



Medicina de Familia
SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



CARTA AL DIRECTOR

Tramadol asociado a mayor riesgo de hipoglucemia



Tramadol associated with increased risk of hypoglycaemia

Sr. Director:

El tramadol no es un opioide en el significado clásico del término. Está constituido por 2 enantiómeros, cada uno de los cuales contribuyen a la actividad analgésica a través de diferentes mecanismos. Uno de ellos es agonista opioide μ , y el otro inhibe la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina. Es un analgésico de acción central atípico, debido a que presenta efectos mixtos como agonista opioide y como fármaco monoaminérgico. Las acciones complementarias y sinérgicas de los 2 enantiómeros mejoran la eficacia analgésica y el perfil de tolerabilidad¹. La OMS lo considera como un opioide débil, cuyos efectos analgésicos y perfil de reacciones adversas lo sitúan como el más útil dentro de los opioides débiles.

Está disponible en forma de gotas, cápsulas y formulaciones de liberación sostenida para uso oral, y la solución para inyección intramuscular, intravenosa y subcutánea. Alcanza la concentración máxima en 4,9 h, y tiene una biodisponibilidad del 87-95%. Se metaboliza, principalmente, por O y N-desmetilación y por reacciones de conjugación que forman glucuronidos y sulfatos. Tramadol y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal. La vida media es de aproximadamente 6 h. La O-desmetilación produce el principal metabolito analgésico (que es el que produce la analgesia), y es catalizada por el citocromo (CYP) P450 2D6, mientras que N-desmetilación es catalizada por CYP2B6 y CYP3A4. La amplia variabilidad en las propiedades farmacocinéticas del tramadol se puede atribuir, en parte, al polimorfismo del CYP. La potencia analgésica del tramadol es de aproximadamente un 10% de la morfina tras la administración parenteral. La eficacia analgésica del tramadol puede mejorarse mediante la combinación con un analgésico no opioide². El riesgo de depresión respiratoria es, en dosis equianalgésicas con los opioides potentes, significativamente inferior. Además, la incidencia y gravedad del estreñimiento también es menor.

Por último, y no menos importante, el tramadol posee un potencial de abuso muy bajo, con índices de adicción y

de dependencia física de menos de uno por cada 100.000 pacientes expuestos³⁻⁴. Sin embargo, con este fármaco se produce el mismo grado de náuseas y vómitos que con otros opioides, y representan los efectos adversos más frecuentes. En pacientes que están en tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, existe el riesgo de aparición de un síndrome serotoninérgico. Las dosis máximas recomendadas son de 400 mg/día.

Un estudio observacional publicado recientemente en *JAMA Intern Med*, señala que el inicio del tratamiento con tramadol se asocia con mayor riesgo de hospitalización por hipoglucemia en comparación con la codeína⁵.

El estudio de casos y controles anidados en una cohorte identificó a 334.034 pacientes mayores de 18 años en una base de datos del Reino Unido, que iniciaron tratamiento con tramadol o codeína por vía oral para dolor no oncológico entre 1998 y 2012. Los casos fueron todos los pacientes con una primera hospitalización por hipoglucemia y se seleccionaron hasta 10 controles al azar por cada caso emparejados por edad, sexo y duración del seguimiento⁵.

Se identificaron 1.105 casos de hospitalización por hipoglucemia en los 5 años de seguimiento. Incidencia cruda 0,7 (IC 95%: 0,6-0,7) por 1.000 personas/año/año en la cohorte, 112 tuvieron un desenlace fatal. Los 1.105 casos se emparejaron con 11.019 controles. El uso de tramadol se asoció con un 52% más de riesgo de hospitalización por hipoglucemia en comparación con la codeína (OR: 1,52; IC 95%: 1,09-2,10). Un segundo análisis mostró que el inicio del tratamiento con tramadol en los primeros 30 días presentaba un riesgo de hipoglucemia mayor (OR: 2,61; IC 95%: 1,61-4,23). No se mostraron diferencias entre los casos que iniciaron el tratamiento con tramadol más allá de los 30 días (OR: 1,17; IC 95%: 0,78-1,75)⁵.

La incidencia de hospitalización por hipoglucemia en los primeros 30 días fue de 3,0 casos por cada 10.000 personas/mes con tramadol (IC 95%: 1,3-6,0) frente a 0,7 por cada 10.000 casos con codeína (IC 95%: 0,4-1,1)⁵.

Según los investigadores, este sería el primer estudio epidemiológico que investiga la asociación entre el uso de tramadol y la hospitalización por hipoglucemia. Proponen que el tramadol puede inducir hipoglucemia a través de sus efectos sobre los receptores de opioides y su actividad inhibitoria sobre la recaptación de serotonina y noradrenalina⁵.

La importancia clínica de estos nuevos hallazgos requiere investigación adicional, y por eso los profesionales sanitarios

debemos mantener la alerta para esta complicación potencial del uso de tramadol.

Conflicto de intereses

Los autores hemos tenido en cuenta las instrucciones y las responsabilidades éticas, así como cumplimos los requisitos de autoría y declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879–923.
2. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30:711–38.
3. Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, et al. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend*. 1999;57:7–22.
4. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, Geller A, Senay EC, Woody GE, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: Results of an abuse monitoring system, 1994–2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14:851–9.
5. 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;175:186–93.

A. Alcántara Montero^{a,b,*}, C.I. Sánchez Carnerero^c,
P.J. Ibor Vidal^{b,d} y A. Alonso Verdugo^{b,e}

^a Centro de Salud José María Álvarez, Don Benito, Badajoz, España

^b Grupo de Trabajo de Dolor de SEMERGEN, España

^c Servicio de Urgencias, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^d Centro de Salud Guillem de Castro, Valencia, España

^e Centro de Salud de Tarancón, Tarancón, Cuenca, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com
(A. Alcántara Montero).