

Farmacología y farmacodinamia de tramadol

A. AUMALA AGUILERA¹, M. CODERCH ARÍS² Y J.M. SOTOCA MOMBLONA³

RESUMEN

Desde que prescribimos un fármaco hasta que se obtienen los efectos deseados, este sufre una serie de procesos y modificaciones hasta que ejerce su acción.

A parte de indicar el nombre del medicamento aconsejado, hemos de especificar los horarios de las tomas, así como si su absorción se modifica con las comidas o no. Esto es lo que conocemos como farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos.

Con este artículo explicaremos la compleja, pero importante, farmacocinética de tramadol.

Palabras claves: Tramadol. Farmacocinética. Farmacodinámica.

ABSTRACT

Since we prescribe a medicament until the wished effects are obtained, this one suffers a series of processes and modifications until he exercises his action. When we prescribe a medicine we indicate the name of this one, we have to specify the schedules as well if its absorption is modified by the eaten ones or not, it is what we know like pharmacokinetics and the pharmacodynamics of the medicaments.

On this article we will explain the complex but important pharmacokinetics of the Tramadol. (DOLOR. 2013;28:162-5)

Corresponding author: Angelina Aumala Aguilera, a_aumala@hotmail.com

Key words: Tramadol. Pharmacokinetics. Pharmacodynamics.

¹Médico de Familia

Equipo de Atención Primaria Piera/SAP Anoia

Gerencia Territorial Cataluña

Central Institut Català de la Salut

²Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

Equipo de Atención Primaria Sardenyà

Barcelona

³Farmacéutico especialista en Farmacia Hospitalaria

Centro de Atención Primaria Les Corts

Servicio de Farmacia

Hospital Clínic de Barcelona

Barcelona

Dirección para correspondencia:

Angelina Aumala Aguilera

E-mail: a_aumala@hotmail.com

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE TRAMADOL

Tramadol es un analgésico opioide que actúa centralmente. Debido a su bajo riesgo de dependencia y abuso nunca fue un fármaco de uso restringido y, en comparación con otros opioides, su prescripción es sencilla. Además, se encuentra disponible en diversas formulaciones^{1,14,18}.

Es un agonista puro no selectivo en los receptores opioides μ , δ y κ , con una mayor afinidad por el receptor μ , aunque su afinidad hacia estos receptores es unas 10 veces menor que la de la codeína y hasta 60 veces menor que la de la morfina^{1,2,4,5,7,17}.

Tramadol es un fármaco bien tolerado, produce depresión respiratoria en muy pocos pacientes –solo se ha visto en casos de infusión anestésica– y tiene un bajo nivel de dependencia, lo cual, unido a su alta actividad analgésica, sugiere que es un fármaco que puede usarse para el dolor agudo, así como para el dolor crónico oncológico y no oncológico, con seguridad^{3,4,17}.

Se han identificado 11 metabolitos de tramadol, de los cuales solo el metabolito M1 (O-desmetiltramadol) tiene actividad analgésica, pues ha demostrado tener una afinidad 200 veces mayor que tramadol. Su fórmula química es $C_{16}H_{25}N_0$ (Fig. 1).

La desmetilación de tramadol para originar M1 depende del sistema enzimático del citocromo P450 CYP2D6¹⁻⁴.

Su acción analgésica se debe a un doble mecanismo de acción:

- Actividad agonista sobre los receptores opiáceos centrales μ .
- Inhibición de la recaptación neuronal de la norepinefrina y la serotonina, pues de esta manera impide la transmisión del dolor a través de la médula^{4,5,7,16}.

Tramadol es un análogo sintético de la codeína, del grupo aminociclo-hexanol, con una menor afinidad que esta hacia los receptores opiáceos. Hay muchas similitudes entre la estructura química de ambos: un grupo metilo de tramadol es sustituido por una mitad fenólica, lo cual justifica su débil afinidad por los receptores opioides^{6,8}.

Pero ¿es realmente tramadol un opioide?

