

TRAMADOL

Indicaciones

Indicaciones terapéuticas del del tramadol:

- 1) El tramadol está indicado en pacientes adultos y en niños para el tratamiento de estados dolorosos agudos y crónicos de diferente tipo y etiología, de intensidad moderada a grave, como dolor por traumatismos, dolor de origen oncológico, así como dolor inducido por procedimientos diagnósticos y quirúrgicos (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2014). La agencia estadounidense encargada de la regulación de medicamentos, Food and Drug Administration (FDA), ha aprobado el uso de tramadol únicamente en pacientes adultos. Esta limitación fue reiterada en 2015 y en 2017 debido al uso extendido de este fármaco en la población pediátrica (uso off-label en EE.UU.) (Food and Drug Administration – FDA, 2015 y 2017).

El tramadol también puede administrarse en combinación con paracetamol y está indicado para el tratamiento del dolor agudo de leve a moderada intensidad (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013).

Uso fuera de indicación (off-label)

- 1) Eyaculación precoz (Martyn-St. James et al., 2015; Salem et al., 2008).
- 2) Fibromialgia (MacLean, Schwartz, 2015).

Posología

Monoterapia

La dosis diaria total de tramadol no debe superar los 400 mg (dosis máxima recomendada).

Analgesia

Oral.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: dosis inicial de 50-100 mg de tramadol según la intensidad del dolor, o bien 4-8 pulsaciones (equivalentes a 50-100 mg de tramadol; cada pulsación equivale a 5 gotas de solución, es decir, a 12,5 mg de tramadol), o bien 20-40 gotas al día (equivalentes a 50-100 mg de tramadol; 5 gotas equivalen a 12,5 mg de tramadol) de una solución que contiene 100 mg/ml de tramadol cada 4-6 horas. Dosis de mantenimiento: 50-100 mg de tramadol cada 4-6 horas.

En caso de dolor moderado, administrar 50 mg de tramadol cada 4-6 horas (20 gotas equivalen a 50 mg). Si no se obtiene alivio del dolor en un plazo de 30-60 minutos, administrar una dosis única adicional de 50 mg.

En caso de dolor intenso que no pueda controlarse adecuadamente, administrar una dosis única de 100 mg.

La posología debe ajustarse en función de la intensidad del dolor y de la sensibilidad individual. En adolescentes de entre 12 y 14 años se recomienda emplear la dosis más baja. Para el tratamiento del dolor crónico se recomienda un esquema posológico fijo.

La dosis óptima (alivio del dolor) de tramadol debe alcanzarse con un incremento gradual de la dosis para evitar la aparición de efectos adversos transitorios. La dosis correcta para cada paciente es la dosis mínima eficaz para la analgesia, con la que no se presentan efectos adversos o son tolerables durante 24 horas.

El efecto analgésico dura entre 4 y 8 horas, por lo que las dosis deben administrarse con un intervalo no inferior a 4 horas.

Formulaciones orales de liberación prolongada

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: dosis inicial habitual de 50-100 mg de tramadol dos veces al día (o 150 mg una vez al día), por la mañana y por la noche. Si el alivio del dolor es insuficiente, la dosis puede aumentarse hasta 150-200 mg de tramadol dos veces al día. El intervalo entre dosis puede ser inferior a 12 horas pero no debe ser menor de 8 horas. En cualquier caso, no deben tomarse más de dos dosis de tramadol de liberación prolongada en 24 horas.

Las formulaciones de liberación prolongada (comprimidos y cápsulas duras) deben ingerirse enteras, con una cantidad suficiente de líquido y con independencia de las comidas. En caso de dificultad para tragar, las cápsulas pueden abrirse y los gránulos contenidos en su interior depositarse sobre una cuchara. A continuación, los gránulos

deben tragarse con la ayuda de una cantidad de líquido que facilite la limpieza de la cavidad bucal. Los gránulos no deben masticarse ni triturarse.

Niños (1-12 años): 1-2 mg/kg de peso corporal de tramadol. No debe superarse la dosis de 8 mg de tramadol/kg de peso corporal.

Para permitir una dosificación correcta de tramadol en pacientes pediátricos, la formulación más adecuada es la solución en gotas: 1 gota de solución de tramadol 100 mg/mL contiene 2,5 mg de tramadol. Expresando la posología en gotas, la dosis recomendada en función del peso corporal del niño es la siguiente:

- 10 kg: 4-8 gotas
- 15 kg: 6-12 gotas
- 20 kg: 8-16 gotas
- 30 kg: 12-24 gotas
- 45 kg: 18-36 gotas

Debido a la alta concentración, las cápsulas y comprimidos de tramadol no son adecuados para niños menores de 12 años.

Rectal.

Adultos y niños mayores de 12 años: 100 mg de tramadol cada 4-6 horas hasta un máximo de 400 mg al día.

Parenteral.

Adultos y adolescentes mayores de 12 años: dosis única habitual de 50-100 mg de tramadol 3-4 veces al día (1-2 mL de solución inyectable), cada 4-6 horas por vía intravenosa lenta (en 2-3 minutos) o intramuscular. La solución inyectable también puede administrarse por infusión tras dilución, a una velocidad de 12-24 mg/hora, después de una inyección intravenosa o intramuscular inicial de 100 mg.

Si no se obtiene alivio del dolor en un plazo de 30-60 minutos tras la administración de 50 mg de tramadol, administrar una dosis única adicional de 50 mg. En caso de dolor intenso que no se consiga controlar adecuadamente, administrar 100 mg. La posología debe ajustarse en función de la intensidad del dolor y de la sensibilidad individual.

La dosis óptima (alivio del dolor) de tramadol debe alcanzarse con un incremento gradual de la dosis para evitar la aparición de efectos adversos transitorios. La dosis correcta para cada paciente es la dosis mínima eficaz para la analgesia, con la que no se presentan efectos adversos o son tolerables durante 24 horas.

El efecto analgésico dura entre 4 y 8 horas, por lo que las dosis deben administrarse con un intervalo no inferior a 4 horas.

Niños (1-12 años): dosis inicial de tramadol de 1-2 mg/kg de peso corporal. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta del paciente hasta un máximo de 8 mg/kg de peso corporal.

Poblaciones especiales

Pacientes ancianos

En los pacientes menores de 75 años que no presentan insuficiencia hepática ni renal no es necesario ajustar la dosis de tramadol. En pacientes mayores de 75 años, la eliminación del tramadol puede estar ralentizada, por lo que podría ser necesario aumentar el intervalo de administración del fármaco. Por tanto, no se recomiendan dosis superiores a 300 mg/día.

Insuficiencia renal/diálisis e insuficiencia hepática

En los pacientes con alteración de la función renal o hepática, la eliminación de tramadol se encuentra ralentizada, por lo que se debe considerar una prolongación del intervalo de administración, según el cuadro clínico del paciente.

Dado que mediante hemodiálisis o hemofiltración el tramadol se elimina muy lentamente, no se requiere una administración adicional posterior a la sesión de diálisis.

En los pacientes con una tasa de filtración glomerular (TFG estimada) reducida en un 30% o con insuficiencia hepática, no se debe superar la dosis de 100 mg de tramadol al día (50 mg cada 12 horas), y deben evitarse las formulaciones de liberación prolongada (Niscola et al., 2011).

Tratamiento a largo plazo

El tramadol no debe administrarse más allá del tiempo estrictamente necesario para el control del dolor. Los periodos de tratamiento deben ser breves e intermitentes, a fin de evitar el riesgo de desarrollar dependencia. Si se decide emprender una terapia a largo plazo, es necesario evaluar si los beneficios superan los riesgos que conlleva este tipo de tratamiento.

En pacientes que requieren tratamiento prolongado, este debe ser cuidadosamente monitorizado de forma regular, incluso interrumpiendo temporalmente la administración del fármaco si fuera necesario. En caso de interrupción brusca pueden aparecer síntomas de abstinencia.

Formulaciones combinadas

Preparados analgésicos

Tramadol más paracetamol

Oral.

Adultos y adolescentes (edad >12 años): dosis inicial de 75 mg/día de tramadol más 650 mg/día de paracetamol. En caso de necesidad, la dosis puede aumentarse, según la respuesta terapéutica y la tolerabilidad del paciente, hasta un máximo de 300 mg/día de tramadol y 2600 mg/día de paracetamol. Si se requiere administrar varias dosis al día, el intervalo entre una dosis y la siguiente no debe ser inferior a 6 horas.

Para evitar el riesgo de sobredosis, no deben tomarse otros medicamentos que contengan tramadol o paracetamol (incluidos los productos de venta libre).

