

Tramadol

E. CATALÀ PUIGBÓ, A. ÁLVAREZ

RESUMEN

El tramadol es un analgésico puro, sin actividad antipirética ni antiinflamatoria, considerándose un débil agonista opioide y un potente activador de la transmisión monoaminérgica, al inhibir la recaptación de monoaminas, serotonina y sobre todo noradrenalina.

Posee una buena absorción oral, escasa metabolización hepática y se elimina vía renal.

Sus efectos indeseables son leves y básicamente se traducen en náuseas/vómitos o mareos.

Sus propiedades analgésicas lo hacen indicado en múltiples patologías que cursan con dolor, debiéndose titular la dosis para evitar los efectos adversos.

Puede administrarse por vía oral, endovenosa, rectal, subcutánea e intramuscular, aunque las 3 primeras serán las más recomendadas. Se encuentra disponible en comprimidos y gotas de liberación normal (cada 6 h), o en comprimidos de liberación sostenida a administrar cada 12 o 24 h.

Presenta una muy baja o prácticamente nula capacidad de crear dependencia.

Palabras clave: Analgésico. Tramadol.

SUMMARY

Tramadol is a pure analgesic, without any antipyretic or anti-inflammatory activity, considered as a weak opioid agonist and a potent activator of monoaminergic transmission by inhibiting the re-uptake of monoamines, serotonin and, above all, norepinephrine.

It has good oral absorption, slight hepatic biotransformation and is eliminated by renal route.

Its undesired effects are mild and basically manifest themselves as nausea/vomiting or dizziness.

Its analgesic properties make it indicated in multiple disorders that develop with pain, but the dose must be carefully controlled to prevent any adverse effects.

It may be administered by oral, intravenous, rectal, subcutaneous or intramuscular route, although the first 3 are the most recommended. It is available as normal release tablets and drops (every 6 hours), or as sustained release tablets for administration every 12 or 24 hours.

It has a very low or practically null capacity of leading to addiction.

Key words: Analgesic. Tramadol.

Dirección para correspondencia:

MECANISMO DE ACCIÓN

El tramadol es un analgésico sintético puro de acción central, sin actividad antipirética ni antiinflamatoria, con propiedades similares a los agonistas opioides y que inhibe también la actividad monoaminérgica espinal del dolor.

Es un analgésico que presenta un doble mecanismo de acción bien diferenciado actualmente: por un lado, posee efectos agonistas en los receptores mu con una afinidad moderada (unas 10 veces menor que la de la codeína y unas 6.000 veces inferior a la de la morfina). En los receptores kappa y delta su afinidad es más débil todavía.

Al igual que la morfina, deprime las respuestas sensoriales y motoras del sistema nociceptivo espinal por una acción espinal y otra supraespinal¹. Por su baja afinidad no desplaza a otros analgésicos centrales de los receptores.

No obstante, a pesar de esta baja afinidad, la potencia antiálgica en términos farmacológicos es sólo de 5 a 10 veces menor que la de la morfina. Esto es debido a su segundo mecanismo de acción no opioide y que proviene de la inhibición de la recaptación de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) y de la noradrenalina². Así pues, el tramadol posee un componente de acción antinociceptiva no opioide, al inhibir la recaptación de las monoaminas noradrenalina y serotonina, induciendo la liberación de esta última³.

Es, por tanto, un analgésico central "atípico" con características específicas y diferenciales.

El doble mecanismo de acción de tramadol se fundamenta en que tramadol es una mezcla racémica de dos enantiómeros farmacológicamente activos (enantiómeros d y l). El d-enantiómero tiene acción sobre los receptores opioides mu y es un potente inhibidor de la recaptación de la serotonina, mientras que el l-enantiómero es más eficaz en la inhibición de la recaptación de la noradrenalina.

A diferencia de otros analgésicos, la vía oral es sólo ligeramente inferior a la parenteral, consecuencia de su elevada biodisponibilidad.

Presenta una rápida instauración analgésica, tanto por vía oral como parenteral, con buena eficacia dosis dependiente⁴.

La naloxona inhibe parcialmente la acción analgésica del tramadol, lo que confirma que parte de su acción no es mediada por receptores opioides.

También, en comparación con otros opioides, deprime escasamente la actividad respiratoria basal, posee buena actividad antitusígena, provoca menos estreñimiento y sedación; a dosis normales no altera la función cardiovascular y a altas dosis puede aumentar ligeramente la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En la administración crónica puede producir tolerancia, pero inferior a la morfina⁵.

