



REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS
MÉDICOS
CECMED
COMUNICACIÓN DE RIESGO No. 01/2022

ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE TRAMADOL

El tramadol es un opioide débil, con un consumo elevado desde el momento de su puesta en el mercado. La aparición de combinaciones de tramadol con paracetamol y dexketoprofeno, supuestamente a dosis bajas, ha hecho que se tenga una falsa sensación de seguridad y no haya conciencia de los riesgos del consumo crónico de este medicamento. En los últimos años han aparecido problemas relacionados con la seguridad, mal uso y comercio ilícito que de este fármaco se está haciendo a nivel mundial.¹

Este medicamento produce los efectos adversos comunes de los opiáceos: digestivos (náuseas, vómitos, sequedad de boca y estreñimiento), neuropsiquiátricos (cefalea, somnolencia, vértigo, confusión, trastorno del humor, síndrome de abstinencia y dependencia física y psicológica), urinarios, depresión respiratoria y síndrome de abstinencia en los neonatos expuestos intraútero. 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, Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (ISRNA), antipsicóticos, bupropión y opiáceos), hipo, toxicidad hepática (sobre todo en combinación con paracetamol), hipotensión y rigidez muscular.

Aparte de los efectos adversos de grupo, en los últimos años a nivel internacional se han descrito problemas de seguridad específicos de tramadol como: hiponatremia, hipoglucemia y síndrome serotoninérgico.

- **Síndrome serotoninérgico y convulsiones.**² Es uno de los efectos adversos más graves del tramadol. La frecuencia de aparición es baja, aunque puede verse aumentada en pacientes con comorbilidades, uso de dosis supraterapéuticas y el consumo simultáneo de antidepresivos (ISRS, ISRNA, mirtazapina, tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO)), linezolid, antiparkinsonianos inhibidores de la MAO B, bupropión, litio, triptanes y drogas de abuso (cocaína, MDMA (Éxtasis; 3,4-metilendioximetanfetamina), LSD (dietilamida de ácido lisérgico)). Las convulsiones asociadas a tramadol son más comunes en pacientes con epilepsia, ictus,

¹ Francisco Tejada Cifuentes, Gregorio Romero Candel. Tramadol: actualización en eficacia y seguridad. SESCAM: Servicio de Salud Castilla-La Mancha. Hoja de Evaluación de Medicamentos Castilla-La Mancha. Año 2022. Vol. XXIII, N.º 1.

² Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. The American Journal of Medicine. Volume 131, Issue 11, November 2018, Pages 1382.e1-1382.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.04.025>.

enfermedad renal, traumatismo craneal y especialmente en pacientes con historial de abuso y sobredosis de este medicamento.

- **Hipoglucemia.** Desde el 2013 se encuentra incluido en la ficha técnica de tramadol el riesgo de hipoglucemia. Esta podría tener relación con su mecanismo de acción. Este medicamento inhibe la gluconeogénesis hepática y potencia la utilización periférica de la glucosa no mediada por insulina. La estimulación de los receptores μ con este fármaco en la corteza cerebral y en el hipotálamo incrementaría la señalización de la insulina y aumentaría la sensibilidad hepática a la insulina.^{3,4}
- **Hiponatremia.** 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 la hormona antidiurética (SIADH). Se ha planteado la hipótesis de que el riesgo de hiponatremia aumenta por activación de los receptores μ o por inhibición de la recaptación de serotonina-noradrenalina. La codeína también está asociada con la aparición de hiponatremia.^{5,6,7}
- **Hiperacusia.** En 2020, el centro de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), notificó 20 casos de hiperacusia asociada al consumo de tramadol. Los pacientes tenían entre 17 y 62 años y el 75 % eran mujeres. El tiempo de aparición de los síntomas fue de 15 minutos a unas pocas horas desde la toma del fármaco. La oxicodona es otro opioide asociado con la aparición de hiperacusia.⁸
- **Uso conjunto con gabapentinoides.** Tramadol a dosis terapéuticas no presenta riesgo de depresión respiratoria, pero a dosis supraterapéuticas y en casos de sobredosis este riesgo puede aumentar. Gabapentina y pregabalina se utilizan ampliamente para tratar el dolor crónico y su uso puede potenciar el efecto sedante y depresor del Sistema Nervioso Central (SNC) producido por los opioides. En estos estudios^{9,10,11} se concluye que estos dos fármacos producen un aumento de riesgo de muerte en pacientes que toman opioides a cualquier dosis, aunque este riesgo es más alto a dosis elevadas. Estos datos serían mucho más preocupantes si se añaden los casos de toma de gabapentinoides y opioides de forma recreativa.
- **Mortalidad:** En pacientes mayores de 50 años con artrosis, la prescripción inicial de tramadol está asociada con una mayor mortalidad después de un año de seguimiento comparado con la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). En los últimos años en Estados Unidos