Contraindicaciones

Contraindicaciones para el uso de tramadol:

- 1) El tramadol está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o a los opioides.
- 2) El tramadol está contraindicado en pacientes con intoxicación aguda por hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, fármacos psicotrópicos y alcohol.
- 3) El tramadol está contraindicado en pacientes en tratamiento con inhibidores de la monoaminooxidasa y durante las dos semanas siguientes a la interrupción de dicho tratamiento.
- 4) El tramadol está contraindicado en pacientes con epilepsia no adecuadamente controlada mediante tratamiento.
- 5) El tramadol no debe utilizarse para el tratamiento del síndrome de abstinencia a narcóticos u otras drogas.
- 6) El tramadol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- 7) El tramadol está contraindicado en pacientes con depresión respiratoria, asma bronquial grave e hipercapnia que no puedan ser controladas adecuadamente (Food and Drug Administration - FDA, 2010).
- 8) El tramadol en asociación con paracetamol está contraindicado en pacientes con anemia hemolítica grave.
- 9) El tramadol está contraindicado en niños menores de 1 año de edad. La Food and Drug Administration (FDA) ha autorizado el uso del tramadol solo en pacientes adultos (su uso en la población pediátrica no está recomendado); ha contraindicado explícitamente el uso del fármaco en niños y adolescentes como analgésico tras la extirpación de amígdalas y/o adenoides (Food and Drug Administration – FDA, 2017).

Advertencias

Depresión respiratoria: el tramadol no está recomendado en pacientes con insuficiencia respiratoria, para los cuales está indicado un analgésico no opioide. El riesgo de depresión respiratoria inducida por opioides es más probable si se coadministran fármacos depresores del sistema nervioso central y si se superan las dosis máximas permitidas de tramadol (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015; Dayer et al., 1997).

Condiciones patológicas: el uso de tramadol requiere especial precaución en ciertas situaciones como dependencia de opioides, nivel reducido de conciencia por diversas causas, trastornos convulsivos y shock. En presencia de traumatismo craneal y en casos de aumento de la presión intracraneal, el tramadol puede provocar un aumento excesivo de la presión del líquido cefalorraquídeo, debido a la retención de dióxido de carbono. La miosis inducida por el tramadol puede enmascarar la gravedad de una patología intracraneal (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Convulsiones: el tramadol puede inducir convulsiones a dosis terapéuticas normales, pero el riesgo aumenta si se supera la dosis recomendada (>400 mg) o si se administra junto con otros fármacos que reducen el umbral convulsivo (por ejemplo: bupropión). Los pacientes con epilepsia o antecedentes de crisis convulsivas deben evaluar cuidadosamente el inicio del tratamiento con tramadol (Sadock et al., 2015; Sansone, Sansone, 2009). Algunas condiciones patológicas también pueden aumentar el riesgo de convulsiones (traumatismo craneal, trastornos metabólicos, infecciones, abstinencia de alcohol y medicamentos). El naloxona (utilizado en casos de sobredosis por opioides) también puede favorecer la aparición de convulsiones (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Factores genéticos: influyen en la actividad analgésica del tramadol. Existen polimorfismos genéticos (variaciones genéticas que determinan la coexistencia de diferentes fenotipos) del citocromo P450 2D6, enzima responsable de la transformación del tramadol en su metabolito activo. Una actividad metabólica reducida provoca una menor respuesta al tramadol, requiriéndose un aumento de la dosis para alcanzar el mismo efecto (Aronson, 2009).

Anestesia: no se dispone de información suficiente sobre el uso seguro del tramadol durante la anestesia (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015). En un estudio se observó que el tramadol causó el despertar en el 65% de los pacientes anestesiados con óxido nitroso y enflurano durante una intervención quirúrgica (Lehmann et al., 1985).

Combinaciones de agonistas y antagonistas: la combinación de agonistas y antagonistas de los receptores opioides (por ejemplo: buprenorfina, pentazocina, nalbufina) puede reducir la eficacia del agonista puro (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2013a).

Insuficiencia hepática y renal: retrasan el proceso de excreción del tramadol y de su metabolito activo, lo que conduce a un aumento de la semivida del fármaco. En

pacientes con aclaramiento de creatinina >30 ml/min y cirrosis hepática, es necesario reducir la dosis de tramadol (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Pacientes diabéticos: el tramadol, según lo evidenciado por un estudio de farmacovigilancia, se ha asociado a un aumento del riesgo de hipoglucemia y de hospitalización por hipoglucemia un 52% mayor respecto a la codeína. La hipoglucemia se presentó dentro de los 10 días del inicio del tratamiento, incluso en ausencia de factores de riesgo como la diabetes mellitus (Fournier et al., 2015). La asociación entre tramadol e hipoglucemia también fue confirmada por un análisis retrospectivo basado en datos recopilados entre enero de 2004 y marzo de 2019 por la agencia estadounidense de medicamentos, Food and Drug Administration, contenidos en el Adverse Effect Reporting System (FAERS) y en el Adverse Event Reporting System (AERS). En este último análisis, el riesgo de hipoglucemia con tramadol resultó ser 10 veces superior al de cualquier otro opioide; solo la metadona "comparte" con el tramadol este efecto, cuyo mecanismo aún no ha sido identificado (Makunts et al., 2019).

Niños: La agencia reguladora estadounidense (Food and Drug Administration) no ha aprobado el uso de tramadol en niños y adolescentes menores de 18 años (en Estados Unidos no se dispone de una formulación en gotas adecuada para la población pediátrica). Sin embargo, el uso de tramadol está ampliamente difundido en la población pediátrica (uso fuera de indicación). Esto llevó a la FDA a revisar la literatura disponible para evaluar la seguridad del tramadol en esta categoría de pacientes, especialmente en relación con el riesgo de compromiso de la función respiratoria, riesgo que aumenta en niños sometidos a intervenciones quirúrgicas para la extirpación de adenoides y amígdalas. El resultado de la evaluación llevó a la agencia estadounidense a contraindicar el uso del fármaco en niños y adolescentes sometidos a la extirpación de amígdalas y/o adenoides, y a no recomendar su uso en adolescentes de entre 12 y 18 años con obesidad o con patologías como la apnea obstructiva del sueño o enfermedades pulmonares graves, que puedan aumentar el riesgo de problemas respiratorios (Food and Drug Administration – FDA, 2017). La FDA también ha considerado el problema de la existencia de variaciones genéticas (polimorfismos) entre las personas, incluidos los niños, que influyen en la velocidad de metabolismo del tramadol y en la cantidad de metabolito farmacológicamente activo producido mediante este proceso. En particular, si la velocidad de metabolismo es elevada (metabolizadores ultrarrápidos), los niveles del metabolito activo superan los valores normales y la función respiratoria puede verse comprometida (Food and Drug Administration – FDA, 2015). A través del sistema estadounidense de farmacovigilancia (FAERS, FDA's Adverse Event Reporting System), la FDA identificó 9 casos de problemas respiratorios graves tras el uso de tramadol en la población pediátrica (enero de 1969 - marzo de 2016). La mayoría de los casos se produjo en niños menores de 12 años y tras la administración de una sola dosis del fármaco; tres casos tuvieron desenlace fatal (Food and Drug Administration – FDA, 2017).

Reacciones de hipersensibilidad: el tramadol puede favorecer la aparición de reacciones de hipersensibilidad, a menudo tras la primera dosis (reacción anafilactoide), que pueden resultar incluso fatales. Urticaria, prurito, broncoespasmo, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrosis epidérmica tóxica

(TEN) pueden ser desencadenados por el tramadol (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Somnolencia: el tramadol puede inducir efectos adversos como somnolencia y mareos, especialmente en asociación con fármacos depresores del sistema nervioso central o con alcohol. Por tanto, el tramadol puede tener efectos negativos sobre la capacidad para conducir (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; Dayer et al., 1997).

Síndrome de abstinencia de narcóticos y otras drogas: el tramadol no es adecuado como tratamiento sustitutivo en personas dependientes de drogas para suprimir los síntomas de abstinencia de morfina (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a).

Sobredosis de paracetamol: algunas especialidades farmacéuticas contienen tramadol asociado a paracetamol en dosis fijas. La sobredosis de paracetamol se produce con mayor probabilidad en pacientes con hepatopatía alcohólica no cirrótica. En pacientes con insuficiencia hepática grave, el paracetamol está contraindicado debido a su potencial toxicidad hepática. Si la insuficiencia hepática es moderada, es oportuno considerar prolongar el intervalo de administración (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015).

Suicidios: en personas con ideación suicida, depresión, o que consumen antidepresivos, tranquilizantes o alcohol en exceso, es preferible el uso de analgésicos no narcóticos (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Síntomas de abstinencia: dado que pueden surgir síntomas de abstinencia incluso en tratamientos a corto plazo y con dosis terapéuticas, es recomendable reducir gradualmente la dosis de tramadol antes de interrumpir el tratamiento (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015; Freye, Levy, 2000). Los síntomas de abstinencia incluyen: agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, hipercinesia, temblores, síntomas gastrointestinales; más raramente, ataques de pánico, ansiedad grave, alucinaciones, parestesias, acúfenos, todos relacionados con el sistema nervioso central (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015; Senay et al., 2003).

