgico.

El tramadol presenta múltiples interacciones con otros medicamentos debido a su efecto dual. Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina-Norepinefrina (IRSN), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y mirtazapina pueden precipitar un síndrome serotoninérgico, por el aumento de la concentración de serotonina. Puede inducir además la aparición de convulsiones en pacientes predispuestos o que reciben medicamentos que reducen el umbral convulsivo, como los antipsicóticos, antidepresivos como ISRS, IRSN y antidepresivos tricíclicos, analgésicos centrales o anestésicos locales y otros tales como bupropión o mirtazapina. El uso concomitante de tramadol y medicamentos sedantes como las benzodiacepinas o gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) puede ocasionar sedación, depresión respiratoria, coma o muerte.

INDICACIÓN Y EVIDENCIA ACTUAL EN DOLOR

Existe una clara evidencia de la eficacia analgésica de los opioides en el dolor agudo severo, el dolor postoperatorio¹², el dolor oncológico y en cuidados paliativos o terminales. Sin embargo, no son fármacos de primera elección para el manejo del dolor leve, e incluso hay casos en los que están contraindicados (cefaleas primarias, dolor de trastornos funcionales viscerales...) ¹³. Por otro lado, el incremento en el uso de opioides va ligado a su utilización en dolor crónico no oncológico (DCNO), para el que actualmente no existen estudios que evalúen su uso por tiempo prolongado (más allá de 12 semanas) ni que evalúen una mejora en la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes tras 1 año de tratamiento¹⁴.

El tramadol se encuentra encuadrado en el segundo escalón de la *escalera analgésica de la OMS* junto con la codeína y la dihidrocodeína. Esta escalera analgésica es un esquema de tratamiento gradual para el control del dolor por cáncer, publicada en 1986 por la OMS, que establece un protocolo de manejo del dolor oncológico. Desde su publicación, se ha revisado en dos ocasiones y su uso se ha generalizado. El segundo peldaño de la escalera se aplica a aquellos pacientes que sufren dolor moderado, que se define como aquel dolor que interfiere con las actividades habituales de la vida diaria y que por lo general puede clasificarse con una intensidad entre 4 a 7 en una Escala Visual Analógica (EVA), y que es susceptible de ser tratado con un opioide menor. Sin embargo en los últimos años se ha venido cuestionando este peldaño de la escalera analgésica, debido a la ausencia definitiva de una eficacia probada de los opioides de este escalón (codeína, dihidrocodeína y tramadol). Así, en un metanálisis no se demostró una diferencia significativa en cuanto a eficacia analgésica de los opioides débiles solos o en combinación con analgésicos no opioides, frente a los fármacos no opioides solos¹⁵. Una revisión de la revista *Prescrire* cuestiona la seguridad y eficacia de los opioides menores, afirmando que en dolor post-operatorio los opioides menores asociados a paracetamol no tienen más eficacia analgésica que un AINE solo, y en dolor crónico, los ensayos disponibles no consiguen demostrar que un opioide débil tenga una eficacia analgésica superior a la del paracetamol o un AINE¹⁶. Cuando se decide utilizar un opioide debido a las características del dolor del paciente, se debe tener en cuenta que no hay evidencia de que la codeína, la dihidrocodeína o el tramadol sean más seguros que la morfina en su dosis efectiva más baja. Además, la eficacia de estos fármacos varía mucho de un paciente a otro, debido a que tanto codeína como tramadol se ven influenciados por el genotipo CYP2D6 del citocromo P450 y sus múltiples interacciones farmacocinéticas pueden ser difíciles de manejar.

Tramadol en dolor agudo leve: en general los opioides no constituyen un tratamiento de primera línea para el dolor agudo leve y las lesiones músculo-esqueléticas¹⁷, lo que se evidencia en diferentes revisiones sistemáticas y metanálisis publicados en los últimos años, que concluyen que tramadol no es superior a paracetamol y AINEs y presenta un peor balance riesgo-beneficio^{18,19}. Para el tratamiento de la lumbalgia el tramadol puede considerarse como segunda línea cuando los beneficios superen a los potenciales riesgos, por el tiempo más corto posible y siempre consensuando su uso con el paciente^{17,20}.

Tramadol en dolor oncológico: una reciente revisión Cochrane concluye que no puede precisarse la eficacia de este medicamento en el control del dolor por cáncer, ni su función en este segundo escalón²¹.