³ Fournier JP, Azoulay L, Yin H, Montastruc JL, Suissa S. Tramadol Use and the Risk of Hospitalization for Hypoglycemia in Patients With Noncancer Pain. *JAMA Intern Med*. 2015 Feb;175(2):186-93. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6512.

⁴ Juba KM, van Manen RP, Fellows SE. A Review of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System for Tramadol-Related Hypoglycemia. *Ann Pharmacother*. 2020 Mar;54(3):247-253. doi: 10.1177/1060028019885643

⁵ Falhammar H, Calissendor J, Skov J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Tramadol and codeine-induced severe hyponatremia: A Swedish population-based case-control study. *European Journal of Internal Medicine* 69 (2019) 20–24. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.006>.

⁶ Fournier JP, Yin H, Nessim SJ, Montastruc JL, Azoulay L. Tramadol for Noncancer Pain and the Risk .of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine* (2015) 128, 418-425. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.046>.

⁷ Canecaude C, Rousseau V, Chebane L, Lafaurie M, Durrieu G, Montastruc JL. Can tramadol really induce hyponatraemia? A pharmacovigilance study. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:683–686. DOI: 10.1111/bcp.14401.

⁸ Tramadol: hyperacusies. *Rev Prescrire* 2021 ; 41 (453) : 513.

⁹Gomes T, Juurlink DN, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, van den Brink W. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid related death: A population-based nested case-control study. *PLOS Medicine* | <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002396>. October 3, 2017.

¹⁰ Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM et al. Pregabalin and the risk for opioid-related death: a nested case-control study. *Ann Intern Med*. 2018 Nov 20;169(10):732-734.

¹¹ Abrahamsson T, Berge J, Öjehagen A, Håkansson A. Benzodiazepine, z-drug and pregabalin prescriptions and mortality among patients in opioid maintenance treatment-A nation-wide register-based open cohort study. *Drug Alcohol Depend*. 2017 May 1;174:58-64.

el tramadol siempre aparece entre los 10 fármacos más comúnmente implicados en muertes (suicidios) por sobredosificación.^{12,13}

- **Dependencia y uso ilícito:**^{14,15,16} Además de los síntomas típicos de abstinencia de opioides, la abstinencia a tramadol puede incluir alucinaciones, paranoia, ansiedad, confusión y experiencias sensoriales desagradables. En Francia (Agencia Vigilancia de Adicciones) se ha detectado un consumo extendido de tramadol-paracetamol que no busca un efecto psicoactivo contra el dolor, sino que busca una acción estimulante, euforizante, ansiolítica o sedativa.

Tras la prohibición de los jarabes con codeína, el uso de tramadol ha aumentado en zonas en guerra de África y el sudeste asiático. En zonas de África su uso se ha descontrolado debido a la utilización para disminuir la fatiga y las intensas jornadas laborales. Esta pandemia de tramadol es similar a la ocurrida con la oxicodona en Estados Unidos.

Debido al elevado uso y abuso de este medicamento, en el 2007 se incluyó en la lista IV de sustancias controladas en Estados Unidos. En un estudio realizado en dos de sus estados, se constató que dos años después de la inclusión en esta lista, los casos de sobredosis disminuyeron de manera considerable. Desde 2013 también se encuentra incluido en el listado de medicamentos de clase C y la lista III de la Regulación de Mal Uso de Medicamentos del 2001 en el Reino Unido.