Desarrollo de dependencia: el tramadol, aunque con menor frecuencia que otros opioides, puede inducir tolerancia y dependencia; sin embargo, el potencial de dependencia aumenta si la terapia se prolonga durante un largo periodo. En pacientes dependientes de opioides o con tendencia al abuso de medicamentos, el tramadol debe administrarse durante un periodo breve y bajo estrecha vigilancia médica (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; Naslund, Dahlqvist, 2003).

Fertilidad: algunos estudios clínicos sugieren una posible afectación de la fertilidad femenina tras la administración de altas dosis de tramadol (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a).

Embarazo: la seguridad del tramadol durante el embarazo no ha sido aún establecida. Algunos estudios indican que el tramadol, en dosis muy elevadas, influye en el desarrollo de órganos, en el proceso de osificación y en la mortalidad neonatal. El tramadol atraviesa la barrera placentaria y su uso crónico puede dar lugar a síndrome de abstinencia neonatal. El tramadol también podría influir en la frecuencia

respiratoria, aunque sin relevancia clínica demostrada (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; De Wit, Koomen-Botman, 2013).

Lactancia: el tratamiento con tramadol no se recomienda en mujeres lactantes, ya que el tramadol pasa a la leche materna en pequeñas cantidades (0,1%) (Marcus, Bain, 2009; Food and Drug Administration – FDA, 2017).

Interacción

Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina - ISRS, inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina - IRSN, inhibidores de la MAO, antidepresivos tricíclicos, mirtazapina): la asociación de tramadol con medicamentos antidepresivos aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico y convulsiones (Sansone, Sansone, 2007).

Los antidepresivos y el tramadol, mediante mecanismos distintos, aumentan la concentración de serotonina en el espacio intersináptico, potenciando la transmisión serotoninérgica. Se han reportado episodios de síndrome serotoninérgico (agitación, confusión, temblores, diaforesis, mioclonías, hiperreflexia, midriasis, taquicardia, fiebre) con la combinación de tramadol con mirtazapina y venlafaxina (Houlihan, 2004). Coma, convulsiones, hipotensión seguida de taquicardia ventricular hasta paro cardíaco por asistolia y shock refractario han sido descritos en casos de intoxicación por tramadol en asociación con fármacos depresores del sistema nervioso central como hidroxizina, gabapentina y clonazepam (Daubin et al., 2007).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): el tramadol asociado a un AINE proporciona una analgesia completa, ya que su acción se ejerce a todos los niveles (Novelli et al., 1999).

Se ha observado que los AINEs antagonizan *in vivo* (en ratas) el efecto constipante del tramadol sobre el tracto gastrointestinal (Planas et al., 2003).

Atomoxetina: incrementa el riesgo de crisis convulsivas, según un mecanismo aún no esclarecido (Karalliedde et al., 2010).

Bupropión: disminuye el umbral convulsivo, aumentando el riesgo de convulsiones durante el tratamiento con tramadol (Sadock et al., 2015).

Carbamazepina: la carbamazepina es un potente inductor enzimático del citocromo CYP3A4, y podría inducir el metabolismo del tramadol, reduciendo sus niveles plasmáticos. Podría considerarse una alternativa terapéutica a la carbamazepina para evitar una posible disminución del efecto analgésico del tramadol (Karalliedde et al., 2010). No obstante, hasta la fecha, esta interacción no parece tener relevancia clínica significativa (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a).

Quinina: la quinina inhibe la actividad enzimática del citocromo P450 2D6, lo que lleva a un aumento de la concentración plasmática de tramadol y, por consiguiente, de su actividad analgésica. Es necesario monitorizar los efectos sedantes debido al riesgo de narcosis (Karalliedde et al., 2010).

Claritromicina: se han reportado alucinaciones visuales y auditivas (casos clínicos) con la combinación de claritromicina y tramadol (Kovacs, Peter, 2010). Ambos fármacos pueden inducir alucinaciones, pero su coadministración puede aumentar el riesgo por un efecto farmacometabólico. La claritromicina es un inhibidor del citocromo CYP3A4, enzima responsable del metabolismo del tramadol. La asociación de ambos medicamentos probablemente aumenta los niveles plasmáticos de tramadol y, con ello, sus efectos.

Cimetidina: puede causar un aumento de los niveles plasmáticos de tramadol debido a la inhibición de su metabolismo mediado por la actividad del citocromo P450 2D6 (Karalliedde et al., 2010).

Digoxina: el tramadol puede provocar un aumento de la concentración de digoxina, mediante un mecanismo aún no conocido. Es indispensable monitorizar atentamente los niveles de digoxina y, si es necesario, reducir la dosis, dado que este medicamento presenta un estrecho margen terapéutico (parámetro farmacológico que indica la seguridad del fármaco) y un elevado potencial de toxicidad (Karalliedde et al., 2010).

Eritromicina y ketoconazol: inhiben las reacciones metabólicas mediadas por el citocromo P450 3A4 y podrían, por tanto, aumentar los niveles séricos de tramadol mediante inhibición farmacometabólica. No se conoce con certeza la relevancia clínica de esta interacción farmacológica (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015).

Fármacos antieméticos (ondansetrón, droperidol): estos fármacos son antagonistas del receptor 5-HT₃ de la serotonina, neurotransmisor implicado en la modulación de las vías nerviosas del dolor (nocicepción). La coadministración de ondansetrón y tramadol, cuya actividad analgésica central depende en parte de un aumento de la transmisión serotoninérgica, puede provocar una disminución de la eficacia analgésica del tramadol. Como consecuencia, son necesarias dosis mayores del analgésico para alcanzar el control del dolor (Arcioni et al., 2002). Además, ambos fármacos antieméticos antagonizan el efecto inhibitor del tramadol sobre el tránsito intestinal (datos preclínicos, *in vivo*) (Dursteler et al., 2006).

Fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, analgésicos centrales, anestésicos locales, tetrahidrocannabinol, mirtazapina): favorecen la aparición de convulsiones (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015).

Fármacos depresores del sistema nervioso central (derivados opioides, incluidos los antitusivos y tratamientos sustitutivos, barbitúricos, benzodiazepinas, otros ansiolíticos e hipnóticos, antidepresivos sedantes, antihistamínicos sedantes, neurolépticos, antihipertensivos de acción central, talidomida, baclofeno) y alcohol: incrementan los efectos sedantes sobre el sistema nervioso central y la depresión respiratoria inducida por el tramadol. El nivel de atención durante la conducción puede verse comprometido (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015; Dayer et al., 1997).

Fluoxetina, paroxetina: son inhibidores enzimáticos específicos del citocromo P450 2D6, el cual metaboliza el tramadol a su metabolito activo. La disminución en la producción de este metabolito se traduce en una reducción del efecto analgésico (Laugesen et al., 2005; Lynch, Price, 2007).

Inhibidores de proteasa (indinavir, saquinavir, ritonavir con o sin lopinavir): inhiben la actividad del citocromo P450 2D6 y, por lo tanto, pueden aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos del tramadol (Karalliedde et al., 2010).

Inhibidores de la MAO: se ha observado que los inhibidores de la monoaminoxidasa incrementan la toxicidad de analgésicos (petidina, morfina, pentazocina, fenazocina), debido a un aumento de la concentración de serotonina a

nivel cerebral (Browne, Linter, 1987; Rogers, Thornton, 1969). Esta clase de antidepresivos está contraindicada en combinación con tramadol. El tramadol debe administrarse solo después de al menos dos semanas desde la suspensión de estos fármacos (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015).

Metadona: inhibe el metabolismo del tramadol mediado por el citocromo P450 2D6, que convierte al tramadol en su metabolito activo O-desmetilado (M1). La metadona reduce parcialmente la actividad del tramadol, la cual depende en parte de dicho metabolito (Coller et al., 2012).

Rasagilina, selegilina (fármacos antiparkinsonianos): la combinación de estos medicamentos con petidina ha sido asociada con un aumento del riesgo de hipertermia (temperatura corporal superior a 40,5 °C), mediante un mecanismo no conocido. Por analogía con la petidina, se ha considerado posible la aparición de este efecto también en combinación con tramadol (Karalliedde et al., 2010).

Rifampicina: induce el metabolismo del tramadol, provocando una alteración de los parámetros farmacocinéticos. El AUC (área bajo la curva concentración-tiempo) del tramadol y su metabolito activo disminuyen (43% y 58% tras administración intravenosa; 59% y 54% tras administración oral, respectivamente). La biodisponibilidad disminuye del 66% al 49% con la administración concomitante de rifampicina (Saarikoski et al., 2013).

Ticlopidina: es un potente inhibidor del citocromo P450 2B6, que ralentiza la eliminación del tramadol y su metabolito activo. Los parámetros farmacocinéticos del tramadol aumentan, mientras que los del metabolito disminuyen (Hagelberg et al., 2013).