Aparte de la analgesia puede producir síntomas como vértigos, somnolencia, náuseas, estreñimiento, sudoración y prurito; efectos similares a otros opioides.

Al contrario que la morfina, el tramadol no libera histamina.

FARMACOCINÉTICA

Debido a su perfil farmacocinético, la relación entre la concentración sérica y efecto analgésico depende de la dosis⁶.

Absorción

Tiene una absorción rápida y casi completa, entre el 86-100%, con una biodisponibilidad absoluta por vía oral del 68-75%. Alcanza la concentración plasmática máxima a las 2 h. Se une en un 20% a las proteínas plasmáticas y esta unión es independiente de la concentración.

Atraviesa la barrera fetoplacentaria y el 0,1% de la dosis administrada aparece en la leche materna.

La formulación en comprimidos de liberación sostenida en toma única diaria, en sus diferentes dosis, se caracteriza por una cinética lineal que evita picos y fluctuaciones en los niveles séricos de tramadol. Además a sus diferentes dosis, dicha presentación mantiene la proporcionalidad lineal entre las dosis administradas y los niveles séricos de tramadol en progresión lineal, todo ello gracias a su formulación galénica que presenta una matriz lipofílica, que se disuelve de forma gradual, liberando los gránulos de tramadol por difusión lenta y controlada⁴¹.

Metabolismo

La metabolización del tramadol tiene lugar en un 80%, mediante O-desmetilación y N-desmetilación. Únicamente el O-desmetiltramadol es activo, pero es de 2 a 4 veces más potente que la sustancia original, y además posee mayor afinidad por el receptor opioide.

Por vía oral sufre un 20% de metabolización hepática, excretándose el resto sin metabolizar.

Se excreta en un 90% por vía renal; el 60% de la dosis excretada en forma de metabolitos y el 40% como fármaco sin metabolizar⁴.

Eliminación

Tramadol y sus metabolitos se eliminan casi completamente por vía renal.

En pacientes con alteraciones de la función renal o hepática, se produce retraso de la semivida de eliminación y descenso del aclaramiento total, lo que da lugar a una acumulación del fármaco, si no se alarga el intervalo de administración.

La función renal deteriorada da lugar a disminución del índice y del grado de excreción del tramadol y de su metabolito activo, M1. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) se recomienda ajustar las dosis⁷.

En todos los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, se recomienda que el intervalo de la dosificación del tramadol esté aumentado a 12 h, con un máximo diario de 200 mg.

En pacientes con cirrosis hepática el metabolismo se reduce, por lo que también se recomienda ajustar las dosis. La dosis recomendada para los pacientes con cirrosis es de 50 mg cada 12 h.

En los pacientes entre 65 y 75 años, las concentraciones de tramadol en plasma y los períodos de eliminación son similares a los pacientes sanos menores de 65 años.

En mayores de 75 años, se elevan ligeramente las concentraciones máximas y el período de eliminación se prolonga, por lo que se recomienda ajustar las dosis en estos pacientes. Para estos pacientes, se recomienda una dosis máxima de 300 mg/día.

La biodisponibilidad absoluta del tramadol es aproximadamente del 73% en hombres y del 79% en mujeres. Después de una sola dosis oral, en relación con el peso corporal, las mujeres tienen una concentración máxima del 12% más alta que los hombres⁵.

Interacciones farmacológicas

Se ha descrito interacción al administrarlo con carbamacepina, ya que causa un aumento significativo del metabolismo del tramadol. Los pacientes que reciben de forma crónica carbamacepina pueden

requerir hasta 2 veces la dosis recomendada de tramadol⁸.

Su uso concomitante con fluoxetina, paroxetina y amitriptilina podría dar lugar a una cierta inhibición del tramadol⁹.

Está contraindicado el uso simultáneo de tramadol con fármacos IMAO, y debe tenerse cuidado si se emplean dosis altas de antidepresivos tricíclicos.

El uso del tramadol junto con amiodarona puede inhibir el metabolismo del tramadol, reduciendo su efecto analgésico y aumentando los efectos secundarios, al aumentar las concentraciones plasmáticas del tramadol y disminuir las de su metabolito activo.

EFICACIA CLÍNICA

El tramadol, como opioide débil de segundo escalón, es ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor crónico, para el dolor postoperatorio y el dolor agudo en general, dada su facilidad de dosificación y su disponibilidad para la administración parenteral y por otras vías como la oral o rectal⁹.