- Recientemente se han añadido a la ficha técnica de tramadol la **apnea del sueño y la insuficiencia adrenal** como efectos adversos a tener en cuenta.¹⁷
 - Trastornos respiratorios relacionados con el sueño, incluidas apnea central del sueño (ACS) e hipoxemia relacionada con el sueño, siendo este efecto dependiente de la dosis. Se debe reducir la dosis total en pacientes que presenten ACS.
 - Insuficiencia suprarrenal reversible, que requiere monitorización y tratamiento de reposición con glucocorticoides. Los síntomas que pueden aparecer son: dolor abdominal grave, náuseas y vómitos, presión arterial baja, fatiga extrema, disminución del apetito y pérdida de peso.

En Cuba, en los últimos 5 años, se han recibido en la base de datos nacional de farmacovigilancia un total de 577 reportes de reacciones adversas a tramadol, para un 0,9 %. Según grupo de edad y sexo, las reacciones adversas predominaron en los adultos entre 19 y 59 años (365 notificaciones, 63,2 %) y en las mujeres (369 notificaciones, 63,9 %). El medicamento fue indicado mayormente para dolor por cólico nefrítico, cefalea y migraña, dolores articulares y cialgia, así como dolor por neoplasias malignas.

¹² Dart RC, Surratt HL, Cicero TJ, Parrino MW, Severtson SG, Bucher-Bartelson B et al. Trends in opioid analgesic abuse and mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2015 Jan 15;372(3):241-8. doi: 10.1056/NEJMsa1406143. PMID: 25587948.

¹³ Hedegaard H, Bastian BA, Trinidad JP, Spencer M, Warner M. Drugs Most Frequently Involved in Drug Overdose Deaths: United States, 2011-2016. *Natl Vital Stat Rep*. 2018 Dec;67(9):1-14.

¹⁴ Spiller HA, Scaglione JM, Aleguas A, Foster H, Durback-Morris L, Scharman EJ, Baker SD. Effect of scheduling tramadol as a controlled substance on poison center exposures to tramadol. *Ann Pharmacother*. 2010 Jun;44(6):1016-21. doi: 10.1345/aph.1P064. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20407028.

¹⁵ Chen TC, Chen LC, Knaggs RD. A 15-year overview of increasing tramadol utilisation and associated mortality and the impact of tramadol classification in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 May;27(5):487-494. doi: 10.1002/pds.4320. Epub 2017 Sep 24. PMID: 28944519.

¹⁶ Advisory Council on the Misuse of Drugs. Advisory council on the misuse of drugs consideration of tramadol. February 2013; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/144116/advice-tramadol.pdf (acceso diciembre 2021).

¹⁷ Ficha Técnica autorizada de Adolonta®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/61784/FT_61784.pdf [Consultada diciembre 2021].

Predominaron los siguientes sistemas de órganos: digestivo (192 reportes, 33,2 %) seguido del sistema nervioso central (143 reportes, 24,8 %), sistema cardiovascular (97 reportes, 16,8 %), la piel (52 reportes, 9,0 %) y los síntomas generales (41 reportes, 7,1 %). Los tipos de reacciones adversas más notificados fueron vómitos, mareos, náuseas, cefalea y taquicardia. Según intensidad e imputabilidad se reportaron en su mayoría reacciones moderadas (449 reportes, 77,8 %) y probables (397 reportes, 68,8 %). Según frecuencia, aquellas consideradas de baja frecuencia (ocasional, rara y no descrita) con 462 reportes (80,1 %), predominaron sobre las frecuentes.

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia solo ha detectado, entre el 2017 y el 2021, cuatro casos de convulsiones, otros trastornos del sueño (somnolencia) así como síncope y estado confusional. Por estas razones debe mantenerse el seguimiento y la vigilancia de estos riesgos. Además, teniendo en cuenta que este medicamento está sujeto a prescripción controlada, se alerta a los profesionales sanitarios sobre la posible ocurrencia de estas reacciones adversas.

EL CECMED SOLICITA QUE ANTE LA DETECCIÓN DE ESTE TIPO DE EVENTOS ADVERSOS SE NOTIFIQUE AL CORREO: vigilancia@cecmecmed.cu

La Habana, Cuba. 6 de junio de 2022

