TRAMADOL
EN EL DOLOR CRÒNIC NO ONCOLÒGIC,
EN SABEM PROU?

@TraDoPcamfic

Grup de treball per l'Abordatge
Transdisciplinar del Dolor Persistent

Aina Perelló i Bratescu
Metgessa especialista MFiC.
CAP Larrard, Barcelona.
@aperebrat

Maria Badenes i Mezquita
Metgessa especialista MFiC.
Cons Vallmoll, Cons La Masó.
ABS Valls Urbà.

Mercè Solà Gonfaus
Metgessa especialista MFiC.
CAP Les Planes, Sant Joan Despí.

Jordi Casanovas i Font
Metge especialista MFiC.
Cons Sta Eulàlia de Riuprimer.
ABS Vic Sud.

Rosa Caballol Angelats
Metgessa especialista MFiC.
CAP El Temple.
ABS Tortosa Est.

Opioides febles: dades de consum

- 2013- 2019: augment ús opioides febles, el doble (AEMPS 2019)
- **Tramadol no combinat**: el 2013 l'opioide feble més utilitzat (2,8 DHD)
- 2019: el més utilitzat: combinació a dosis fixes de **tramadol/paracetamol**: increment significatiu de 2013 a 2019, d'1,0 DHD a 3,2 DHD
- Més prescripció a Espanya que a Catalunya (9,6 vs. 3,2 DHD).

Tabla 1. Evolución en el consumo de medicamentos con opioides débiles en Cataluña en el período 2013-2019 expresado en DHD

	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
TOTAL	4,31	4,81	5,29	5,73	6,20	6,35	6,61
Tramadol	2,82	3,10	3,18	3,16	3,08	2,98	2,93
Tramadol/paracetamol	1,03	1,25	1,64	2,13	2,52	2,81	3,17
Codeína/paracetamol	0,40	0,42	0,43	0,40	0,49	0,46	0,43
Tramadol/dexketoprofeno	0	0	0	0	0,07	0,07	0,05
Codeína/ibuprofeno	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,03

DHD: dosis por 1.000 habitantes y día

2020. RAFC. Las recomendaciones de la academia. Fármacos opioides en el tratamiento del dolor: entre la opiofobia y la opiofobia. ¿Qué sabemos hoy en día de ellos?

Opioides: impacte econòmic

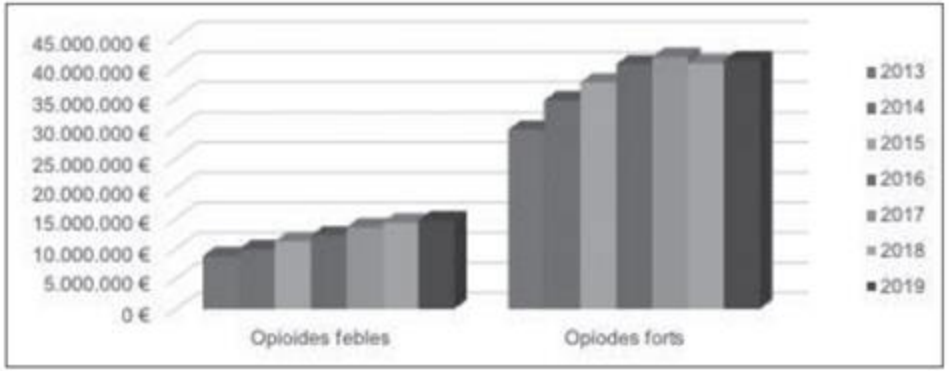
Fàrmacs amb major impacte econòmic:

- Fentanil (+/- 28 milions d'euros el 2019)
- Combinació tramadol/ paracetamol (9,5 milions d'euros)

Increment relatiu del 2013 al 2019:

- Més alt pels opioides febles (68%) que pels forts (39%).

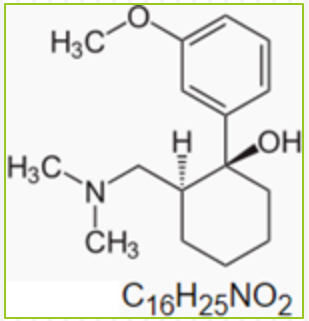
Gráfico 4. Evolución del gasto en opioides en Cataluña en el periodo 2013-2019.