Triptanos: en combinación con tramadol, se produce una potenciación de la transmisión serotoninérgica, con el consiguiente aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Warfarina: la combinación de tramadol con warfarina puede causar un aumento del índice INR (International Normalized Ratio), por lo que a menudo se requiere una reducción de la dosis de warfarina (aproximadamente del 25-30%) y un control constante del INR durante la semana siguiente al inicio del tratamiento con tramadol (Dumo, Kielbasa, 2006).

Efectos indeseables

Los efectos adversos del tramadol son los típicos de los analgésicos opioides: náuseas, vómitos, retención urinaria, somnolencia, estreñimiento, sequedad de boca, efectos inmunosupresores, disforia y constipación. Las náuseas, los mareos y la somnolencia son los efectos secundarios más frecuentes, y se presentan en más del 10% de los pacientes tratados.

Los efectos adversos del tramadol son mucho más leves en términos de intensidad y frecuencia en comparación con los provocados por dosis equianalgésicas de otros opioides, lo que hace que el fármaco sea más tolerable que otros analgésicos opioides. El tratamiento con tramadol tiene un bajo potencial de abuso y dependencia, no genera fenómenos de tolerancia (que se produce cuando el efecto es menor que el obtenido en la primera administración y se necesita una dosis mayor para lograr el mismo efecto), y rara vez provoca depresión respiratoria o eventos cardiovasculares, debido a su particular mecanismo de acción (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015; Dayer et al., 1997; Novelli et al., 1999; Scott, Perry, 2000). También los efectos sobre la motilidad gastrointestinal están reducidos (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014).

Los efectos adversos son dosis-dependientes, y una dosis inicial baja mejora la tolerabilidad del medicamento (Dayer et al., 1997). Estos efectos son menos pronunciados con el uso de formulaciones orales de liberación modificada de tramadol (Aronson, 2009).

Tras la interrupción del tratamiento con tramadol o una reducción en la dosis, pueden presentarse síntomas de abstinencia, algunos típicos de los opioides, y otros no observados habitualmente tras la suspensión de estos fármacos. Los síntomas atípicos incluyen alucinaciones, paranoia, ansiedad intensa, ataques de pánico, confusión y parestesias en las extremidades (Senay et al., 2003).

Cardiovasculares: palpitaciones, taquicardia. Hipotensión postural o colapso cardiovascular, especialmente en pacientes en condiciones de estrés físico o durante la administración intravenosa. Raramente se han registrado bradicardia, aumento de la presión arterial y sofocos.

Centrales: vértigos, somnolencia, cefalea. Efectos más raros incluyen trastornos del lenguaje, parestesias, temblores, convulsiones epilépticas, contracciones musculares involuntarias, incoordinación motora, síncope, síndrome serotoninérgico; estados confusionales, trastornos del sueño, alucinaciones visuales y auditivas, delirio, ansiedad, pesadillas (Aronson, 2009); alteraciones del estado de ánimo (euforia, disforia) y de las capacidades sensoriales y cognitivas; dependencia y síndrome de abstinencia tras la suspensión del tratamiento.

La aparición de convulsiones y del síndrome serotoninérgico ocurre con mayor frecuencia tras una sobredosis de tramadol o en combinación con antidepresivos (Sansone, Sansone, 2009).

Las crisis convulsivas se presentan en menos del 1% de los pacientes en monoterapia con tramadol, pero el riesgo se multiplica por 2 a 6 cuando el tramadol se administra junto con otros medicamentos, en presencia de otras patologías o antecedentes

personales. Las personas más afectadas tienen entre 25 y 54 años, con historial de abuso de alcohol, infarto o traumatismo craneal (Aronson, 2009; Sansone, Sansone, 2007).

Los episodios convulsivos que ocurren dentro de las 24 horas siguientes a la ingestión son más frecuentes en pacientes jóvenes que han estado expuestos al tramadol durante largos periodos y que consumen alcohol de forma concomitante (Jovanovic-Cupi et al., 2006).

Las convulsiones se han asociado sobre todo a pacientes de sexo masculino, con uso crónico de tramadol, en casos de intento de suicidio con tramadol, uso intencionado indebido o abuso de tramadol y en pacientes con taquicardia (FC >100 latidos/minuto; FC = Frecuencia cardíaca) (Marquardt et al., 2005). Síntomas como taquicardia y midriasis son predictores del riesgo de convulsiones (Tashakori, Afshari, 2010).

El síndrome serotoninérgico es una condición patológica causada por una estimulación excesiva de los receptores serotoninérgicos en el sistema nervioso central y periférico, provocada por diversos fármacos que actúan sobre el sistema serotoninérgico. El tramadol, especialmente en combinación con antidepresivos que potencian esta actividad a través de distintos mecanismos, puede desencadenar este cuadro (el tramadol ejerce un efecto inhibitorio sobre la recaptación de serotonina en el núcleo del rafe, estructura cerebral implicada en las fases del sueño REM y en la modulación del dolor). Algunos agentes farmacológicos o sustancias de abuso que incrementan la transmisión serotoninérgica pueden inducir síndrome serotoninérgico (buspirona, alcaloides del ergot, anfetaminas, cocaína). El síndrome serotoninérgico presenta síntomas característicos vinculados a una hiperactividad neuromuscular (temblores, clonus, mioclonías, hiperreflexia, rigidez), hiperactividad del sistema nervioso autónomo (diaforesis, fiebre, taquicardia, taquipnea), y alteraciones del estado mental (agitación, confusión) (Benzon et al., 2013; Sansone, Sansone, 2007).

Dermatológicos: hiperhidrosis, prurito, exantema (raramente), urticaria. Se ha observado la aparición de nódulos subcutáneos, síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (Aronson, 2009; Mockenhaupt et al., 2008). Se han notificado casos de hipersensibilidad al paracetamol con erupciones cutáneas, así como casos muy raros de reacciones cutáneas graves tras la administración de tramadol combinado con paracetamol (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013).

Trastornos de la coagulación: se han descrito casos de discrasias sanguíneas (trombocitopenia, agranulocitosis) tras la administración de tramadol asociado con paracetamol (Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013).

Hepatobiliares: aumento de los valores de las enzimas hepáticas.

Gastrointestinales: náuseas, estreñimiento, vómitos, sequedad bucal, aumento del pH gástrico, inhibición del vaciamiento gástrico, irritación gastrointestinal (distensión, sensación de plenitud gástrica), diarrea (Aronson, 2009).

Inmunológicos: efectos inmunosupresores, reacciones alérgicas (broncoespasmo, disnea, sibilancias, angioedema), anafilaxia (rara). El riesgo de sufrir reacciones anafilácticas aumenta en pacientes con antecedentes de reacciones similares a la codeína y otros opioides (Food and Drug Administration - FDA, 2009).

Metabólicos: alteraciones del apetito, hipoglucemia. El tramadol se ha asociado con un aumento del riesgo de hipoglucemia, que si no se trata puede conducir a un mayor riesgo de caídas, alteraciones neurocognitivas y visuales. Según los datos disponibles, el tramadol se asocia con un riesgo de hipoglucemia 10 veces superior al de otros opioides; solo la metadona muestra un efecto similar. Los pacientes diabéticos y prediabéticos son los más expuestos, aunque este efecto adverso también se ha observado en ausencia de factores de riesgo para diabetes (Fournier et al., 2015; Makuntus et al., 2019).

Musculoesqueléticos: debilidad muscular.

Oculares: miosis, midriasis, visión borrosa.

Respiratorios: depresión respiratoria, disnea, empeoramiento del asma. A dosis terapéuticas (1 mg/kg), el tramadol provoca una depresión respiratoria de menor intensidad en comparación con otros opioides. Por esta razón, el tramadol también se utiliza en pediatría, tanto por vía oral como parenteral (Ivani, 2000). El riesgo de depresión respiratoria aumenta cuando se superan las dosis recomendadas o cuando se administra junto con otras sustancias con efecto depresor central.

Urinarios: disuria, retención urinaria.

Toxicidad

Sobredosis: La mayor tolerabilidad del tramadol, en comparación con otros fármacos de la misma clase terapéutica, ha hecho que sea un fármaco muy prescrito. Sin embargo, pueden surgir complicaciones graves en caso de sobredosis (la dosis máxima recomendada es de 400 mg al día) (De Backer et al., 2010).

Los síntomas de sobredosis son similares a los provocados por otros analgésicos opioides e incluyen: miosis, vómitos, colapso cardiovascular, alteraciones del estado de conciencia hasta el coma, convulsiones, depresión respiratoria hasta la parada respiratoria (Agencia Española del Medicamento, 2015).

El tramadol puede causar convulsiones y síndrome serotoninérgico, dos efectos adversos importantes cuya aparición ocurre especialmente en condiciones de sobredosis y politerapia con otros fármacos (especialmente antidepresivos). Los factores de riesgo para estos eventos incluyen la edad, la presencia de epilepsia y trastornos neurológicos.