Clasificar una sustancia como opioide depende de la afinidad de esta por los receptores opioides *in*

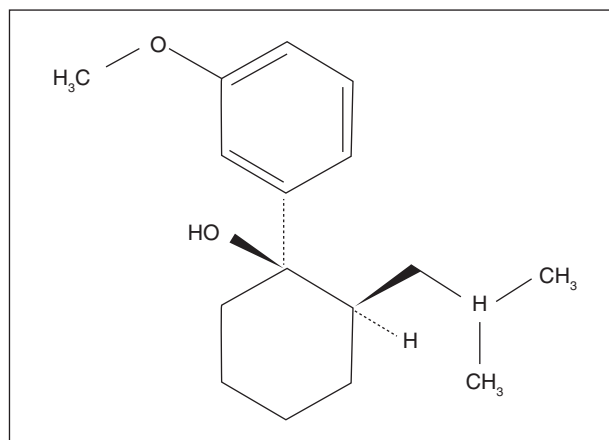


Figura 1. Tramadol. Estructura química.

vitro y la demostración de la sustancia de efectos parecidos a la morfina *in vivo*. El efecto antinociceptivo de tramadol en animales y el efecto analgésico de tramadol en humanos han sido demostrados en múltiples estudios. Ambos componentes (opioide y no opioide) son los responsables de su mecanismo analgésico: por sí mismo, tramadol tiene muy poca afinidad por los receptores opioides, en comparación con la morfina, y es por esto que muchos autores lo consideran un «opioide débil», porque es realmente la conversión a su metabolito M1 lo que actúa como analgésico^{4,5,7}.

Metabolismo

La relación entre concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados.

Tramadol puede administrarse por vía oral, rectal, intramuscular, subcutánea y endovenosa⁴.

La relación entre las concentraciones séricas y el efecto analgésico depende de la dosis, pero varía considerablemente en casos aislados^{4,5}.

Tramadol tiene un metabolismo hepático de primer paso, el efecto del primer paso después de la administración oral es de 30% como máximo.

La administración por vía oral es igual de eficaz que la aplicación por vía parenteral. Tiene una alta afinidad tisular, con volúmenes de distribución de 306 y 203L después de la administración oral y endovenosa, respectivamente, en voluntarios sanos⁴.

Más del 90% de tramadol es absorbido después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de un 70%, independientemente de la ingestión

Tabla 1. Tramadol y su eficacia en el dolor postoperatorio comparado con otros analgésicos^{4,18}

Uso	Tramadol
Postoperatorio de cirugía abdominal	Similar a morfina
Postoperatorio de histerectomía	Similar a petidina, nalbufina y morfina en dolor moderado Menos eficaz que la morfina en dolor agudo
Postoperatorio de cirugía en extremidades inferiores	Menos eficaz que la morfina
Postoperatorio de cirugía urológica	Menos efectivo que dipirone
Postoperatorio de cirugía odontológica	Significativamente más efectivo que placebo

concomitante de alimentos. La diferencia entre tramadol absorbido y el no metabolizado disponible probablemente se debe al bajo efecto del primer paso.

Tras 1,2 h de la administración oral de 100 mg en forma líquida, la concentración pico en plasma es de 309 ± 90 ng/ml. Después de 2 h de la misma dosis en forma sólida oral es de 280 ± 49 ng/ml^{4,5,7}.

Las concentraciones máximas del metabolito activo M1 se obtienen a las 3 h después de una dosis oral, aunque el fármaco nativo es detectable a los 15-45 min y alcanza su máximo a las 2 h. Su efecto analgésico máximo coincide con las máximas concentraciones en plasma del metabolito M1 y se mantiene durante unas 6 h.

Después de la administración intramuscular (IM) o intrarrectal (IR) la disponibilidad es del 100 y 78%, respectivamente.

En una segunda fase, los metabolitos son conjugados para su eliminación. El metabolito M1 tiene una afinidad hacia dicho receptor μ en una escala de 4 a 200 veces mayor que tramadol nativo.

Su efecto máximo por vía oral se logra entre las 2 y 2 h 30 min después de la toma por vía oral, con una duración de entre 3 y 6 h. La concentración sérica efectiva generalmente es de 100-300 ng/ml^{7,15}.

Tramadol tiene una elevada afinidad tisular ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ lt). El enlace a proteínas plasmáticas es de alrededor del 20%.

Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria. Se encuentran cantidades muy pequeñas de la sustancia y de su derivado O-desmetiltramadol en la leche materna (0,1 y 0,02%, respectivamente, de la dosis aplicada)^{6,12}.

En analgesia intraoperatoria, tramadol fue utilizado inicialmente como sustituto de fentanilo. No se observaron efectos respiratorios. Con dosis de 1,65 mg/kg no se produjeron cambios significativos en la frecuencia cardíaca, resistencia periférica total, presión pulmonar media o presión de enclavamiento capilar

pulmonar, índice del volumen de eyección ni en las presiones parciales de O_2 y CO_2 en sangre arterial.

Sin embargo, algunos investigadores han señalado que muchos pacientes requieren suplementos anestésicos por analgesia o anestesia inadecuadas. Muchos pacientes informaron de sueños o percibieron música durante la operación. El estado de vigilia intraoperatoria podría estar acoplado a la inhibición de la captación de monoaminas. En general, se acepta que tramadol no posee actividad sedante suficiente y no es recomendable para uso intraoperatorio. Es uno de los fármacos de elección para el manejo del dolor postoperatorio^{4,6,10,12,13,18} (Tabla 1).