2020. RAFC. Las recomendaciones de la academia. Fármacos opioides en el tratamiento del dolor: entre la opiofobia y la opiofobia. ¿Qué sabemos hoy en día de ellos?

Tramadol: característiques

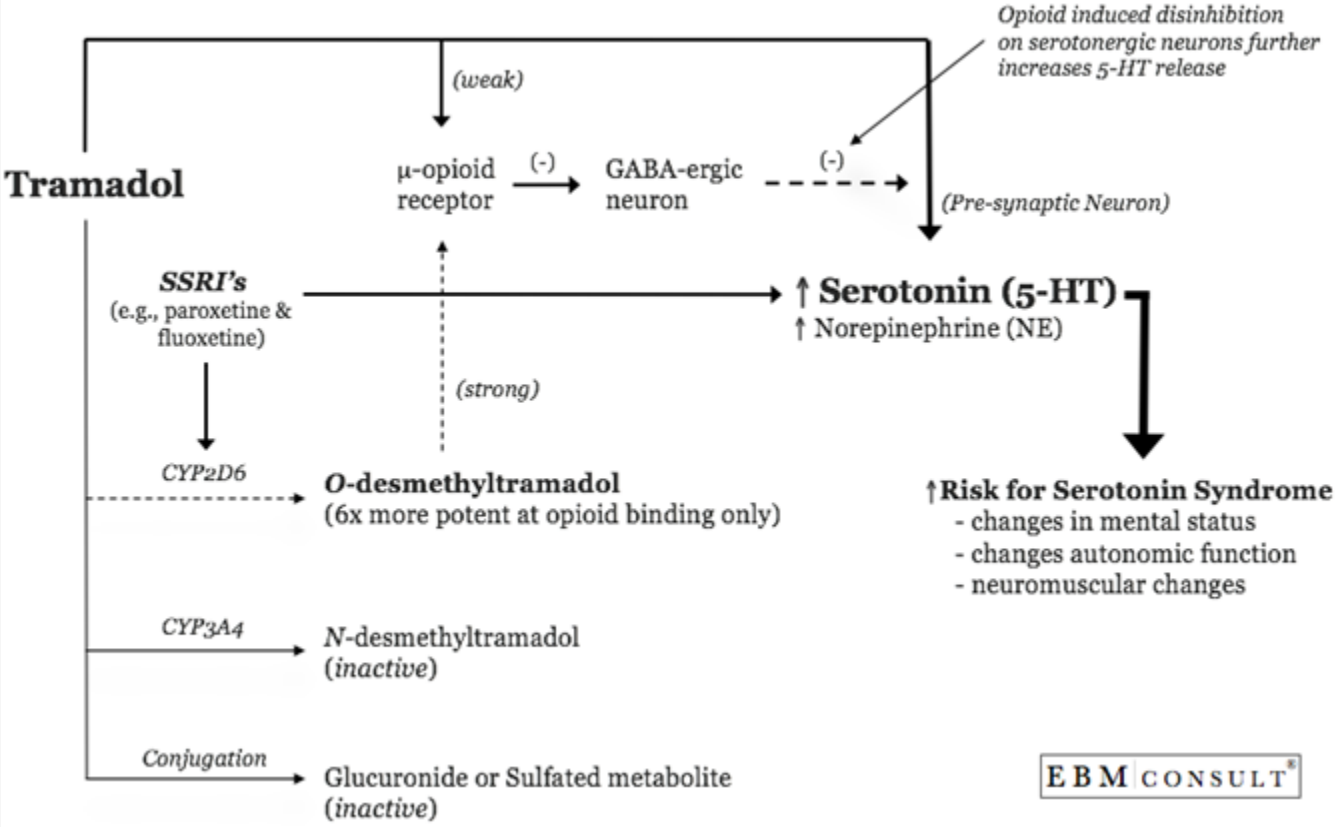
- Profàrmac sintètic agonista pur i no selectiu dels receptors opioides μ, δ i K, però amb més afinitat pels receptors μ. Actua tant a nivell central com perifèric. Analgèsia 25% per l'efecte opioide
- A més de l'efecte agonista opioide, posseeix altres mecanismes que contribueixen al seu efecte analgèsic, com la inhibició de la recaptació neuronal de **noradrenalina**, així com la potenciació de l'alliberament de **serotonina**: possible utilitat a *dolor neuropàtic.* Analgèsia 75% per la recaptació d'amines.
- Indicat pel tractament del **dolor moderat a intens**. Eficàcia semblant a dosis baixes opioides majors, sol ser pitjor tolerat.