Es utilizado entre los profesionales de las clínicas del dolor y en otras especialidades médicas, tales como reumatología, rehabilitación, traumatología, etc., llegando también a los centros de atención primaria, donde ha desbancado a fármacos ya clásicos como la codeína o la dihidrocodeína.

Tramadol en el dolor postoperatorio de cirugía ambulatoria

La cirugía mayor ambulatoria es un modelo de asistencia sanitaria donde se realizan intervenciones quirúrgicas bajo anestesia local, locorregional o general, sin que el paciente tenga que ingresar en el hospital.

Esto obliga a una rápida recuperación del paciente y una óptima analgesia postoperatoria, para que pueda ser dado de alta con seguridad.

Uno de los requisitos para ser admitido en un programa de cirugía mayor ambulatoria es que el dolor postoperatorio del paciente sea fácilmente controlable en su casa, preferiblemente con analgésicos por vía oral.

Para estas situaciones es necesario elegir un fármaco con un perfil farmacológico adecuado y establecer su correcta pauta, basándose en la intensidad del

dolor, tipo de intervención quirúrgica (duración y complejidad), antecedentes patológicos del paciente, entre otros aspectos importantes.

En general, se admite que el tratamiento del dolor agudo postoperatorio intenso son los fármacos opioides.

El tramadol es un buen fármaco para ser administrado por vía oral. La absorción digestiva es superior al 95%, alcanzando una biodisponibilidad total del 75% tras una dosis única⁴.

El efecto analgésico se inicia a los 20 o 30 min de administrada la dosis, con un pico máximo a las 2 h y semivida de unas 5 h. En tratamientos con dosis repetidas pautadas correctamente la biodisponibilidad llega a ser del 100%, pudiéndose también alcanzar con la fórmula retardada.

La dosis recomendada es entre 50 a 100 mg cada 4 a 6 h. La administración de 50 mg por vía oral cada 6 h suele proporcionar una buena analgesia postoperatoria en cirugía mayor ambulatoria.

Es perfectamente compatible con paracetamol y puede ser administrado conjuntamente con AINE, formando parte de una analgesia combinada o multimodal. En breve se dispondrá del tramadol-paracetamol juntos.

En cuanto a los efectos adversos, el tramadol comparte los mismos que otros opioides, aunque con una nula capacidad para generar tolerancia o dependencia para el tratamiento a corto plazo.

La aparición de náuseas es dosis dependiente, por lo que la titulación es fundamental para evitar su aparición, además de la profilaxis con metoclopramida, que también es efectiva.

Los estudios realizados con tramadol en cirugía ambulatoria son escasos y los resultados diversos¹¹. Todos ellos apoyan su uso pero los efectos secundarios, básicamente náuseas y vómitos, limitan su utilización: los artículos revisados son con tramadol de liberación normal y a dosis entre 50-100 mg¹²⁻¹⁴.

Tramadol en el dolor postoperatorio

Para aplicar un tratamiento correcto en el dolor postoperatorio, es necesario conocer las características propias del dolor que se origina tras una determinada cirugía; estas particularidades se podrían definir atendiendo a lo siguiente:

- Localización del dolor; en la zona de agresión y tejidos adyacentes.
- Tipo de dolor; tanto visceral y peritoneal, como somático.

- Inervación implicada; estructuras nerviosas implicadas y sistema nervioso central.
- Duración del cuadro álgido, siendo de intensidad máxima en las primeras 24 h.

El perfil farmacológico del tramadol lo convierte en un fármaco idóneo en el período postoperatorio, ya sea por su condición de analgésico central portador de un mecanismo de acción doble, agonista de receptores opioides (μ , δ y κ), por su acción no opioide actuando mediante la inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina, y por su facilidad de administración (vía endovenosa).

Presenta aspectos de gran utilidad en su empleo, como son: no afecta el tono esfínter de Oddi, no induce depresión respiratoria a las dosis empleadas clínicamente, no altera los parámetros hemodinámicos, no produce liberación de histamina y tiene una baja incidencia de estreñimiento.

Es importante en el uso del tramadol que exista un dolor de moderado a intenso, como ocurre con el dolor postoperatorio, ya que siempre que se administre en casos de dolor leve pueden aparecer más efectos secundarios y pocas de sus ventajas. La vía endovenosa al inicio y la oral después serán las de elección.

