



## RIESGO DE ABUSO DE TRAMADOL

(Marzo de 2009)

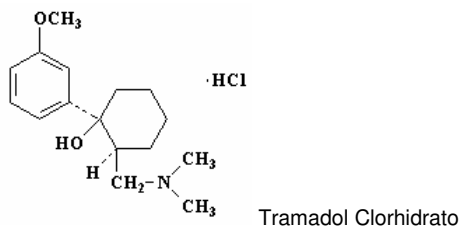
Caffaratti M.; Valdomero A; Mazzieri M.R.

### 1. Introducción

Los analgésicos opiáceos constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opiáceos. Como consecuencia de la activación de estos receptores causan analgesia de elevada intensidad, producida principalmente sobre el sistema nervioso central (SNC).<sup>1</sup>

El tramadol es un analgésico opiáceo, que se utiliza para tratar el dolor moderado.<sup>2</sup>

Es un agonista de receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , aunque se une a ellos con poca afinidad, unas 10 veces menos que la codeína. Su potencia analgésica no solo está relacionada con la activación de receptores opioides, puesto que además inhibe la recaptación de serotonina, noradrenalina y se une a receptores  $\alpha$ -2 adrenérgicos. También potencia la liberación neuronal de serotonina.<sup>1,3</sup>



### 2. Tolerancia, dependencia y adicción a opiáceos

La aparición de tolerancia y dependencia física con el uso repetido es un dato característico de todos los opiáceos.<sup>1</sup>

La tolerancia al efecto de los opiáceos u otros fármacos significa la disminución gradual de los efectos del fármaco luego de la administración repetida de una misma dosis, por lo tanto se requiere una dosis mayor para obtener el mismo efecto que al comienzo del tratamiento.<sup>1,3</sup>

La dependencia se refiere al estado que resulta de la adaptación producida por el reajuste de los mecanismos homeostáticos ante la administración repetida de una droga. El individuo en estado de dependencia necesita la administración sostenida de la droga para conservar su desempeño normal. Si se interrumpe repentinamente la administración se desencadena el síndrome de abstinencia.<sup>1,3</sup>

La adicción es un comportamiento que se caracteriza por el consumo compulsivo de un fármaco e implicación abrumadora en su obtención y consumo.<sup>1</sup>

La tolerancia y dependencia son fenómenos biológicos consecuencia natural del consumo repetido de una droga. La presencia de estos fenómenos no implica adicción.

El abuso de drogas se define como la «utilización excesiva, persistente o esporádica, de un fármaco de forma incongruente o desvinculada con la práctica médica admisible». Así pues, el uso intencional de dosis excesivas, o el uso premeditado de dosis terapéuticas con fines distintos de la indicación para la cual el fármaco ha sido prescrito, se considera un abuso de drogas.<sup>4</sup>

### **3. Abuso de tramadol**

Aunque la dependencia a los opiáceos, rara vez constituye un problema para el uso terapéutico legítimo, ésta puede aparecer rápidamente cuando se abusa con regularidad de los opiáceos en busca de sus efectos euforizantes.<sup>3</sup>

El tramadol tiene menos potencial de abuso que otros agonistas opiáceos.<sup>1-5</sup> Los estudios realizados en animales indicaron que esta droga tiene asociado un riesgo de abuso menor que la codeína y la pentazocina. Sin embargo, con el rápido aumento de la utilización médica de tramadol en todo el mundo, han aparecido paralelamente casos de dependencia y abuso, sobre todo en individuos adictos a opiáceos.<sup>4</sup>

Según datos de la FDA (Food and Drug Administration) desde el año 1995, cuando comenzó a comercializarse el tramadol, hasta el año 2001 se recibieron en Estados Unidos 912 reportes de eventos adversos, clasificados en las categorías de dependencia, síndrome de abstinencia y abuso.<sup>6</sup>

#### **3.1 Situación a nivel mundial**

A nivel mundial, según informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los casos de abuso y tráfico ilícito de tramadol se han registrado principalmente en Estados Unidos y en países europeos. También, se han informado fallecimientos por sobredosis en Francia y Estados Unidos. En algunos de estos países, el abuso de tramadol ha llevado a tomar medidas reglamentarias, como la suspensión provisional de la autorización de comercialización o el uso de formas especiales de prescripción. No obstante, la estimación del riesgo de abuso se ve dificultada por la escasez de datos cuantitativos y las diferencias considerables en las prácticas de los diferentes países.<sup>4</sup>