https://ca.wikipedia.org/wiki/Tramadol

Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

Tramadol: mecanisme d'acció mixt



Tramadol: indicacions

CAMFiC · Generalitat de Catalunya · /Salut

7.1. Tractament farmacològic en el dolor nociceptiu somàtic

Dolor somàtic nociceptiu lleu	Dolor somàtic nociceptiu moderat	Dolor somàtic nociceptiu intens
Paracetamol **Rescat*:** AINE/metamizol	Paracetamol + tramadol **Rescat*:** AINE/metamizol	Opioides potents +/- paracetamol **Rescat*:** AINE/metamizol

*Rescat: en el dolor crònic es refereix al tractament de les aguditzacions o increments de dolor. Ha de ser utilitzat durant períodes curts de temps.

7.2. Tractament farmacològic en el dolor nociceptiu visceral

Dolor nociceptiu visceral lleu	Dolor nociceptiu visceral moderat	Dolor nociceptiu visceral intens
Paracetamol **Rescat*:** metamizol ** +/- coanalgèsic	Paracetamol + tramadol **Rescat*:** metamizol	Paracetamol +/- opioide potent **Rescat*:** metamizol +/- coanalgèsic (antidepressiu)

*Rescat: en el dolor crònic es refereix al tractament de les aguditzacions o increments de dolor. Ha de ser utilitzat durant períodes curts de temps.

** En cas d'al·lèrgia al metamizol, substituir-lo per un opioide dèbil.

7.3. Tractament farmacològic en el dolor neuropàtic

Dolor neuropàtic lleu	Dolor neuropàtic moderat	Dolor neuropàtic intens
Amitriptilina **Rescat:** tramadol	Amitriptilina (2a línia: duloxetina) +/- anticonvulsivant (gabapentina, si hi ha manca de resposta: pregabalina) En la neuràlgia del trigemin: carbamazepina +/- **Rescat:** tramadol +/- tractament tòpic*	Amitriptilina (2a línia: duloxetina) +/- anticonvulsivant (gabapentina, si hi ha manca de resposta: pregabalina) En la neuràlgia del trigemin: carbamazepina +/- **Rescat:** opioide potent +/- tractament tòpic*

* La lidocaïna en pegats s'utilitza com a tractament en pacients amb dolor neuropàtic localitzat, secundari a neuràlgia postherpètica. La capsaïcina 8% està indicada per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults. Només en combinació amb altres fàrmacs analgèsics.

7.4. Tractament farmacològic en el dolor mixt

Dolor mixt lleu	Dolor mixt moderat	Dolor mixt intens
Paracetamol Corticoides Relaxants musculars +/- coanalgèsic (antidepressiu)	Paracetamol +/- coanalgèsic (antidepressiu tricíclic, anticonvulsivant) +/- tramadol +/- tractament tòpic*	Paracetamol +/- coanalgèsic (antidepressiu tricíclic, anticonvulsivant) +/- opioide potent +/- tractament tòpic*

* La lidocaïna en pegats s'utiliza com a tractament en pacients amb dolor neuropàtic localitzat, secundari a neuràlgia postherpètica. La capsaïcina 8% està indicada per al tractament del dolor neuropàtic perifèric en adults. Només en combinació amb altres fàrmacs analgèsics.

Batet C, Ferrández M, Limon E, Manresa A, Perelló Bratescu A, Samper Bernal D. Consens Català de Dolor Crònic No Oncològic. Camfic, Societat Catalana del Dolor. Barcelona: Camfic, Societat Catalana de Dolor; 2017.

Tramadol: fibromiàlgia i sensibilització central

Tramadol en pacients amb fibromiàlgia:

Milloria del dolor i d'altres símptomes (alteració son, astènia, parestèsies, cefalea i cames inquietes), probable relació amb NA[1].

Tramadol sol o en associació no s'hauria d'utilitzar durant un temps superior a 4-12 setmanes a la fibromiàlgia, tot i que es pot considerar un fàrmac de segona o tercera línia per síndromes amb sensibilització central per la seva activitat NA-serotonina[3].

