



## También en este número:

Libros de interés

pág. 11

bg

## Tramadol: riesgo de hipoglucemia y de síndrome serotoninérgico

El tramadol es un analgésico opiáceo débil. Es ampliamente utilizado, probablemente porque es percibido injustificadamente como más seguro que otros opiáceos, y porque ha ocupado en gran parte el lugar del dextropropoxifeno, retirado del mercado en 2010.<sup>1</sup> En Cataluña, en noviembre pasado se dispensaron casi 173.000 envases de tramadol (casi 58.000 en monoterapia y 115.000 en combinación con paracetamol) a cargo del CatSalut.

El tramadol puede producir efectos adversos graves. En Inglaterra y Gales, en los últimos 4 años el número de muertes por tramadol se ha duplicado; el año pasado hubo por lo menos 179.<sup>2</sup>

El tramadol actúa sobre todo a través de dos mecanismos: activa los receptores opioides  $\mu$  e inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, de manera muy similar a la venlafaxina (un antidepresivo ISRNA). Se cree que este mecanismo explicaría su efecto sobre el dolor neuropático. Es metabolizado por el CYP2D6 a un metabolito activo, el O-desmetiltramadol (M1). La cantidad de M1 que se forma después de una misma dosis de tramadol varía mucho de una persona a otra, en parte a causa de polimorfismo genético. Un 10% de la población de los países del sur de Europa y hasta un 30% de árabes y africanos orientales son metabolizadores ultrarrápidos. Además, la administración concomitante de fármacos inhibidores del CYP2D6, como algunos ISRS (paroxetina, fluoxetina), estatinas, quinidina y fenotiacinas, también puede inhibir la formación de M1. Todo ello añade variabilidad interindividual en la respuesta al tramadol.

Se ha sugerido que el tramadol tiene escasa tendencia a producir **dependencia**. Sin embargo, los resultados de varios estudios indican que su potencial de abuso no es diferente del de otros opiáceos.<sup>3</sup> Un análisis de 104 notificaciones de dependencia del tramadol recibidas en el centro de farmacovigilancia de Suecia entre 1995 y 2006 (de un total de 550 notificaciones relativas a tramadol), mostró numerosos casos de síndrome de abstinencia, uso abusivo y aumento progresivo de la dosis, de los que más de la mitad fueron calificados como graves. La mitad de los pacientes fueron ingresados por abstinencia. Muchos eran jóvenes (la mitad tenía menos de 45 años) y la mayoría mujeres.

### Principales efectos adversos

El tramadol produce los efectos adversos comunes de los opiáceos: **digestivos** (son frecuentes la náusea, vómito, sequedad de boca y estreñimiento), **neuropsiquiátricos** (cefalea, somnolencia, vértigo, confusión, trastorno del humor, síndrome de abstinencia y dependencia física y psicológica), urinarios, depresión respiratoria (cuidado en neonatos y en pacientes con EPOC), y síndrome de abstinencia en los neonatos expuestos *in utero*.

También puede producir **convulsiones**, y por tanto se deben evitar en caso de epilepsia o de toma concomitante de otros fármacos que las favorezcan (antidepresivos tricíclicos, ISRS e ISRNA, antipsicóticos, bupropiona y opiáceos), hipo, to-