A ser posible, para el tratamiento del dolor postoperatorio, se debería usar en combinación con otros fármacos, básicamente los AINE o paracetamol, consiguiéndose un aumento de la analgesia y menores efectos secundarios si con ello podemos disminuir dosis.

Las dosis deberían ser individualizadas, habría que ajustarlas a los condicionamientos del paciente y a los efectos secundarios. Las recomendadas en este período son de 100 mg/6-8 h. Así lo demuestran gran cantidad de artículos publicados en la década de los 90 y que muestran que el tramadol a las dosis descritas es un buen analgésico, con un buen perfil riesgo-beneficio en el período del postoperatorio¹⁵⁻¹⁹.

Siempre que se aprecie un exceso de efectos secundarios o intolerancia al tramadol, se debería disminuir la dosis o suspender su administración y sustituirla por fármacos que ocupen un escalón menor en la escalera analgésica.

Tramadol en el tratamiento del dolor oncológico

El dolor es un síntoma preponderante que afecta al 80% de los enfermos de cáncer.

En el estadio inicial del cáncer, el dolor puede afectar al 30% de los pacientes, mientras que en el es-

tadio medio y avanzado la afectación varía desde el 50 al 80% de los pacientes.

Dependiendo del tipo de tumor, cada uno produce más o menos dolor, y así, los tumores óseos y de páncreas producen el 80%, linfomas el 20% y la leucemia 5%. Es importante tener en cuenta que en tumores como el de pulmón, próstata, riñón y páncreas, el dolor puede ser muy intenso desde el inicio, más aún si éstos metastatizan a hueso.

El dolor somático-nociceptivo es el más frecuente de los dolores de cáncer, es bien localizado y constante. El dolor visceral es también frecuente y se produce por activación de los nociceptores viscerales por torsión, contracción, o por distensión de las vísceras huecas. Este tipo de dolor es mal localizado, sordo y difuso, siendo a veces un dolor referido alejado de la lesión que provoca el dolor.

El dolor neuropático aparece como lesión del SNC o SNP, por compresión o infiltración tumoral, o como consecuencia de la terapia antitumoral. Se describe como constante, disestésico, acompañado de parestias, o prurito y crisis de dolor lancinante.

El tramadol es casi el primer escalón de tratamiento en estos pacientes antes de iniciar la terapia con opioides más potentes. No obstante, en la gran mayoría de los casos se usa en combinación con los AINE y/o medicación coadyuvante, para aumentar la potencia analgésica, obteniendo mejores resultados que cuando se emplea como medicación única.

Los pacientes con dolor moderado o intenso por causas oncológicas, que no se alivian con analgésicos no opioides o AINE, son susceptibles de iniciar tratamiento con tramadol. Siempre es recomendable iniciarlo con tramadol de liberación rápida (cada 6 h) para titular la dosis, pero en la práctica clínica muchos facultativos lo inician con tramadol de liberación sostenida. Lo importante es iniciar dosis escaladas para evitar los efectos adversos, sobre todo las náuseas y vómitos.

Pocos estudios existen del tramadol en el dolor por cáncer, sobre todo si lo comparamos con los opioides más potentes. De los publicados se concluye que el tramadol a las dosis de hasta 400 mg/día puede ser un buen analgésico a utilizar en el segundo escalón de tratamiento de la OMS²⁰⁻²².

Tramadol en el dolor crónico de origen vertebral

El dolor crónico más frecuente hoy en día es el músculo-esquelético (dolor de espalda, dolor articular) y está a menudo relacionado con síntomas afectivos,

psicológicos y depresivos. Un tanto por ciento elevado (aproximadamente un 10%) de los pacientes que visiten a su médico de atención primaria serán remitidos a las clínicas del dolor bajo el diagnóstico de dolor crónico lumbar rebelde a los tratamientos convencionales.

La administración del tramadol estaría indicada en pacientes con dolor lumbar crónico de intensidad moderada a intensa, con una reducción significativa de la calidad de vida secundaria a su enfermedad, y cuyo dolor haya sido refractario a medidas terapéuticas englobadas en el 1^{er} escalón de la OMS, incluyendo AINE, paracetamol o terapias físicas.

Las indicaciones más habituales del tramadol son:

- Dolor lumbar osteodegenerativo.
- Dolor lumbar poslaminectomía.
- Aplastamiento vertebral.
- Síndromes reumatológicos complejos, con gran afectación vertebral.

Sus efectos secundarios más frecuentes al inicio de la terapia son náuseas y vómitos, y son fácilmente controlables si se establece una adecuada titulación de la dosis. El estreñimiento es el efecto secundario más frecuente a medio y largo plazo.