En un estudio que incluyó a 126 pacientes, de los cuales 87 estaban en tratamiento solo con tramadol, se observaron los síntomas de sobredosis por tramadol: letargia (30%), náuseas (14%), taquicardia (13%), agitación (10%), convulsiones (8%), hipertensión (5%), coma (5%), depresión respiratoria (2%). Todos los episodios convulsivos fueron de corta duración y todos los síntomas se registraron dentro de las 4 horas posteriores a la ingestión. Los efectos como las convulsiones, agitación, hipertensión y taquicardia se manifestaron a dosis >500 mg, mientras que el coma y la depresión respiratoria ocurrieron a dosis >800 mg, indicando una situación más grave. No se registraron casos de arritmia ni eventos cardiovasculares graves, sino más bien un serio compromiso neurológico.

Se utilizaron diversos fármacos para antagonizar estos efectos: diazepam, nifedipina, lorazepam y fenitoína. El naloxona fue efectivo contra la sedación y la apnea en algunos casos (Spiller et al., 1997).

Se han reportado casos de muerte por intoxicación accidental con tramadol, causados por insuficiencia hepática grave y consecuente cirrosis fulminante. Los análisis toxicológicos post-mortem han encontrado niveles de concentraciones plasmáticas de tramadol superiores a los terapéuticos, confirmando la relación entre el evento fatal y el uso de tramadol. Estos casos son de los pocos causados por tramadol en monoterapia (De Decker et al., 2008; Loughrey et al., 2003).

En un estudio, el tramadol, a concentraciones de 30, 100, 300 micromolar, que se registran a dosis mayores que las terapéuticas, inhibió la contractilidad del miometrio estimulado por cloruro de potasio (Shah et al., 2013).

Los tratamientos de emergencia para la intoxicación por tramadol tienen como objetivo restaurar la función cardíaca y respiratoria, que pueden verse comprometidas. Para la depresión respiratoria, es fundamental mantener las vías respiratorias despejadas (aspiración) y, en caso necesario, recurrir al antídoto naloxona, que solo antagoniza parcialmente la actividad del tramadol. El naloxona no actúa contra las convulsiones, por lo que es adecuado administrar diazepam por vía intravenosa (Ivani, 2000).

La hemodiálisis y la hemofiltración no son medidas a adoptar, ya que el tramadol se elimina solo en pequeña parte a través de estas vías (7%).

En caso de que el tramadol se haya administrado por vía oral, el lavado gástrico y el carbón activo son eficaces dentro de las dos horas posteriores a la ingestión. Solo si las cantidades ingeridas son muy elevadas o si la formulación es de liberación prolongada, la eficacia de la intervención puede prolongarse más allá de las dos horas.

En caso de ingestión combinada de tramadol con paracetamol, pueden presentarse síntomas de sobredosis de paracetamol. Después de 24 horas pueden aparecer palidez, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y dentro de las 48 horas puede manifestarse daño hepático, que progresa a encefalopatía, llegando incluso a la muerte. El daño hepático en adultos se manifiesta tras la ingestión de dosis de paracetamol $\geq 7,5$ -10 g, en las cuales se forman cantidades excesivas de metabolito tóxico cuya actividad solo se neutraliza parcialmente con glutatión. Pueden ocurrir alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y acidosis metabólica, insuficiencia renal aguda con necrosis tubular. Se han reportado casos de arritmia y pancreatitis. El riesgo de toxicidad hepática aumenta en pacientes con enfermedades hepáticas o que consumen alcohol junto con paracetamol (Agencia Española del Medicamento, 2015; Proudfoot, Wright, 1970; Rumack, 1983).

Propiedades Farmacológicas

El tramadol es un fármaco analgésico opioide de acción central, estructuralmente relacionado con la codeína y la morfina.

El tramadol posee dos enantiómeros, que actúan mediante diferentes mecanismos, confiriendo a la molécula un perfil farmacodinámico peculiar. De hecho, el tramadol ejerce su actividad sobre la transmisión del dolor también a través de un mecanismo no opioide que involucra las aminas biogénicas, de forma sinérgica con el mecanismo típico de los opioides.

El mecanismo opioide del tramadol es mediado por su unión al receptor μ , para el cual el fármaco tiene una afinidad 10 veces menor que la codeína, 60 veces menor que el destropropoxifeno y 6000 veces menor que la morfina. El metabolito activo del tramadol, el O-desmetiltramadol (M1), sin embargo, tiene una afinidad mayor que el tramadol (200 veces mayor) y una potencia 6 veces mayor. El enantiómero dextrógiro (+) se une a los receptores opioides e inhibe la recaptación celular de serotonina. El enantiómero levógiro (-), por su parte, inhibe la recaptación de noradrenalina, afectando el sistema adrenérgico. Estos mecanismos complementarios se traducen en una potenciación de los efectos inhibitorios sobre la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal, incrementando el efecto analgésico del tramadol. Están involucradas, en particular, las vías inhibitorias descendentes que se proyectan desde el cerebro hacia la médula espinal. La activación de estas vías estimula la actividad de los interneuronas que inhiben la transmisión del dolor a nivel espinal.

El tramadol, dado que comparte con los fármacos antidepresivos parte del mecanismo de acción (efecto inhibitorio sobre la recaptación de serotonina y adrenalina), y también presenta analogía estructural con uno de estos fármacos (venlafaxina), comparte algunos efectos farmacológicos. De forma análoga, los antidepresivos que actúan potenciando la acción de las aminas biogénicas, ejercen una actividad analgésica (Benzon et al., 2013; Gobel, Stadler, 1997; Grond, Sablotzki, 2004; Sansone, Sansone, 2009).

La actividad antinociceptiva del tramadol es mediada por el receptor serotoninérgico 5-HT_{1A}, pero no por el receptor 5-HT_{1B} (Rojas-Corrales et al., 2005). El receptor 5-HT_{1A} también está involucrado en la modulación del dolor neuropático y en los efectos antidepresivos del tramadol (Berrocoso et al., 2006; Berrocoso et al., 2007).

El efecto analgésico del tramadol puede ser incrementado por la asociación con un analgésico no opioide, y su potencia es equivalente al 10% de la de la morfina por vía parenteral.

El tramadol está indicado en pacientes con función cardíaca y pulmonar comprometida, después de operaciones quirúrgicas en el tórax o el abdomen superior, y en pacientes en los que los analgésicos no opioides están contraindicados. También en pacientes con trastornos gastrointestinales y renales, el uso de tramadol es más apropiado en comparación con los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (Grond, Sablotzki, 2004; Lauerma, Markkula, 1999). De hecho, el

tramadol no provoca sangrados gastrointestinales ni toxicidad renal, ya que no interfiere con la producción de prostaglandinas (Gullo, 2003).

El tramadol es eficaz en el tratamiento del dolor de moderado a grave de diversa naturaleza: dolor postoperatorio, dolor inducido por traumatismos, cólicos renales y biliares, dolor neuropático, dolor en la zona lumbar, osteoartritis (Grond, Sablotzki, 2004).

El tramadol no se utiliza como fármaco adyuvante en la anestesia general porque no provoca una sedación suficientemente profunda (Lehmann, 1997).

El tramadol ha sido asociado a un efecto anestésico local, a actividad antiinflamatoria en modelos experimentales en ratas, a reducción de los niveles de sustancia P en el líquido sinovial humano, y a actividad agonista sobre el receptor adrenérgico α_2 (Benzon et al., 2013).

Además, el tramadol ejerce una acción antitusígena cuya potencia depende de su estructura y de la del metabolito (Hennies et al., 1988).

Tramadol con AINEs

El tramadol y un AINE (fármaco antiinflamatorio no esteroideo) ejercen su acción analgésica mediante mecanismos diferentes pero complementarios. El tramadol, de hecho, actúa sobre las vías descendentes del dolor, los AINEs sobre el origen del dolor, y su asociación (por ejemplo, tramadol + paracetamol), actuando en todos los niveles, proporciona un alivio completo del dolor (Novelli et al., 1999).

Tramadol con paracetamol

El tramadol ejerce un efecto aditivo con el paracetamol, ya que el paracetamol produce una primera fase de analgesia, dentro de los 20 minutos posteriores a la administración, que se mantiene durante más tiempo en comparación con el tramadol administrado en monoterapia. Otra ventaja de la combinación farmacológica es el menor riesgo de causar toxicidad hepática, ya que ambos fármacos están presentes en cantidades más pequeñas. La eficacia terapéutica de la combinación tramadol-paracetamol ha resultado comparable a la de la codeína-paracetamol en el tratamiento de la osteoartritis crónica, pero con una mayor tolerabilidad (Benzon et al., 2013).

Dolor por traumatismos

En un estudio aleatorizado, doble ciego, se comparó la actividad del tramadol con la del ketorolaco (un fármaco antiinflamatorio no esteroideo), para el tratamiento del dolor severo asociado a fracturas óseas en niños. Ambos fármacos, administrados por vía sublingual, proporcionaron el mismo grado de alivio del dolor (Neri et al., 2013).