## Síndrome serotoninérgico y tramadol: ¡cuidado con las interacciones!

- Numerosos fármacos aumentan la transmisión serotoninérgica en diferentes grados. Los principales son los **antidepresivos ISRS**, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRNA, venlafaxina, duloxetina), la mirtazapina, los tricíclicos, el hipérico (hierba de San Juan), los antidepresivos IMAO (moclobemida), el antibiótico de uso hospitalario **linezolid**, los **antiparkinsonianos inhibidores de la MAO B** (selegilina, rasagilina), algunos **opiáceos** (tramadol, petidina), **bupropiona**, **litio** y **triptanos**. Los **complementos dietéticos a base de triptófano** (usados a veces como antidepresivos) también pueden aumentar la serotonina.
- El síndrome serotoninérgico se manifiesta por **hiperexcitabilidad neuromuscular** (mioclonías, hiperreflexia, temblor y rigidez) e **inestabilidad neurovegetativa** (hipotensión o hipertensión arterial, taquicardia, escalofríos, fiebre, sudoración, posiblemente coma), así como **trastornos mentales** (agitación, confusión) y digestivos (diarrea).
- Con frecuencia, el síndrome se produce en el contexto de una **interacción farmacológica** (combinación de dos fármacos serotoninérgicos y/o interacción farmacocinética) o en caso de sobredosis de un fármaco serotoninérgico. Sin embargo, en algunos pacientes también puede ocurrir en monoterapia a dosis terapéuticas.
- Las manifestaciones clínicas aparecen rápidamente, a menudo unas horas después de la ingesta del fármaco causante, a diferencia de lo que sucede en caso de síndrome neuroléptico maligno, que es de inicio más gradual y se acompaña de rigidez extrapiramidal. El **inicio agudo** de los síntomas obliga a buscar una explicación tóxica y considerar otras posibilidades (como abstinencia de alcohol o de otras drogas, epilepsia no convulsiva o encefalitis).
- En los pacientes que ya reciben un fármaco serotoninérgico de manera regular, hay que **evitar añadir otro** en la medida de lo posible. En general, se recomienda que estos pacientes eviten los fármacos serotoninérgicos no psicofármacos, reciban no más de un antidepresivo, estén avisados para evitar la automedicación con hipérico o con triptófano, y sobre todo no tomen nunca un antidepresivo IMAO.

xicidad hepática (sobre todo en combinación con paracetamol), hipotensión y rigidez muscular.

Un análisis de los casos de efectos adversos graves de tramadol notificados en Francia en los centros de farmacovigilancia (296) y a los laboratorios farmacéuticos (59) en el período 2010-11 reveló que, aparte de los efectos graves propios de los opiáceos, el tramadol también puede producir síndrome serotoninérgico, así como efectos poco conocidos como **hiponatremia e hipoglucemia**.<sup>4</sup>

El **síndrome serotoninérgico** es uno de los efectos graves del tramadol. El riesgo es especialmente elevado en pacientes que toman simultáneamente un antidepresivo (véase el Cuadro). Los datos procedentes de notificación espontánea revelan que en la mayoría de los casos el síndrome se produce después de iniciar o aumentar la dosis de un fármaco serotoninérgico (por ej., aumento de la dosis del tramadol en un paciente tratado simultáneamente con paroxetina). En estas ocasiones con frecuencia el tramadol había sido administrado al mismo tiempo que otros fármacos, como paroxetina, venlafaxina, fluoxetina, clomipramina, sertralina o mirtazapina. En la mayoría de los casos notificados el cuadro evolucionó favorablemente, pero se han descrito casos de desenlace mortal.<sup>5</sup>

El riesgo de **interacciones farmacológicas** con tramadol es más alto que con codeína. Las principales consecuencias son un riesgo aumentado de síndrome serotoninérgico, de hipoglucemia o de convulsiones, y un aumento del INR (y por tanto del riesgo hemorrágico) en caso de combinación con un anticoagulante oral cumarínico. Se han descrito casos de aumento del efecto anticoagulante de la warfarina, en ocasiones con hemorragia, al añadir tramadol. Se recomienda vigilar el INR, y puede ser necesario reducir la dosis. Se necesita especial precaución durante la primera

semana de tratamiento con tramadol, sobre todo en pacientes mayores de 65 años.

Se han descrito casos de **hiponatremia** en pacientes tratados con tramadol, sobre todo al inicio del tratamiento, atribuida a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).<sup>6,7</sup> En un estudio observacional reciente, el inicio del tratamiento con tramadol se asoció a un aumento del doble del riesgo de ingreso hospitalario por hiponatremia, en comparación con la codeína. Este incremento del riesgo se limitó a los primeros 30 días de uso.<sup>8</sup> No se sabe por qué mecanismo el tramadol podría causar hiponatremia (actividad sobre el receptor  $\mu$ ? inhibición de la recaptación de serotonina?).

### Riesgo de hipoglucemia

En los últimos años se han publicado algunos casos de hipoglucemia en pacientes tratados con tramadol, sobre todo en personas con diabetes, pero también sin la enfermedad,<sup>9</sup> y alguno de hipoglucemia grave en pacientes que sufrían una intoxicación por tramadol.<sup>10</sup> En 2013 se incluyó este efecto adverso en la ficha técnica.