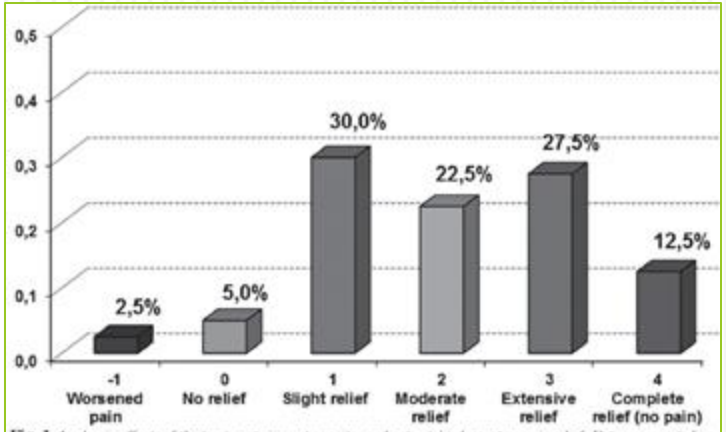


Fig. 1. Analgesic effects of the treatment given at our sites and patients' judgment on pain relief. Data are reported as percentage of patients.

1. Ghini M, Carpenito G, Mascia MT. Effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia. Clin Exp Rheumatol. 2016 Mar-Apr;34(2 Suppl 96):S152. Epub 2016 May 6. PMID: 27157401.
2. Hauser W., Bock F., Engeser P., Hege-Scheuing G., Hüppe M., Lindena G., et al. 2015. Recommendations of the updated LONTS guidelines: Long-term opioid therapy for chronic noncancer pain. Schmerz. 29(1): 109-30.
3. Häuser W, Morlion B, Vowles KE, Bannister K, Buchser E, Casale R, Chenot JF, Chumbley G, Drewes AM, Dom G, Jutila L, O'Brien T, Pogatzki-Zahn E, Rakusa M, Suarez-Serrano C, Tölle T, Krčevski Škvarč N. European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. Eur J Pain. 2021 May;25(5):949-968. doi: 10.1002/ejp.1736.

Tramadol: dosificacions

TRAMADOL								
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de manteni-ment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris
Formulacions d'alliberament immediat								
Càpsules (50 mg) Gotes orals en solució (100 mg/ml)	50-100 mg/ 6-8 h sp.	50-100 mg/ 6-8 h.	400 mg/24 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.	Hipersensibilitat a tramadol o als seus excipients. Intoxicacions agudes per alcohol, hipnòtics, analgèsics, opioides o altres psicòtrops. Tractament concomitant o en les 2 últimes setmanes amb IMAO. Epilèpsia no controlada. Embaràs. No recomanat en lactància.	Les càpsules d'alliberament immediat, els comprimits i les càpsules retard s'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar.
Formulacions d'alliberament controlat								
Comprimits/ càpsules retard administració c/12 h (50, 100, 150, 200 mg)	50-100 mg/ 12 h.	150-200 mg/ 12 h.	200 mg/12 h.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IR greu: no recomanada.	Allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient. IH greu: no recomanada.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.		
Comprimits retard d'administració c/24 h (100, 150, 200, 300, 400 mg)	150 mg/24 h.	200 mg/24 h.	400 mg/24 h.					

Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

Tramadol/paracetamol: dosificacions

TRAMADOL/PARACETAMOL								
Presentacions	Dosi inicial	Dosi de mantenimment	Dosi màxima	IR	IH	Ancians > 75 anys	Contraindicacions	Comentaris
Comprimits recoberts amb pel·lícula 37,5 mg/325 mg Comprimits efervescents 37,5 mg/325 mg	Dos comprimits: 75 mg/650 mg.	Incrementar fins control del dolor i bona tolerabilitat sense superar la dosi màxima.	8 comprimits/dia (equivalents a 300 mg de tramadol i 2.600 mg de paracetamol) a intervals posològics ≥ 6 h.	IR moderada: ampliar l'interval posològic a c/12 h. IR greu: no recomanada.	IH moderada: valorar la prolongació de l'interval posològic. IH greu: contraindicat.	Si és necessari, allargar l'interval posològic segons les necessitats del pacient.	Hipersensibilitat a tramadol, paracetamol o als seus excipients. Intoxicacions agudes per alcohol, hipnòtics, analgèsics d'acció central, opioides o psicòtrops. Tractament concomitant o en les 2 últimes setmanes amb IMAO. Epilèpsia no controlada. Embaràs i lactància. IH greu.	Els comprimits recoberts amb pel·lícula s'han d'ingerir sencers, sense mastegar, dividir ni matxucar. Els comprimits d'alliberament, però es poden dividir en dues meitats.
Comprimits 75 mg/650 mg	Un comprimit: 75 mg/650 mg.		4 comprimits/dia (equivalents a 300 mg de tramadol i 2.600 mg de paracetamol) a intervals posològics ≥ 6 h.					