Como estudio de referencia cabe destacar el realizado por Schnitzer, et al.²³, en el cual se evalúa la eficacia y seguridad del tramadol en 380 pacientes afectados de dolor lumbar a los cuales se administró tramadol 200-400 mg frente a placebo. La eficacia analgésica fue importante en el grupo de tramadol, siendo los efectos secundarios de poca intensidad.

Tramadol en el dolor de origen reumático

El dolor es el síntoma fundamental que presenta el paciente con enfermedad reumática, y posee además unas características especiales:

- Intensidad variable. Es más intenso de noche.
- Localización variable y multifocal.
- Aparece a la movilización articular y de manera espontánea. A veces aumenta con el reposo.
- Existe rigidez articular tras el reposo prolongado, siendo característico de los reumatismos inflamatorios una rigidez matutina mayor de 1 h.
- Evolución crónica con episodios de reagudización.

En el dolor de origen reumático, que produce situaciones de dolor intenso, invalidante, es fundamental

conseguir una analgesia suficiente y aumentar la actividad del paciente. Este dolor puede tener una causa mecánica y se caracteriza porque aumenta con el movimiento articular y calma con el reposo, y existe además crepitación articular. El dolor de causa inflamatoria se presenta también en reposo, hay signos clínicos inflamatorios y suele interrumpir el sueño.

El tramadol es particularmente útil en el tratamiento del dolor en la población anciana afecta de enfermedades osteodegenerativas, porque, a diferencia de los AINE, éste no agrava la hipertensión ni la sobrecarga cardíaca, y sobre todo no es gastrolesivo, además no induce depresión respiratoria a dosis clínicas.

Este opioide del segundo escalón terapéutico tiene, además, mayores posibilidades de empleo gracias a sus diferentes presentaciones. El dolor crónico de origen osteoartrosico junto con el dolor de origen vertebral son las mejores indicaciones para el uso del tramadol como fármaco analgésico.

Teniendo en cuenta factores como intensidad del dolor, edad y patología concomitante, se iniciará con dosis de 12,5 a 25 mg oral cada 6 u 8 h, dejando dosis de rescate de la misma cantidad hasta control del dolor, aunque en la práctica clínica muchos facultativos también lo inician con tramadol de liberación sostenida y, a partir de ahí, pasan a utilizar las formulaciones retard/sostenida con dosis de rescate hasta controlar el dolor o alcanzar la dosis máxima recomendada de 400 mg al día.

Varios autores han mostrado la utilidad del tramadol como analgésico frente a placebo y también comparándolo con otros fármacos analgésicos del tipo AINE²⁴⁻²⁶. En todos ellos los efectos analgésicos del tramadol han sido iguales o superiores (especialmente cuando se comparó con placebo), pero su menor capacidad gastrolesiva lo hace aconsejable frente a los AINE en las terapias a largo plazo.

Tramadol en el tratamiento del dolor neuropático

No existen estudios suficientes que permitan asegurar un papel destacado del tramadol en el tratamiento del dolor neuropático, prefiriendo el uso previo de otros fármacos mejor tipificados, tales como los antidepresivos tricíclicos o los anticomiciales. No obstante, como fármaco coadyuvante analgésico tendría relevancia por su mecanismo sobre la inhibición de la recaptación de monoaminas, siendo, pues, el analgésico de elección en el dolor neuropático.

Así, observamos que Sindrup, et al.²⁷ encuentran que el tramadol alivió el dolor, las parestesias y la alodí-

nia en pacientes afectados de polineuropatía crónica dolorosa. El NNT para el tramadol en dolor neuropático fue de 4,3, sólo un poco más elevado que para aquellos fármacos que están especialmente indicados en este tipo de dolor (los anticomiciales).

Debemos tener precaución en su administración si el paciente se encuentra con dosis altas de un antidepresivo tricíclico (amitriptilina).

Tramadol por vía espinal (epidural e intratecal)

La administración de opioides intraespinales ha ido ganando importancia como una forma selectiva de tratar el dolor, ya que está comprobado que los analgésicos opioides administrados por esta vía, a una dosis mucho menor que la dosis necesaria para obtener el mismo efecto analgésico por vía sistémica, afectan de una forma primaria a los receptores, tanto presinápticos como postsinápticos, situados en la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula, produciendo una potente analgesia que no interfiere, ni con la sensación táctil, ni con las funciones motoras, ni con los reflejos simpáticos.