Por otro lado, los datos de la red de advertencia de abuso de drogas de Estados Unidos, revelan que su riesgo de abuso puede ser comparable al de la codeína o al del dextropropoxifeno.<sup>4</sup>

Los organismos de reglamentación en Estados Unidos exigieron que el patrocinador de tramadol estableciera un grupo independiente de científicos para llevar a cabo estudios sobre el abuso y la dependencia de tramadol tras la comercialización. Estos estudios revelaron que la tasa de abuso durante el año posterior a la introducción del tramadol en el mercado era de 2 o 3 casos por 100.000 pacientes. Posteriormente la tasa se redujo a un caso por 100.000.<sup>4</sup>

Los informes de reacciones farmacológicas adversas relativas al abuso de tramadol recogidas por el "Programa Internacional de Vigilancia Farmacéutica" indican un mayor número de informes de casos de abuso, dependencia y síndrome de abstinencia con el tramadol que con cualquier otro analgésico, salvo el butorfanol, que encabeza la lista de fármacos asociados a farmacodependencia. Muchos de estos informes provienen de EE. UU., donde el consumo de tramadol ha venido aumentando con rapidez desde su primera comercialización en 1995, situación que lleva a un porcentaje más elevado de acontecimientos adversos.<sup>4</sup>

#### **3.2 Situación en Argentina**

La probabilidad de abuso de tramadol parece variar entre países, según cuán prevalente sea la dependencia a opiáceos y los tipos de estrategia de comercialización, entre otros factores.<sup>4</sup>

En cuanto a la comercialización de tramadol en Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) estableció en diciembre de 2008, a través de la Disposición 7165-2008, que la condición de expendio de todas las especialidades medicinales que contengan como principio activo al tramadol deberá ser “venta bajo receta archivada”.<sup>7</sup>

La mencionada disposición pretende incrementar los controles de fiscalización sobre la dispensación del tramadol en farmacias, luego de que la ANMAT detectara un aumento en su consumo. Esto último no obedecería a necesidades reales de prescripción médica si no que, estaría siendo presumiblemente utilizado con fines adictivos.<sup>7</sup>

### **3.3 Consideraciones en cuanto al abuso**

El tramadol en dosis excesivas, ya sea solo o combinado con otros depresores del SNC como el alcohol, es una causa importante de muertes relacionadas con medicamentos.

En casos de sobredosis son frecuentes las muertes dentro de las primeras horas. Muchas de estas se han producido en pacientes con historia de trastornos emocionales o ideación suicida, el abuso de tranquilizantes, alcohol y otros fármacos que actúan a nivel del SNC.<sup>5</sup>

Algunas muertes se han producido como consecuencia de la ingestión accidental de cantidades excesivas de tramadol, solo o combinado con otros fármacos.

El uso del tramadol está contraindicado en los casos de intoxicación aguda de etanol o con otros agentes tales como los agonistas opiáceos, hipnóticos, analgésicos que actúan a nivel central, o sustancias psicotrópicas. El tramadol puede empeorar la depresión del sistema nervioso central y disminuir la frecuencia respiratoria en estos pacientes.<sup>5</sup>

No se recomienda utilizar tramadol en personas con problemas de abuso asociado a otros agonistas opiáceos ni en aquellos que han sido físicamente dependientes ya que puede reiniciarse la dependencia física en algunos pacientes.

El tramadol puede producir dependencia psicológica similar a la de la codeína o dextropropoxifeno.