Dolor oncológico

El tramadol es eficaz en el tratamiento del dolor oncológico, de intensidad variable, desde moderado hasta severo. En casos de cáncer metastásico, la intensidad del dolor tras el tratamiento con tramadol se redujo significativamente (evaluación del

dolor según escala numérica: variación de 6,75 a 3,03; $p < 0,001$), el alivio del dolor aumentó de 25,75 a 71,81; $p < 0,001$), y la calidad del sueño mejoró (impacto del dolor reducido de 51,51% a 10,61%; $p < 0,001$). Además, el 60% de los pacientes informó de un dolor de baja intensidad (Bosnjak et al., 2007).

El tramadol ha demostrado ser eficaz en casos de fracaso terapéutico de los analgésicos no opioides. En pacientes con dolor oncológico de grado moderado-severo no responsivo al tratamiento con naproxeno 1 g/día, el tramadol, en formulación de liberación prolongada, fue eficaz en dos tercios de los pacientes tanto tras la administración de la primera dosis como en el tratamiento a largo plazo. El número de pacientes que experimentaron alivio aumentó del 43% al 71% desde la primera hasta la sexta semana, y los efectos secundarios típicos de los opioides se atenuaron durante el tratamiento (Petzke et al., 2001).

Dolor postoperatorio

En muchos estudios se ha observado una eficacia significativa del tramadol, administrado por vía oral y parenteral, en el dolor de moderado a severo asociado a intervenciones quirúrgicas. El tramadol ha proporcionado alivio del dolor en niños y adultos, de manera comparable a la morfina y al alfentanil, y superior a la pentazocina, otros fármacos opioides. Debido a que el tramadol no compromete de manera significativa la funcionalidad respiratoria, a diferencia de otros opioides, es especialmente útil para pacientes con dificultad respiratoria, como los ancianos, fumadores, obesos y aquellos con función hepática y renal reducida (Scott, Perry, 2000). Sin embargo, la Agencia Americana que regula el uso de medicamentos, la Food and Drug Administration, ha contraindicado el uso de tramadol como analgésico en la población pediátrica sometida a una intervención de extracción de amígdalas y/o adenoides debido al riesgo de problemas respiratorios (Food and Drug Administration – FDA, 2017).

El tramadol es más potente que los medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINEs) para esta indicación terapéutica (Lehmann, 1997) y puede ser una alternativa terapéutica válida en pacientes para quienes los AINEs no están recomendados (Scott, Perry, 2000). Por otro lado, si se asocia con estos, puede administrarse a dosis menores y causar menos efectos secundarios.

Algunos estudios han informado que la dosis eficaz de tramadol para lograr el efecto analgésico es de 50 mg, administrados por vía intravenosa, seguidos de una segunda administración después de 30 minutos si es necesario. Para dolor de mayor intensidad, se requieren dosis mayores. El tramadol se considera un tratamiento de primera elección para el alivio del dolor postoperatorio porque es bien tolerado y rara vez causa efectos secundarios como depresión respiratoria y cardíaca, aturdimiento, somnolencia, potencial de dependencia y abuso en comparación con la morfina y la petidina, administradas a la misma dosis (Lehmann, 1997).

Abstinencia de opioides

El tramadol ha sido considerado un agente farmacológico potencial con actividad opioide para el tratamiento de los síntomas de abstinencia de opioides. En un estudio que involucró a pacientes que habían hecho abuso de heroína, el tramadol demostró

una eficacia comparable al tratamiento con buprenorfina para resolver los síntomas leves o moderados derivados de la interrupción del consumo de heroína (Tamaskar et al., 2003).

Depresión

El tramadol ejerce un efecto antidepresivo mediante la modulación del receptor de serotonina 5-HT_{1A}. De hecho, se ha observado que un antagonista de este receptor (WAY 100635) reduce considerablemente este efecto (Berrocoso et al., 2006).

Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo es un trastorno neuropsiquiátrico con una incidencia del 2-3% en el mundo. Los pacientes se ven acosados por pensamientos recurrentes (obsesión) que generan ansiedad e inducen a realizar comportamientos repetitivos y estereotipados (compulsiones) para aliviarla, lo que interfiere con las actividades cotidianas.

El tramadol se considera un agente farmacológico que potencia la acción de los fármacos antidepresivos activos sobre el sistema serotoninérgico en pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo que responden menos a estos fármacos. El tramadol ha resultado eficaz para reducir los síntomas característicos del trastorno obsesivo-compulsivo mediante un mecanismo no conocido, pero la activación de las neuronas serotoninérgicas provocada por el tramadol podría inhibir la liberación de glutamato, que es un neurotransmisor excitatorio, a nivel cortical (Pittenger et al., 2005).

Eyacuación precoz

La eyacuación precoz es una disfunción sexual común entre la población masculina: afecta al 20-30% de los hombres, con repercusiones importantes sobre la calidad de vida (Bar-Or et al., 2012).

El tramadol se utiliza de manera off-label (indicación no autorizada) para el tratamiento de la eyacuación precoz. Para verificar el potencial rol farmacológico del tramadol en este ámbito, se han realizado algunos ensayos clínicos aleatorizados.

Para evaluar la eficacia del tramadol, se utilizó como parámetro el tiempo de latencia de eyacuación intra-vaginal (IELT), que resultó ser mayor después del tratamiento con tramadol, en comparación con placebo, pero también con paroxetina, sildenafil, gel de lidocaína y terapia conductual. Sin embargo, se observó un alto grado de variabilidad entre los resultados de los estudios y diversos efectos secundarios asociados al tramadol, tales como disfunción eréctil, estreñimiento, náuseas, cefalea, somnolencia, sequedad bucal, prurito y vómitos (Martyn-st. James et al., 2015).

En un estudio que reclutó a pacientes con eyacuación precoz, caracterizada por valores de IELT <2 minutos en al menos el 80% de los episodios, el tramadol provocó un aumento significativo de este parámetro, de 1,17 +/- 0,30 minutos (antes del tratamiento) a 7,37 +/- 2,53 minutos (al final del tratamiento), en comparación con placebo (Salem et al., 2008).

Este efecto también fue observado en otro estudio clínico en el que se observó que el tramadol también mejoró el perfil de eyaculación prematura (PEP), un parámetro utilizado como referencia para evaluar el grado de la disfunción (Bar-Or et al., 2012).

Sobre la base de los resultados de los estudios clínicos (mejora del tiempo de latencia de eyaculación intravaginal, control del proceso en sí y satisfacción subjetiva), el tramadol podría considerarse una opción terapéutica alternativa a los medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina, como la dapoxetina (Kaynar et al., 2012).

Migraña

El tramadol, administrado por vía intramuscular, ha sido considerado un fármaco potencial para resolver los ataques agudos de migraña. En un estudio prospectivo aleatorizado, los pacientes (n = 17) recibieron 100 mg del fármaco por infusión durante 30 minutos o 100 mg de solución placebo. La respuesta al tratamiento, evaluada como disminución de puntos en las escalas VAS (escala visual analógica) y FPVS (escala verbal de 4 puntos), fue significativamente mayor en el grupo tratado con tramadol, el cual fue bien tolerado por los pacientes (Alemdar et al., 2007).

El tratamiento de los ataques agudos de migraña con tramadol también se comparó con el tratamiento con diclofenaco, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo, en un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego. Los pacientes, afectados por ataques de migraña aguda, fueron tratados con 100 mg de tramadol (n = 20) o 75 mg de diclofenaco (n = 20), por vía intramuscular, y la magnitud de los síntomas se registró a los 30, 60, 90 y 120 minutos mediante una escala, además de los posibles efectos adversos. Los pacientes también fueron monitoreados después de 48 horas para registrar posibles recaídas. Los dos tratamientos no mostraron diferencias significativas al final de las 48 horas en cuanto a alivio del dolor, efectos adversos y recurrencia de los ataques (Engindeniz et al., 2005).

El tramadol, como opción terapéutica para la migraña aguda, también ha demostrado ser resolutivo cuando se asocia con paracetamol en comparación con el placebo. Un estudio involucró a pacientes adultos con migraña y dolor de intensidad de moderado a severo, que fueron tratados con una dosis de tramadol/paracetamol o de placebo de 75 mg/650 mg. El tramadol, asociado con el paracetamol, condujo a una reducción del dolor y de los síntomas (fotofobia, fonofobia) asociados con la migraña (Silberstein et al., 2005).

Dolor neuropático

El tramadol ha mostrado una eficacia significativa en comparación con el placebo en el alivio del dolor neuropático, tanto en términos físicos como psicológicos. Han surgido algunos efectos adversos como náuseas, cefalea, estreñimiento y somnolencia, pero la tolerabilidad del fármaco se ha considerado generalmente buena para este tipo de indicación (Harati et al., 1998; Hollingshead et al., 2006). En un modelo de rata de dolor neuropático, inducido por ligadura parcial del nervio ciático (PLS), la sensación de alodinia causada fue fuertemente contrarrestada por la administración oral de tramadol, de manera dependiente de la dosis (Kaneko et al., 2014).