La vía epidural tiene utilidad clínica para el tratamiento del dolor agudo, sobre todo del postoperatorio, y la vía intratecal se utiliza para el tratamiento del dolor crónico.

Pocos estudios existen que evalúen en profundidad las ventajas de este fármaco en comparación con los ya conocidos y de amplia experiencia como la morfina. No obstante, de los diferentes autores que han publicado sus resultados, tanto en el dolor agudo como en el crónico²⁸⁻³³, podemos concluir que las dosis epidurales oscilarían entre 50-100 mg/día y las intratecales entre 12,5-25 mg/día. No se han descrito efectos adversos graves, pero la experiencia es escasa tanto en número de pacientes como en el tiempo de administración de este fármaco.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos del tramadol son de tipo dosis-respuesta, siendo una mezcla de efectos derivados de los opioides (náuseas, dispepsia, vómitos, cansancio, mareo) y monoaminérgicos (náuseas, cefaleas, vértigos, sudoración, boca seca).

La incidencia global de efectos secundarios del tramadol se sitúa alrededor del 15%, siendo los más frecuentes: vértigos, náuseas, vómitos, estreñimiento, cefalea, somnolencia, prurito, estimulación del siste-

ma nervioso central, astenia, boca seca, sudoración y diarrea⁹.

La dosis³⁴, la vía de administración, la velocidad de titulación⁹⁻³⁴ y la edad de los pacientes³⁵ son los factores que más van a influenciar en la aparición de los efectos secundarios. La mayoría de estos efectos, especialmente las náuseas, los vómitos, la cefalea y el vértigo, son dosis dependientes y existe una mayor incidencia de efectos adversos por vía endovenosa que por vía oral.

Especialmente en el tratamiento del dolor crónico, el iniciar el tratamiento con incrementos progresivos de dosis previene el inicio de efectos adversos, especialmente en los ancianos.

Para prevenir efectos secundarios al administrarlo vía endovenosa se aconseja administrarlo lentamente (en 1 o 2 min). También parece razonable combinar el tramadol con un antiemético para prevenir las náuseas y los vómitos. Esto también sirve si se utiliza la vía oral.

El tramadol no tiene efectos en el tracto gastrointestinal superior ni en el tono de la musculatura lisa intestinal. Tampoco tiene efectos sobre el esfínter de Oddi, por lo que se puede utilizar en procesos pancreáticos y biliares, en el dolor agudo tras cirugía abdominal alta y en dolor crónico, como pancreatitis o procesos tumorales que afecten estas vísceras⁹.

Los efectos en el sistema nervioso central que se asocian al empleo del tramadol son el mareo, el vértigo, la astenia y la cefalea. Estos efectos tienen lugar en menos del 25% de los pacientes.

La sedación es uno de los principales efectos adversos de la acción central del tramadol. Un alivio adecuado del dolor agudo postoperatorio puede producir este efecto, lo cual en muchas ocasiones no constituye un efecto indeseable.

Las convulsiones aparecen con escasa frecuencia. Este efecto está mediado por el incremento de catecolaminas en el SNC⁹. En la mayoría de casos se identificaron factores de riesgo predisponentes: epilepsia, historia previa de episodios convulsivos, traumatismos craneoencefálicos, consumo de drogas y alcohol, entre otros. No obstante, es importante tener en cuenta la medicación concomitante de los pacientes, ya que aumentan considerablemente el riesgo de estos efectos secundarios.

Como efectos hemodinámicos, la hipotensión y la hipotensión ortostática ocurren ocasionalmente tras la administración endovenosa, debido a la vasodila-

tación periférica. Esto puede limitarse mediante la inyección lenta durante varios minutos o limitando la dosis del bolo.

No se han encontrado alteraciones clínicas relevantes hemodinámicas ni respiratorias en los pacientes con dolor crónico maligno o no maligno y medicación usada por vía oral³⁶.

La retención urinaria aparece con menor frecuencia en comparación con los opioides potentes, pero puede existir. Acostumbra a desaparecer tras las primeras dosis, pero si no es así obliga a disminuir o incluso a suspender el tratamiento. No tiene los efectos deletéreos sobre la función renal como los AINE³⁷.

Los síntomas de sobredosificación son atribuibles, tanto a los efectos derivados de los opioides, como a la inhibición de la recaptación de las monoaminas.