Tramadol en dolor crónico no oncológico: existen estudios que demuestran el efecto ansiolítico del tramadol independiente del analgésico, lo que puede ser beneficioso en algunos pacientes seleccionados²², efecto que también se ha evidenciado en algunos estudios de dolor lumbar crónico²³. Sin embargo, actualmente existe controversia en cuanto a la efectividad a largo plazo de los opioides, tanto mayores como menores para el alivio del DCNO, principalmente por los efectos adversos de estos fármacos y el riesgo de adicción asociado, siendo la relación beneficio/riesgo desfavorable teniendo en cuenta su limitada efectividad en el alivio a largo plazo del DCNO²⁴.

Tramadol en dolor neuropático: El uso de tramadol en el dolor neuropático queda relegado a una tercera línea de tratamiento¹⁷. En una revisión Cochrane sobre su papel en el tratamiento del dolor neuropático en adultos, se expone que la evidencia disponible del beneficio del tramadol en este tipo de dolor fue de baja o muy baja calidad, y los sesgos que presentan los estudios, hacen muy probable que la eficacia real este sobreestimada²⁵.

Tabla 1. Presentaciones con tramadol comercializadas²⁶

Principio activo y forma farmacéutica	Dosis de las presentaciones	Pauta máxima recomendada
Tramadol comprimidos de liberación gradual (liberación prolongada: LP)	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	200mg / 12h
	75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg	400mg / 24h
Tramadol cápsulas de liberación gradual (LP)	50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	200mg / 12h
Tramadol gotas oral liberación inmediata (LI)	100 mg/ml (2,5 mg/gota)	100 mg / 6h = 40 gotas / 6h
Tramadol solución oral (LI)	100 mg/ml (12,5 mg/pulsación)	100 mg / 6h = 8 pulsaciones / 6h
Tramadol cápsulas oral (LI)	50 mg, 100 mg	100 mg / 6h
Tramadol/paracetamol comprimidos, comprimidos efervescentes, comprimidos bucodispersables oral	37,5 mg-325 mg	2 comp / 6h
Tramadol/paracetamol comprimidos, comprimidos efervescentes oral	75 mg-650 mg	1 comp / 6h
Tramadol / dexketoprofeno comprimidos, sobres oral	75 mg-25 mg	1 comp / 8h

La dosis de inicio recomendada para el tramadol de LI es de 25 mg al día. Para el tramadol de LP de 50 a 100 mg al día. En pacientes mayores de 75 años en los que puede producirse una prolongación de la eliminación, se recomienda alargar los intervalos de administración, así como en pacientes con IR o IH moderadas. En las presentaciones de administración diaria considerar una reducción de la dosis (consultar FT). Contraindicado en IR o IH graves.

CONCLUSIONES FINALES:

Las características farmacocinéticas, efectos adversos, interacciones y dudas sobre la eficacia real del tramadol en distintos tipos de dolor, sobre todo en DCNO, hacen que sea obligado el uso prudente de este medicamento, evitando su prescripción por tiempo prolongado. Es de vital importancia además no subestimar los riesgos reales del tramadol por la falsa sensación de seguridad que aportan las dosis bajas de las asociaciones.

Las principales Guías de Práctica Clínica del DCNO recomiendan el enfoque no farmacológico como tratamiento de primera línea, favoreciendo las intervenciones activas que se basan en el movimiento además de abordar los factores psicosociales que contribuyen al dolor^{27, 28, 29, 30, 31}.