IH: insuficiència hepàtica; IMAO: inhibidors de la monoamino-oxidasa; IR: insuficiència renal; mg: mil·ligrams; ml: mil·lilitres; sp: segons precisi.
La informació de la taula 1 correspon a la recollida en les fitxes tècniques a data de tancament de la guia (2016). El contingut no ha estat actualitzat.

Guia d'atenció als pacients amb dolor crònic no oncològic utilitzant analgèsics opioides. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.

Tramadol/paracetamol: revisió sistemàtica

- Revisió sistemàtica literatura (31 estudis), grup Delphi experts.
- Estudis de màxim 13 setmanes seguiment.
- Recomanacions:
  - Dolor *moderat-intens sense resposta o amb contraindicació AINEs* o analgèsics no opioides, valorar paracetamol-tramadol
  - Es pot utilitzar de manera *coadjuvant a AINEs* a malalties inflamatòries
  - Dosi 2-3 comprimits / dia (75 / 650 mg), màxim 6-8 comp al dia (300/2600 mg)
  - No recomanat a Insuf. Renal greu (FG<10) ni a Insuf. Resp greu
- No recomanat COMBINAR opioides forts i febles, excepte en casos molt concrets (pràctica habitual a les Unitats de Dolor).

Samper Bernal D, Alvarado Bonilla A, Cánovas L, Carregal A, Fernández Sánchez SP, González Mesa JM, Guillén Astete C, LoscosLópez A, Lozano Martínez AJ, Pérez-Castejón JM, Romero-Cullerés G, Salido de Andrés E. Documento de consenso sobre el uso de la combinación paracetamol/tramadol en pacientes con dolor moderado-intenso. Semergen. 2019 Jan-Feb;45(1):52-62. doi:10.1016/j.semerg.2018.08.004.

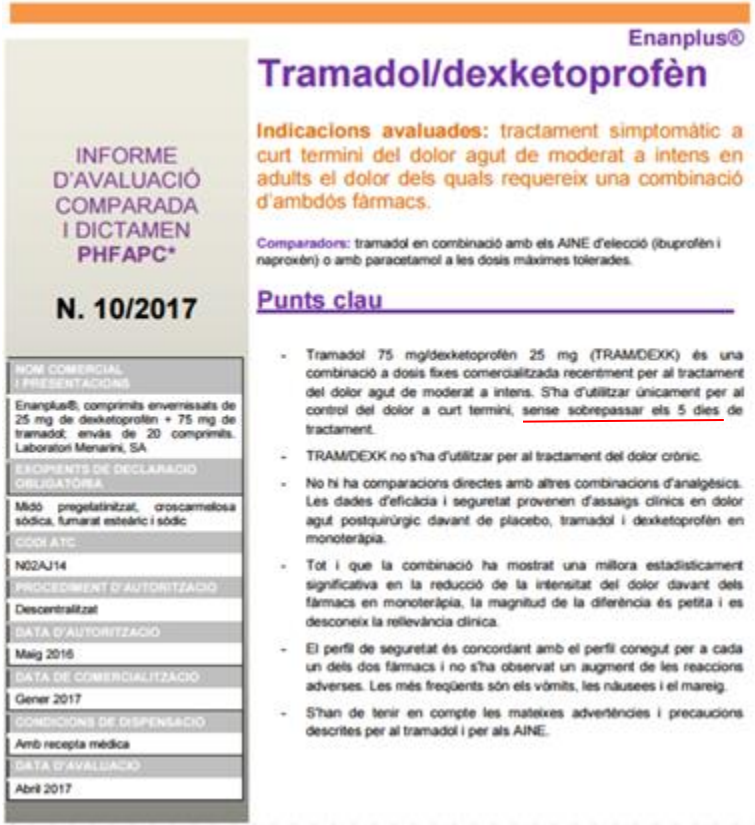
Tramadol/dexketoprofèn

La combinació dels dos fàrmacs provoca efecte sinèrgic.