Los derivados de los opioides son principalmente miosis, vómitos, rigidez, depresión respiratoria o apnea, coma y colapso cardiovascular. La naloxona es capaz de revertir dichos efectos, pero no los atribuibles a la inhibición de la recaptación de monoaminas³⁸.

La agitación, taquicardia, confusión e hipertensión sugieren la existencia de un síndrome serotoninérgico de carácter leve.

En casos de intoxicación aguda la dosis letal es de 300 a 350 mg/kg por vía oral y en casos de administración endovenosa ésta es de 50 a 100 mg/kg. En la toxicidad subaguda y crónica los signos clínicos son, principalmente, alteraciones del comportamiento y convulsiones. Éstas se producen con dosis a partir de 25 mg/kg.

Si se prescriben las dosis analgésicas recomendadas de tramadol, tanto en dolor agudo como crónico, no debe existir riesgo de toxicidad.

La gran mayoría de los efectos adversos que aparecen tras las primeras administraciones del fármaco pueden resolverse en la gran mayoría de los casos haciendo una escala terapéutica lenta.

El estreñimiento debe tratarse de la forma más fisiológica posible, así se recomendará dieta rica en fibra, líquidos, deambulación o laxantes del tipo senósidos; al igual que las náuseas y/o vómitos, que se paliarán si pautamos conjuntamente con el analgésico un antiemético.

Debemos recordar que la medicación se debe retirar lentamente, a no ser que debamos hacerlo por la aparición de un efecto adverso grave. La retirada irá en función de la dosis que tomaba previamente el paciente.

Con dosis inferiores a 200 mg/día podemos realizarlo en 1 semana o 10 días.

El resto lo haremos más lentamente.

PRESENTACIONES DISPONIBLES Y DOSIS RECOMENDADAS

Se dispone actualmente de diferentes formas de presentación del tramadol con el fin de poder adecuar mejor el tratamiento analgésico.

La primera en aparecer fue la forma de liberación normal de la cual disponemos:

Cápsulas de 50 mg/6 h.

Suspensión: 1 gota gorda – 1 administración equivalente a 12,5 mg.

Posteriormente aparecieron las dispensaciones de liberación retardada, prolongando su acción hasta 12 h. Se dispone de las siguientes presentaciones:

Comprimidos de 50, 100, 150, 200 mg.

Y, por último, se comercializó, hará unos 3 años los comprimidos de liberación sostenida (liberación controlada y prolongada) de los cuales disponemos:

Comprimidos de 75 mg a administrar cada 12 h y comprimidos de 150, 200, 300 y 400 mg a administrar cada 24 h.

DOSIFICACIONES

Las dosis analgésicas recomendadas oscilarán de 100 a 400 mg/día.

Se recomienda iniciar su uso con dosis escalonadas y cada 6 u 8 h en personas ancianas, para evitar un mayor número de efectos secundarios y para que el paciente se vaya acostumbrando a ellos. Es importante informar al paciente de que estas pequeñas dosis de inicio posiblemente no vayan a ser analgésicas pero servirán para disminuir los efectos secundarios y así poder aumentar el número de pacientes que se benefician del tramadol. Por tanto, la suspensión de 12,5 mg en cada gota grande puede ser un buen inicio, para pasar a las cápsulas de liberación normal y, posteriormente, cuando sepamos la dosis analgésica necesaria, optaremos por los comprimidos de liberación cada 12 o 24 h.

La ventaja que aportan estas dosificaciones van a ser prácticamente la comodidad que esto represen-