Se hace necesario recordar que los opioides en general no son fármacos de primera elección en el DCNO, ni como analgésicos para el dolor de intensidad leve. Además en la actualidad se cuestiona su uso a largo plazo. La percepción de riesgo en España en relación con estos fármacos es baja, tanto entre los profesionales sanitarios como entre los pacientes, de ahí la importancia de lograr un uso más equilibrado de los opioides, que permita la disponibilidad de estos fármacos para aquellos pacientes que puedan beneficiarse de ellos y limite en la medida de lo posible un uso inapropiado que suponga un mayor riesgo de las consecuencias negativas asociadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Utilización de medicamentos opioides en España | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (aemps.gob.es)
2. INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/OPI/V1/13022017. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2008-2015
3. Plan de optimización de la utilización de analgésicos opioides en dolor crónico no oncológico en el Sistema Nacional de Salud, aprobado por la Comisión Permanente de Farmacia el 13 de julio de 2021. Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia. Ministerio de Sanidad.
4. J. Florez. Fármacos analgésicos opioides. Farmacología humana. Jesús Florez
5. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamics and pharmacokinetic properties and its therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993; 46: 313–40.
6. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 Gene Duplication on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tramadol. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):78-83.
7. Alba SÁNCHEZ LÓPEZ, Pablo ZUBIAUR, Marcos NAVARES, Gonzalo VILLAPALOS GARCÍA, Gina MEJÍA-ABRIL, Francisco ABAD SANTOS. Ajuste de dosis de opiáceos según el genotipo de CYP2D6. Actualización de enero del 2021 de la guía clínica del CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium). Pdf 2021 VOL. 27 N°2
8. Soares LM, Estrin MA. Impacto cognitivo del uso crónico de opioides. *Rev Inf Cient.* 2023; 102:4197.
9. Tjäderborn M, Jönsson AK, Ahlner J, Hägg S. Tramadol Dependence: a Survey of Spontaneously Reported Cases in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18(12):1192-8. DOI: 10.1002/pds.1838
10. Chen T, Chen L, Knaggs R. A 15 Year Overview of Increasing Tramadol Utilization and Associated Mortality and the Impact of Tramadol Classification in the United Kingdom *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;27(5):487-94. DOI: 10.1002/pds.4320.
11. C. Randall, J. Crane. Tramadol deaths in Northern Ireland: A review of cases from 1996 to 2012/ *Journal of Forensic and Legal Medicine* 23 (2014) 32e36
12. Esteve Pérez N, Sansaloni Perelló C, Verd Rodríguez M, Ribera Leclerc H y Mora Fernández C. Nuevos enfoques en el tratamiento del dolor agudo postoperatorio. *Rev Soc Esp Dolor* 2017;24(3):132-139
13. Henche Ruiz, A.; Paredero Domínguez, JM.; Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico. BIT Navarra. Volumen 27, nº4
14. Henche A, Paredero JM. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra. Claves para un uso adecuado de opioides en dolor crónico no oncológico.
15. Eisenberg E, Berkey C, Carr DB et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756–2765.
16. “Weak” opioid analgesics. Codeine, dihydrocodeine and tramadol: no less risky than morphine” *Prescribe Int* 2016; 25 (168): 45-51.
17. Guía terapéutica en Atención Primaria Semfyc, 8ª edición
18. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med.* 2020 Nov 3;173(9):730-738. doi: 10.7326/M19-3601.
19. Qaseem A, McLean RM, O’Gurek D, Batur P, Lin K, Kansagara DL. Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. *Ann Int Med.* 2020, 173, 739–748.
20. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017;166:514-530.
21. Wiffen PJ, Derry S, Moore R. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 5. Art. No.: CD012508.
22. Barakat, A. (2019). Revisiting Tramadol: A Multi-Modal Agent for Pain Management. *CNS Drugs.* doi:10.1007/s40263-019-00623-5
23. Tetsunaga, T., Tetsunaga, T., Tanaka, M., Nishida, K., Takei, Y., & Ozaki, T. (2016). Effect of Tramadol/Acetaminophen on Motivation in Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain Research and Management*, 2016, 1–7. doi:10.1155/2016/7458534
24. Volkow N, Benveniste H, McLellan AT. Use and misuse of opioids in chronic pain. *Annu Rev Med.* 2018; 69:451-65
25. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4. Accessed 28 June 2023.
26. CIMA AEMPS
27. If not opioids, then what?. *Medicinewise News.* January 2020. NPS-MedicineWise.
28. Tauben D, Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. In: *UpToDate@ Crowley M, ed. UpToDate* 2021.
29. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016;65
30. Rosenberg JM, Brandon M, Bilka BM, Wilson SM, Spevak C. Opioid therapy for chronic pain: overview of the 2017. US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Pain Medicine.* 2018;19:928–941.
31. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *CMAJ.* 2017;189:E659-66.

AUTORES: María Altabás Betancor, Guayarmina Luján García, Mercedes Plasencia Núñez, Raquel Mesa Expósito, Fidelina de la Nuez Viera, Olaya Pedreira González, **Revisor externo:** María Prats Peña (FEA Anestesiología y Reanimación Unidad del Dolor Crónico y Neurocirugía Funcional HUGC Dr. Negrin)

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.
ISSN: 1889-0989. **Depósito Legal:** GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud:
<http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidenta: Josefina de la Cruz Moreno Ramírez (Jefa de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación)

Vocales: Fidelina de la Nuez Viera (Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación), Elena López Muñoz (Farmacéutica), Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica), Ángela Guayarmina Luján García (Farmacéutica), Ángela Martín Morales (Farmacéutica), Raquel Mesa Expósito (Farmacéutica), Rafael Molero Gómez (Farmacéutico), Olaya Pedreira González (Farmacéutica), Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica)

Coordinadora: María Altabás Betancor (Médico de Familia)