El efecto analgésico del tramadol sobre el dolor neuropático se ha atribuido a su mecanismo de acción específico, que implica una débil interacción con los receptores opioides y un potenciación del sistema monoaminérgico. Los receptores de serotonina 5HT-1A, en particular, están implicados en la acción antinociceptiva, junto con los receptores opioides. Los fármacos antagonistas de estos receptores, asociados con tramadol, representan agentes potenciales para implementar la acción del tramadol en el dolor neuropático (Berrocso et al., 2007).

Fibromialgia

El uso de tramadol para la fibromialgia no ha sido aprobado (uso off-label), pero existen evidencias científicas que respaldan su eficacia como tratamiento de segunda línea para los casos más resistentes (MacLean, Schwartz, 2015). El efecto analgésico del tramadol ha sido estudiado en modelos de rata de fibromialgia inducida por reserpina (RIM). La reserpina causó en las ratas alodinia, la cual se redujo tras la administración oral de tramadol. El efecto del tramadol fue parcialmente antagonizado por naloxona, lo que indica que es mediado por un mecanismo que involucra los receptores opioides (Kaneko et al., 2014).

Neuralgia post-herpética

Los antidepresivos se utilizan a menudo en el tratamiento de la neuralgia post-herpética, también en combinación con neurolepticos y, a veces, con opioides para incrementar la acción analgésica.

En un estudio clínico, el uso de tramadol para la neuralgia post-herpética se comparó con el antidepresivo clomipramina, asociada o no al neuroleptico levomepromazina. A los pacientes se les administraron dosis personalizadas de fármaco, hasta un máximo de 600 mg de tramadol y 100 mg de clomipramina, con o sin levomepromazina 100 mg. El alivio del dolor fue comparable en ambos grupos de tratamiento, así como la tolerabilidad. Además, el tramadol no alteró las condiciones psico-físicas de los pacientes, representando una opción terapéutica alternativa para el tratamiento de los pacientes para los cuales los antidepresivos están contraindicados (pacientes con enfermedades cardiovasculares, principalmente ≥ 65 años) (los opioides y tramadol se utilizan como fármacos de segunda o tercera línea en el tratamiento de la neuralgia post-herpética) (Gobel, Stadler, 1997; Harden et al., 2013).

Síndrome de piernas inquietas

El tramadol se utiliza en el tratamiento del síndrome de piernas inquietas; otras opciones terapéuticas incluyen carbidopa/levodopa, pramipexol, ropinirol, oxicodona, metadona y codeína (Ferini-Strambi, Marelli, 2014). Los fármacos activos sobre el sistema dopaminérgico constituyen la primera opción terapéutica.

En un estudio abierto, el tramadol administrado a una dosis de 50-150 mg/día se asoció a una mejora significativa de los síntomas en 10 pacientes de 12, a una ligera mejora en 1 paciente y a ningún cambio en un solo paciente. Ningún paciente experimentó efectos secundarios ni tolerancia (necesidad de aumentar la dosis de fármaco para obtener el mismo efecto farmacológico) (Lauerma, Markkula, 1999).

Farmacocinética

El tramadol tiene una estructura lipofílica que presenta similitudes con la de la codeína.

Químicamente, el tramadol es una mezcla racémica de dos enantiómeros, (+) tramadol (enantiómero R,R) y (-) tramadol (enantiómero S,S), dos moléculas idénticas pero no superponibles.

Cuando se administra por vía oral, el tramadol es casi completamente absorbido por el tracto gastrointestinal en 15-45 minutos, alcanza el pico de concentración plasmática en 2 horas y se distribuye rápidamente por todo el cuerpo. Su biodisponibilidad tras una sola dosis es del 70%; aproximadamente el 30% de la dosis sufre metabolismo de primer paso y no llega al torrente sanguíneo. Sin embargo, después de administraciones múltiples, la biodisponibilidad del tramadol llega al 100%.

La forma farmacéutica de tramadol de liberación controlada permite la liberación del principio activo en 12 horas, alcanzando un pico de concentración (C_{max} , concentración máxima alcanzada) después de 4,9 horas y una biodisponibilidad del 87-95%.

Las formas líquidas orales (gotas orales solución) se absorben rápidamente y el tiempo para alcanzar la concentración máxima es de aproximadamente 1 hora.

Por vía intramuscular, la biodisponibilidad del tramadol es del 100% y el pico plasmático se alcanza en 45 minutos. La duración media de la acción del tramadol es de 6 horas y el efecto analgésico aparece después de aproximadamente 10-20 minutos (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014; Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; Caraceni et al., 2007; Grond, Sablotzki, 2004; Gullo, 2003). La administración intramuscular de tramadol permite alcanzar el efecto terapéutico de forma gradual, mientras que la administración intravenosa provoca un efecto analgésico inmediato con concentraciones plasmáticas que no permanecen constantes y, por lo tanto, requieren un estrecho monitoreo. Este problema se ha resuelto con la introducción de dispositivos para la administración intravenosa continua, que garantizan niveles plasmáticos constantes de tramadol y eliminan las diferencias interindividuales en términos de farmacocinética y farmacodinamia (Gullo, 2003).

El tramadol sufre metabolismo hepático de fase I, a través de las reacciones de O- y N-demetilación, de las cuales se originan 5 compuestos: mono-O-demetil-tramadol (M1), mono-N-demetil-tramadol (M2), di-N-demetil-tramadol (M3), tri-N,O-demetil-tramadol (M4), di-N,O-demetil-tramadol (M5). El proceso de O-demetilación es realizado por los enzimas del citocromo P450 2D6, y el de N-demetilación por el citocromo 2B6 y 3A4.

Los enzimas del citocromo P450 presentan varios polimorfismos genéticos, lo que confiere variabilidad al perfil farmacocinético del tramadol. Por ejemplo, diferentes genotipos del citocromo P450 2D6 (que determinan la velocidad del proceso inducido por este enzima) influyen en la concentración de tramadol y de su metabolito O-demetilado, y por lo tanto en su eficacia analgésica (Stamer et al., 2007).

Las diferencias genéticas pueden depender de la raza; por ejemplo, en el 5-10% de la población caucásica esta actividad metabólica está ralentizada (metabolizadores lentos), lo que lleva a concentraciones plasmáticas más altas de tramadol, mientras que las concentraciones de su metabolito son más bajas (Agenzia del Farmaco - AIFA, 2013a; Zanger et al., 2004). Según algunos estudios farmacocinéticos, las concentraciones de tramadol aumentan un 20% y las de su metabolito se reducen en un 40% en los metabolizadores lentos (Food and Drug Administration - FDA, 2013).

De manera similar, los inhibidores del CYP2D6 pueden causar cambios en esta actividad (Coller et al., 2012).

Los compuestos O-demetilados (M1, M4, M5) se conjugan posteriormente con el grupo sulfato y ácido glucurónico (reacciones de fase II). Los metabolitos que se forman en mayor cantidad son M1 y sus conjugados, M5 y sus conjugados y M2; M3 y M4 y sus conjugados están presentes en menor medida. El metabolito M1 es farmacológicamente activo, con una actividad analgésica de 2 a 4 veces más potente que el tramadol mismo (Caraceni et al., 2007; Grond, Sablotzki, 2004; Lintz et al., 1981).

El 20% del tramadol se une a las proteínas plasmáticas (fracción de fármaco ligado) y tiene una alta afinidad por los tejidos ($V_d = 203 \pm 40$ L).

El tramadol es capaz de atravesar la barrera placentaria: pequeñas cantidades de fármaco y su metabolito activo (O-demetil-derivado, M1) se encuentran en la leche materna (respectivamente el 0,1-0,02%).

El 90% de la cantidad de tramadol se elimina por la orina, sin cambios (30%) o como metabolitos (60%); se han identificado 11 metabolitos de tramadol en la orina. El 10% restante se encuentra sin cambios en las heces (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a). Existen diferencias entre humanos y animales en la cantidad de metabolitos presentes en la orina: en los animales se reduce hasta el 1% porque metabolizan el fármaco más rápidamente (Lintz et al., 1981). El proceso de eliminación, al igual que los procesos metabólicos de O- y N- demetilación, es estereoselectivo (son diferentes para los dos enantiómeros del tramadol). Por esta razón, y por la interacción de los dos enantiómeros con los metabolitos activos, resulta difícil determinar un perfil farmacocinético de tramadol que sea correspondiente con su perfil farmacodinámico, y la concentración plasmática no es directamente proporcional a la concentración en el sitio de acción. La concentración sérica eficaz suele ser de 100-300 ng/mL (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2014a; Grond, Sablotzki, 2004).