Entre 1997 y noviembre de 2010 en la base de datos de farmacovigilancia de Francia se habían recibido 3.726 notificaciones relacionadas con tramadol y 2.349 con codeína. La hipoglucemia fue considerada como el síntoma principal en 35 notificaciones relativas a tramadol y sólo en una de las de codeína. Los pacientes que sufrieron hipoglucemia con tramadol fueron personas de edad avanzada (edad media de 70 años); generalmente la hipoglucemia apareció tras 5 días de tratamiento. Más de un tercio de los pacientes

tenía otros factores de riesgo de hipoglucemia.<sup>11</sup> En un estudio posterior sobre estas notificaciones se compararon los riesgos asociados a tramadol, dextropropoxifeno (conocido inductor de hipoglucemia) y codeína (sobre la que hasta ahora no se ha publicado ningún caso).<sup>12</sup> Sobre un total de 72 notificaciones de hipoglucemia atribuidas a dextropropoxifeno, 43 a tramadol y ninguna a codeína, en los dos primeros grupos las características de los pacientes fueron muy similares. En la mayoría de casos eran personas de edad avanzada, por lo menos con algún factor de riesgo de hipoglucemia (en un 58%, generalmente diabetes o insuficiencia renal). La hipoglucemia se produjo en un plazo medio de 4 y 5 días, respectivamente. Seis pacientes tratados con dextropropoxifeno y 2 con tramadol volvieron a presentar hipoglucemia en una ulterior reexposición al fármaco. En un estudio previo, la incidencia de notificación de hipoglucemia con la combinación tramadol + paracetamol fue similar a la de dextropropoxifeno + paracetamol.<sup>13</sup>

En un estudio reciente de casos y controles sobre más de 330.000 pacientes que habían recibido tramadol, el inicio del tratamiento con este fármaco dio lugar a una incidencia de **ingreso por hipoglucemia** en los primeros 30 días de tratamiento que fue cuatro veces más alta que con codeína (3 por 10.000 con tramadol y 0,7 por 10.000 con codeína).<sup>14</sup>

La hipoglucemia por tramadol podría tener relación con su mecanismo de acción. El tramadol inhibe la gluconeogénesis hepática y potencia la utilización periférica de la glucosa no mediada por insulina.<sup>15</sup> La estimulación de los receptores  $\mu$  con tramadol en la corteza cerebral y en el hipotálamo incrementaría la señalización de la insulina y aumentaría la sensibilidad hepática a la insulina. En ambos casos estos efectos son bloqueados por naloxona. De todas formas, se desconoce por qué no se ha observado hipoglucemia con morfina y con otros agonistas opiáceos.<sup>16</sup> Por otra parte, la vía de la serotonina tiene efectos complejos sobre la regulación periférica de la glucosa; estudios en animales sugieren que la serotonina induce hipoglucemia en ratones y en ratas diabéticas.<sup>17,18</sup>

## Conclusión

El tramadol es un opiáceo débil con un efecto analgésico que no pasa de moderado. Es percibido como escasamente adictivo, pero desde su comercialización se acumulan los datos sobre riesgo de dependencia y síndrome de abstinencia. Puede producir efectos tóxicos peligrosos, sobre todo cuando se incrementa la dosis. Comparte todos los riesgos de los otros analgésicos opiáceos, pero produce síndrome serotoninérgico con mayor frecuencia, sobre todo a causa de interacciones con otros fármacos. Además, puede causar hipoglucemia e hiponatremia, efectos que no comparte con los otros analgésicos opiáceos. En Cataluña su consumo es elevado, a pesar de que no tiene ventajas sobre otros analgésicos opiáceos. Las novedades sobre sus efectos adversos obligan a realizar un uso más prudente, o simplemente a evitar su prescripción. Es difícil imaginar a un enfermo que pueda necesitar tramadol por encima de otras alternativas.