ta en el paciente, pudiendo incluso en ocasiones disminuir los efectos adversos^{39,40}. En relación a los comprimidos de liberación sostenida de toma única diaria, favorecen el cumplimiento mejorando el resultado terapéutico. La eficacia analgésica parece la misma en cualquiera de las formas farmacéuticas disponibles⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlsson KH, Jurna I. Effects of tramadol on motor and sensory responses of the spinal nociceptive system in the rat. *Eur J Pharmacol* 1987;139:1-10.
2. Bamigbade TA, Davidson C, Lagford RM, et al. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, O-desmethyltramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth* 1997;79:352-256.
3. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, et al. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:7-12.
4. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs* 1997;53(Suppl 2):18-24.
5. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCL. *Am J Med* 1996;101(1A):47-53.
6. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. Preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. *Drugs* 1993;46:313-40.
7. Izzedine H, Launay-Vacher V, Abbara C, et al. Pharmacokinetics of tramadol in a hemodialysis patient. *Nephron* 2002;92:755-6.
8. Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs* 1994;47(Suppl 1):8-18.
9. Shipton EA. Tramadol-present and future. *Anaesth Intensive Care* 2000;28:367-74.
10. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4(Suppl A):15-21.
11. Rawal N, Allvin R, Amilon A, et al. Postoperative analgesia at home after ambulatory hand surgery: a controlled comparison of tramadol, metamizol, and paracetamol. *Anesth Analg* 2001;92:347-51.
12. Pendeville P, Montigny S, Dort JP, et al. Double-blind randomized study of tramadol vs paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:576-82.
13. Putland A, McCluskey A. The analgesic efficacy of tramadol vs ketorolac in day-case laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia* 1999;54:382-5.
14. Coulthard P, Snowdon AT, Rood JP. The efficacy and safety of postoperative pain management with tramadol for day case surgery. *Ambulatory Surg* 1996;4:25-9.
15. Wilder-Smith CH, Hill L, Wilkins J, et al. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1999;91:639-47.
16. Coetzee JF, Van Loggerenberg H. Tramadol or morphine administered during operation: a study of immediate

- postoperative effects after abdominal hysterectomy. *Br J Anaesth* 1998;81:737-41.
17. De Witte J, Rietman GW, Vandenbroucke E. Postoperative effects of tramadol administered at wound closure. *Eur J Anaesthesiol* 1998;15:190-5.
 18. De la Torre MR, Rodríguez MJ, Pérez-Iraola P. Dolor postoperatorio: tramadol vs morfina en perfusión continua. *Rev Soc Esp Dolor* 1996;Supl III:7-14.
 19. Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A. Efficacy and safety of tramadol for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg* 1992;74:510-4.
 20. Vara FJ, Garzón N, García-Ortega E, et al. Estudio comparativo de la eficacia analgésica de dos opioides débiles (tramadol y codeína) en el tratamiento del dolor neoplásico. *Dolor* 1995;6(Suppl 5):29.
 21. Ossipova NA, Novikov GA, Barensnew VA, et al. Analgesic effect of tramadol in cancer patients with chronic pain: a comparison with prolonged actino morphine sulphate. *Current Ther Res* 1991;50:812-21.
 22. Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder J, et al. Oral tramadol μ -opioid agonist and monoamine reuptake blocks and morphine for strong cancer related pain. *Annals of Oncology* 1994;5:141-6.
 23. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatology* 2000;27:772-8.
 24. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996;52(Suppl 3):39-47.
 25. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCL in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
 26. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, et al. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release-tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID'S: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91:23-31.
 27. Sindrup SH, Anderson G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90.
 28. Delikan AE, Vijayan R. Epidural tramadol for postoperative pain relief. *Anaesthesia* 1993;48:328-31.
 29. Partal S, Cuéllar E, Hinojosa A, et al. Comparación de morfina vs tramadol vía epidural mediante infusión continua PCA en el postoperatorio de cirugía torácica. *Rev Soc Esp Dolor* 1996;Supl III:53-60.
 30. Siddik-Sayyd S, Aouad-Maroun M, Sleiman D, et al. Epidural tramadol for postoperative pain after cesarean section. *Can J Anesth* 1999;46:731-5.
 31. González JM, Robles M, Díaz D, et al. Analgesia post-oracotomía con tramadol epidural. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;Supl I:122.
 32. Muriel C. Efecto analgésico del tramadol administrado por vía epidural. *Dolor* 1991;6:184-5.
 33. Godoy AM, Rodríguez MJ, Aldaya C, et al. Tramadol espinal en dolor crónico no maligno: epidural vs intradural. *Rev Soc Esp Dolor* 1996;Supl III:49-51.
 34. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCL reduces the incidence of discontinuation due to nausea and or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:115-23.
 35. Finkel JC, Rose JB, Schmitz ML, et al. An evaluation of the efficacy and tolerability of oral tramadol hydrochloride tablets for the treatment of postsurgical pain in children. *Anesth Analg* 2003;96:78-81.
 36. Radbruch L. A risk-benefit assessment of tramadol in the management of pain. *Drug Safety* 1996;15:8-29.
 37. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000;7:63-74.
 38. Lewis K. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health-System Pharmacy* 1997;54:643-52.
 39. Adler L, McDonald C, O'Brien C, et al. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002;29:2196-9.
 40. Bodalia B, McDonald C, Smith KJ, et al. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:142-9.
 41. Samper D. Tramadol oral de liberación retardada. *Dolor* 2003;18:33-5.