La vida media del tramadol (tiempo necesario para reducir en un 50% la concentración plasmática de un fármaco) es de 6 horas, independientemente de la vía de administración; la de su metabolito activo M1 es aproximadamente igual (7,9 h).

La vida media de eliminación aumenta en caso de insuficiencia hepática o renal, y en pacientes mayores (mayores de 75 años). En estas condiciones, es necesario aumentar el intervalo de tiempo entre una dosis de tramadol y otra (Caraceni et al., 2007).

En pacientes con insuficiencia hepática grave (cirrosis) o renal (aclaramiento de creatinina <5 mL/min), la vida media puede aumentar hasta 2-3 veces (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2013a).

El tramadol también está disponible en tabletas que contienen paracetamol. No se han observado variaciones significativas en los parámetros farmacocinéticos tras la administración de la combinación tramadol + paracetamol en comparación con los principios activos administrados por separado (Agenzia Italiana del Farmaco - AIFA, 2015). El paracetamol se absorbe más rápidamente y alcanza los valores máximos de concentración plasmática en una hora, pero su vida media es más corta. La biodisponibilidad del tramadol se reduce cuando se administra con paracetamol (Food and Drug Administration - FDA, 2013).

Clasificación

Fórmula molecular

$C_{16}H_{25}N_1O_2$

Peso molecular

263.40

Código ATC

N02AX02

Bibliografía

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013, Patrol – Resumen de las Características del Producto.

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2013a, Tramadol EG - Resumen de las Características del Producto.

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2014, Prontalgin - Resumen de las Características del Producto.

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2014a, Contramal - Resumen de las Características del Producto.

Agenzia Italiana del Farmaco – AIFA, 2015, Kolibri - Resumen de las Características del Producto.

Alemdar M. et al., Clin. Ther., 2007, 29 (7), 1441.

Arcioni R. et al., Anesth. Analg., 2002, 94 (6), 1553.

Aronson J., Meyler's Side Effects of Analgesics and Anti-inflammatory Drugs, 2009, Elsevier.

Bar-Or D. et al., Eur. Urol., 2012, 61 (4), 736.

Benzon H. et al., Practical Management of Pain, 2013, Elsevier Health Sciences.

Berrocso E. et al., Psycopharmacology, 2006, 188 (1), 111.

Berrocso E. et al., Psycopharmacology, 2007, 193 (1), 97.

Bosnjak S. et al., Srp. Arh. Celok. Lek., 2007, 135 (7-8), 453.

Browne B., Linter S., Br. J. Psychiatry, 1987, 151, 210.

Caraceni A. et al., Le complicazioni neurologiche in oncologia, 2007, Springer Science & Business Media.

Coller J.K. et al., Br. J. Clin. Pharmacol., 2012, 74 (5), 835.

Daubin C. et al., Clin. Toxicol. (Phila), 2007, 45 (8), 961.

Dayer P. et al., Drugs, 1997, 53 suppl. 2, 18.

De Backer B. et al., J. Anal. Toxicol., 2010, 34 (9), 599.

De Decker K. et al., Forensic. Sci. Int., 2008, 175 (1), 79.

De Wit D., Koomen-Botman I., Ned. Tijdschr. Geneesk., 2013, 157 (9), A5610.

Dumo P.A., Kielbasa LA., Pharmacotherapy, 2006, 26 (11), 1654.

Dursteler C. et al., Eur. J. Pain, 2006, 10 (7), 629.

Engindeniz Z. et al., J. Headache Pain., 2005, 6 (3), 143.

Ferini-Strambi L, Marelli S., Expert. Opin. Pharmacother., 2014, 15 (8), 1127.

Food and Drug Administration – FDA, 2009, Ultram - Label Information.

Food and Drug Administration – FDA, 2010, Conzip - Label Information.

Food and Drug Administration – FDA, 2013, Ultracet - Label Information.

Food and Drug Administration – FDA, 2015, FDA drug safety communication.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm462991.htm>.

Food and Drug Administration – FDA, 2017, FDA drug safety communication,
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm549679.htm>

Fournier J.P. et al., JAMA Intern. Med., 2015, 175 (2), 186.

Freye E., Levy J., Eur. J. Pain., 2000, 4 (3), 307.

Gobel H., Stadler T., Drugs, 1997, 53 suppl. 2, 34.

Grond S., Sablotzki A., Clin. Pharmacokinet., 2004, 43 (13), 879.

Gullo A., Medicina perioperatoria Terapia intensiva Emergenza, 2003, Springer Science & Business Media.

Hagelberg N.M. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 2013, 69 (4), 867.

Harati Y. et al., Neurology, 1998, 50 (6), 1842.

Harden R.N. et al., Postgrad. Med., 2013, 125 (4), 191.

Hennies H.H. et al., Arzneimittelforschung, 1988, 38 (7), 877.

Hollingshead J. et al., Cochrane Database Syst. Rev., 2006, 19 (3), CD003726.

Houlihan D.J., Ann. Pharmacother., 2004, 38 (3), 411.

Ivani G., Terapia del dolore nel bambino, 2000, SEE Editrice Firenze.

Jovanovic-Cupi V. et al., Clin. Toxicol. (Phila), 2006, 44 (2), 143.

Kaneko K. et al., Neurosci. Lett., 2014, 562, 28.

Karalliedde L. et al., Adverse Drug Interactions: A Handbook for Prescribers, 2010, CRC Press.

Kaynar M. et al., Urology, 2012, 79 (1), 145.

Kovacs G., Peter L., Neuropsychopharmacol. Hung, 2010, 12 (1), 309.

Lauerma H., Markkula J., J. Clin. Psychiatry, 1999, 60 (4), 241.

Laugesen S. et al., Clin. Pharmacol. Ther., 2005, 77 (4), 312.

Lehmann K.A. et al., Anaesthesist., 1985, 34 (1), 11.

Lehmann K.A. et al., Drugs, 1997, 53 suppl. 2:25.

Lintz W. et al., Arzneimittelforschung, 1981, 31 (11), 1932.

Loughrey M.B. et al., Forensic. Sci. Int., 2003, 134 (2-3), 232.

Lynch T., Price A., American Academy of Family Physicians, 2007, American Family Physicians, disponibile online www.aafp.org.

MacLean A.J., Schwartz T.L., Expert. Rev. Neurother., 2015, 15 (5), 469.

Marcus D., Bain P., Effective migraine treatment in pregnant and lactating women: a practical guide, 2009, Springer Science & Business Media.

Makuntus T. et al., Sci. Rep., 2019, 9 (1), 12490.

Marquardt K.A et al., Ann. Pharmacother., 2005, 39 (6), 1039.

Martyn-St. James M. et al., BMC Urology, 2015, 15, 6.

Mockenhaupt M. et al., J. Invest. Dermatol., 2008, 128 (1), 35.

Naslund S., Dahlqvist R., Lakartidningen, 2003, 100 (9), 712.

Neri E. et al., Arch. Dis. Child, 2013, 98 (9), 721.

Nicola P. et al., G. Ital. Nefrol., 2011, 28 (3), 269.

Novelli G.P. et al., Terapia del dolore, 1999, SEE Editrice Firenze.

Petzke F. et al., Support Care Cancer, 2001, 9 (1), 48.

Pittenger C. et al., Psychiatry (Edgmont), 2005, 2 (11), 34.

Planas E. et al., Eur. J. Pharmacol., 2003, 482 (1-3), 223.

Proudfoot A.T., Wright N., BMJ, 1970, 3 (5722), 557.

Rogers K.J., Thornton J.A., Br. J. Pharmacol., 1969, 36 (3), 470.

Rojas-Corrales M.O. et al., Eur. J. Pharmacol., 2005, 511 (1), 21.

Rumack B.H., Am. J. Med., 1983, 75 (5A), 104.

Saarikoski T. et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 2013, 69 (6), 1293.

Sadock B.J. et al., Kaplan & Sadock's trattamento farmacologico in psichiatria: guida pratica, 2015, Edra Masson.

Salem E.A. et al., J. Sex. Med., 2008, 5 (1), 188.

Sansone R., Sansone L., Psychiatry (Edgmont), 2009, 6 (4), 17.

Scott L.J., Perry C.M., Drugs, 2000, 60 (1), 139.

Senay E.C. et al., Drug Alcohol Depend., 2003, 69 (3), 233.

Shah N.H. et al., Auton. Autacoid. Pharmacol., 2013, 33 (1-2), 1.

Silberstein S.D. et al., Headache, 2005, 45 (10), 1317.

Spiller H.A et al., J. Toxicol. Clin. Toxicol., 1997, 35 (4), 361.

Tamaskar R. et al., J. Addict. Dis., 2003, 22 (4), 5.

Tashakori A., Afshari R., Clin. Toxicol. (Phila), 2010, 48 (4), 337.

Zanger U.M. et al., Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 2004, 369 (1), 23.