## Bibliografía

1. Suspensión de comercialización de dextropropoxifeno. Ref 2010/07. 21 de julio de 2010.
2. Winstock A, Bell J, Borschmann R. BMJ 2014;347:f5599.
3. Rev Prescrire 2011;31(327):23-24.
4. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL; Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Therapie 2013; 68:77-84.
5. Rev Prescrire 2008;28(301):829.
6. Le Berre JP, Desramé J, Lecoules S, Coutant G, Béchade D, Algayres JP. Rev Med Interne 2007;28:888-89.
7. Lota AS, Dubrey SW, Wills P. QJM 2012;105:397-98.
8. Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Am J Med 2014; 22 noviembre.
9. Taugourdeau S, Chiche L, Rouby F, et al. Rev Med Interne 2011; 32:703-05.
10. Mugunthan N, Davoren P. Endocr Pract 2012;18:e151-52.
11. Rev Prescrire 2011;31(337):831.
12. Bourne C, Gouraud A, Daveluy A, et al, French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Br J Clin Pharmacol 2013; 75:1063-67.
13. Tavassoli N, Lapeyre-Mestre M, Sommet A, Montastruc JL. Br J Clin Pharmacol 2009;68:422-26.
14. Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. JAMA Intern Med 2014; 8 diciembre.
15. Abadie D. BIP31.fr 2012;19:48.
16. Nelson LS, Juurlink DN. JAMA Intern Med 2014; 8 diciembre.
17. Biagetti B, Corcoy R. World J Clin Cases 2013;1:169-71.
18. Brvar M, Koželj G, Mašič LP. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:261-62.

bg

## Libros de interés

Últimamente se han publicado traducciones al castellano de dos libros de gran interés sobre la industria farmacéutica en el mundo: *Mala farma*, de Ben Goldacre<sup>1</sup> y *Medicamentos que matan y crimen organizado*, de Peter Gøtzsche.<sup>2</sup> También

son recientes los libros *Hablando claro* de Joanna Moncrieff<sup>3</sup> y *¿Somos todos enfermos mentales?* de Frances Allen,<sup>4</sup> sobre la mercantilización de la salud mental.

El libro de Gøtzsche describe las prácticas de la industria para modificar o maquillar los resultados de los ensayos clínicos, falsear resultados en las publicaciones en revistas médicas, comprar estas mismas revistas, engañar a los reguladores, y corromper a políticos, gestores, funcionarios del estado, profesores universitarios, médicos y al conjunto de los sistemas de salud. El resultado: un incremento de las ventas basado en “colocar” medicamentos a gente que no los necesita. Estos medicamentos innecesarios producen anualmente millones de muertos por efectos indeseados en todo el mundo.

Peter Gøtzsche es médico, farmacólogo clínico y profesor de Diseño y Análisis de la Investigación Clínica en la Universidad de Copenhague, y director de la *Nordic Cochrane Collaboration*. Ha publicado más de 70 artículos en las cinco principales revistas médicas mundiales. Es autor de varios libros, hasta ahora el más conocido fue sobre los peligros sanitarios del cribado del cáncer de mama con mamografía.

El libro de Gøtzsche llama la atención por la precisión de lo que dice, y porque lo que se explica está rigurosamente documentado. Leyendo este libro se ve cómo se han manipulado los resultados de los ensayos clínicos y otros estudios con, por ejemplo, antidepressivos, antipsicóticos, antiinflamatorios, estatinas, el tratamiento de la hipertensión arterial, y el uso de insulina en la diabetes de tipo 2.

---

### Bibliografía

1. Goldacre B. Mala farma: cómo las empresas farmacéuticas engañan a los médicos y perjudican a los pacientes. Barcelona: Paidós Ibérica; 2013. ISBN 9788449328435.
  2. Gøtzsche PC. Medicamentos que matan y crimen organizado. Barcelona: Los libros del lince; 2014. ISBN 978-8415070450.
  3. Moncrief J. Hablando claro (psicopatología y psicoterapia de la psicosis). Barcelona: Herder; 2014. ISBN 978-8425432385.
  4. Frances A, Paredes J. ¿Somos todos enfermos mentales?: Manifiesto contra los abusos de la psiquiatría. Barcelona: Ariel; 2014. ISBN 978-8434414761.
- 

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Fundació Institut Català  
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es). La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS  
para la Investigación y la Formación  
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.