Los comprimidos de liberación prolongada de tramadol, podrían ser mal utilizados por aplastamiento, masticación, inhalación, o la inyección de la disolución de productos, lo que daría lugar a la liberación no controlada del principio activo. Esto plantea un riesgo significativo para el abusador, ya que podría resultar en una sobredosis y muerte.<sup>5</sup>

Las preocupaciones sobre el abuso y la adicción, no deben impedir el correcto uso de tramadol para el tratamiento del dolor. Se ha informado que es raro el desarrollo de adicción a analgésicos opiáceos, en pacientes que reciben el tramadol debidamente administrado.<sup>5</sup>

Se recomienda evitar la interrupción abrupta del tramadol, para prevenir los síntomas de abstinencia. Estos últimos pueden incluir ansiedad, sudoración, náuseas, temblores, diarrea, síntomas del tracto respiratorio superior, insomnio, escalofríos con erizamiento de la piel, dolor, ataques de pánico, parestesias y raramente alucinaciones.<sup>5</sup>

### **3.4 Abuso de tramadol asociado a carisoprodol**

El carisoprodol es un relajante muscular de acción central, de estructura similar al meprobamato. Sus efectos miorelajantes parecen estar relacionados con un efecto depresor del SNC.<sup>8</sup>

Se ha informado dependencia psicológica, abuso y síndrome de abstinencia, con el uso prolongado de carisoprodol. La mayoría de los casos de abuso se produjeron en pacientes con historial de adicción o cuando el carisoprodol se utiliza en combinación con otros fármacos con potencial de abuso.<sup>5</sup>

La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA) informó (noviembre de 2007) que el balance beneficio-riesgo de carisoprodol es desfavorable y recomendó la suspensión de su comercialización en aquellos países de la Unión Europea en los que se encuentre disponible. Dicha recomendación se debió a las evidencias publicadas sobre el riesgo de abuso, alteraciones psicomotoras y de intoxicación, asociados al uso de carisoprodol; además de que existen alternativas terapéuticas para el tratamiento de las afecciones en las que está indicado.<sup>9</sup>

Siguiendo las recomendaciones de la EMA, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED) decidió suspender la comercialización de carisoprodol en España a partir de junio de 2008.<sup>9</sup>

En el contexto de abuso de drogas, se han informado casos de uso ilícito de tramadol asociado a carisoprodol con el fin de obtener efectos psicotrópicos.<sup>10</sup>

En Argentina, según la Disposición 751/09, las especialidades medicinales que contienen carisoprodol se deben expender con la condición de “venta bajo receta archivada”.<sup>7</sup>

A continuación se presenta un resumen de las especialidades medicinales, autorizadas por ANMAT, que contienen tramadol.

#### 4. Especialidades medicinales que contienen tramadol <sup>11</sup>

Especialidad Medicinal	Laboratorio
ANA-Q	ARISTON
CALMADOR	FINADIET
CALMADOR PLUS	FINADIET
CALMADOR RETARD	FINADIET
CLOQ	TRB PHARMA
CLOQ PLUS	TRB PHARMA
NOBLIGAN	NYCOMED
TRAMA-KLOSIDOL	BAGO
TRAMACET	JANSSEN-CILAG
TRAMAL	NYCOMED
TRAMAL LONG	NYCOMED
TRAMANOVAG	GOBBI NOVAG

#### Bibliografía

1. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>o</sup> ed. USA: Mc Graw-Hill; 2006.
2. Sean C Sweetman, editor. Martindale, Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. 1<sup>o</sup> Edición española. Barcelona, España. Pharma Editores, 2003

3. Lorenzo P, editor. Velásquez, Farmacología Básica y Clínica. 18º Ed. Madrid: Panamericana. 2008
4. Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia - 33º Informe - OMS, Serie de Informes Técnicos, no 915, 2003 (on-line) Acceso: 9/02/09. Disponible en: <http://www.who.int/medicinedocs/en/d/Js4898s/3.6.html#Js4898s.3.6>
5. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso: 9/02/09. Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
6. Brinker A., Bonnel R., Beitz J. Abuse, Dependence, or Withdrawal Associated With Tramadol. Am J Psychiatry 159:881, May 2002 (on-line) Acceso: 10/02/09. Disponible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/159/5/881>
7. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. (on-line) Acceso: 11/02/09. Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar>
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Tradicional. Base de datos del medicamento y parafarmacia. [CD. ROM] España. CGCOF. 2006
9. Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (on-line) España. Acceso: 29/05/08 Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/carisoprodol-dic07.htm>
10. Reeve R.; Liberto V.; Abuse of Combinations of Carisoprodol and Tramadol. South Med J 94(5):512-514, 2001. (on-line) Acceso: 6/02/09. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/410786\\_1](http://www.medscape.com/viewarticle/410786_1)
11. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico on Line (on-line).Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Acceso:16/02/09 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>