Eliminación

La eliminación de tramadol se realiza principalmente por vía renal, con una excreción urinaria acumulada del 90% y de un 10% a nivel hepático.

La vida media ($t_{1/2, \beta}$) de eliminación es de unas 6 h, independientemente de la vía de administración. En pacientes con funciones hepáticas y renales deterioradas, la vida media puede prolongarse ligeramente. En pacientes mayores de 75 años se puede prolongar por un factor de aproximadamente 1,4^{6,8,10}.

En pacientes con cirrosis hepática, se han determinado vidas medias de eliminación de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) y de $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetiltramadol); en un caso extremo, 22,3 y 36 h, respectivamente. En pacientes con insuficiencia renal (eliminación de creatinina < 5 ml/min) los valores fueron de $11 \pm 3,2$ y $16,9 \pm 3$ h; en un caso extremo, de 19,5 y 43,2 h, respectivamente^{6,12-14}.

Evaluación de la relación riesgo-beneficio

Debido a la virtual ausencia de acciones secundarias graves, tramadol es una opción atractiva para el manejo del dolor crónico. Los efectos adversos observados pueden ser minimizados con tratamientos

sintomáticos adecuados. El bajo potencial de abuso o adicción son ventajas adicionales. Los receptores de 5-OH-triptamina y noradrenalina intervienen en la modificación de la nocicepción a nivel espinal y supraespinal, y la actividad de tramadol sobre las vías monoaminérgicas, en combinación con los efectos agonistas opioides, sería particularmente útil en los síndromes de dolor neuropático. Además, la amplia variedad de formulaciones disponibles facilita el tratamiento. Tramadol puede ser indicado como fármaco seguro y efectivo para la fase II de las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el manejo del dolor en el cáncer. Puede ser utilizado solo o en combinación con analgésicos no opioides para el tratamiento prolongado de afecciones no malignas^{13,15,16,18}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bamigbade TA, Davidson C, Langford RM, Stamford JA. Actions of tramadol, its enantiomers and principal metabolite, o-desmethultramadol, on serotonin (5-HT) efflux and uptake in the rat dorsal raphe nucleus. *Br J Anaesth*. 1997;79(3):352-6.
2. Budd K, Langford R. Tramadol revisited. *Br J Anaesth*. 1999;82(4):493-5.
3. Clark AJ, Lynch ME. Therapy of chronic non-malignant pain with opioids. *Can J Anaesth*. 2003;50(1):92.
4. Lehmann KA. Tramadol in acute pain. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:25-33.
5. Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential and acute and chronic pain states. *Drugs*. 1993;46(2): 313-40.
6. Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *Am J Med*. 1996;101(1A):475-535.
7. Miller S. Endogenous opioids: The body's natural pain killers. *Sport and Wellness on the Web/magazine of University of Oregon* 1997; Vol. 4 No. 1.
8. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs*. 1997;53 Suppl 2:18-24.
9. Rodríguez RF, Bravo LE, Ángel AM, Rodríguez MF, León ME. Comparación de la eficacia analgésica de codeína más paracetamol vs tramadol en el tratamiento del dolor por cáncer. *Rev Soc Esp Dolor*. 2008;15(3):154-9.
10. Matthies T, Wöhrmann T, Coogan TP, Uragg H. The experimental toxicology of tramadol: an overview. *Toxicol Lett*. 1998;95(1):63-71.
11. Benítez del Rosario MA, Pérez Suárez MC, Fernández Díaz R, Cabrejas Sánchez A. Cuidados paliativos. tratamiento del dolor oncológico crónico y el uso de opiáceos. *Aten Primaria*. 2002;29(8):513-6.
12. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.
13. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54(6):643-52.
14. Katz WA. Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 3:39-47.
15. Martínez López JA. Eficacia de los opioides menores en el control del dolor musculoesquelético. Revisión sistémica. *Sociedad Española de Reumatología*. Julio 2005.
16. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: A randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(1):59-71.
17. Oliva P, Carbonell R, Girón JA, Bueno A, Sanz JM, Urieta A. Opiáceos orales de liberación retardada: tramadol versus dihidrocodeína en dolor tumoral crónico por cáncer de próstata. *Rev Soc Esp Dolor*. 2000;7(5):285-90.
18. Radbruch L, Grond S, et al. Evaluación de los riesgos y beneficios del uso de tramadol para el manejo del dolor. *Drug Safety*. 1996;15(1):8-29.