Per dolor agut, no crònic (eficàcia estudiada a dolor post-quirúrgic, dental, lumbàlgia).

Kaye AD, Cornett EM, Hart B, Patil S, Pham A, Spalitta M, Mancuso KF. Novel Pharmacological Nonopioid Therapies in Chronic Pain. Curr Pain Headache Rep. 2018 Apr 3;22(4):31. doi: 10.1007/s11916-018-0674-8. PMID: 29616344.

Tramadol/dexketoprofèn per al tractament del dolor agut de moderat a intens. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017



Enanplus®

Tramadol/dexketoprofèn

INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN PHFAPC*

N. 10/2017

NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS	Enanplus®, comprimits envernissats de 25 mg de dexketoprofèn + 75 mg de tramadol; envàs de 20 comprimits. Laboratori Menarini, SA
EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA	Midó pregelatinitzat, croscarmelosa sòdica, fumarat estearic i sòdic
CODI ATC	N02AJ14
PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ	Descentralitzat
DATA D'AUTORITZACIÓ	Maig 2016
DATA DE COMERCIALITZACIÓ	Gener 2017
CONDICIONS DE DISPENSACIÓ	Amb recepta mèdica
DATA D'AVALUACIÓ	Abril 2017

Indicacions avaluades: tractament simptomàtic a curt termini del dolor agut de moderat a intens en adults el dolor dels quals requereix una combinació d'ambdós fàrmacs.

Comparadors: tramadol en combinació amb els AINE d'elecció (ibuprofèn i naproxèn) o amb paracetamol a les dosis màximes tolerades.

Punts clau

- Tramadol 75 mg/dexketoprofèn 25 mg (TRAM/DEXK) és una combinació a dosis fixes comercialitzada recentment per al tractament del dolor agut de moderat a intens. S'ha d'utilitzar únicament per al control del dolor a curt termini, sense sobrepassar els 5 dies de tractament.
- TRAM/DEXK no s'ha d'utilitzar per al tractament del dolor crònic.
- No hi ha comparacions directes amb altres combinacions d'analgèsics. Les dades d'eficàcia i seguretat provenen d'assaigs clínics en dolor agut postquirúrgic davant de placebo, tramadol i dexketoprofèn en monoteràpia.
- Tot i que la combinació ha mostrat una millora estadísticament significativa en la reducció de la intensitat del dolor davant dels fàrmacs en monoteràpia, la magnitud de la diferència és petita i es desconeix la rellevància clínica.
- El perfil de seguretat és concordant amb el perfil conegut per a cada un dels dos fàrmacs i no s'ha observat un augment de les reaccions adverses. Les més freqüents són els vòmits, les nàusees i el mareig.
- S'han de tenir en compte les mateixes advertències i precaucions descrites per al tramadol i per als AINE.

Tramadol: prescripció de dosis elevades

Pels fàrmacs pels quals està descrita una dosi màxima (400 mg tramadol), s'incorporen alertes al sistema de prescripció de recepta electrònica, i s'analitza quantes d'aquestes s'han acceptat (resolt).

Tabla 3. Alertas de dosis máxima mostradas y aceptadas durante el mes de mayo de 2019

	Alertas mostradas	% de acceptación de las alertas
Fentanilo citrato	45	22,2%
Tramadol	289	27,3%
Tapentadol	5	60,0%
Codeína	6	0,0%

2020. RAFC. Las recomendaciones de la academia. Fármacos opioides en el tratamiento del dolor: entre la opiofobia y la opiofilia. ¿Qué sabemos hoy en día de ellos?

Tramadol: seguretat precaucions

- Variabilitat interindividual i ètnica. Tipus de metabolitzadors del CYP2D6 EM, PM, IM, URM
- Pacients d'edat avançada, polimedicació i comorbiditats
- Associació amb antidepressius: IMAO, ISRS, ISRNA, ADT
- Antecedents patològics: epilepsia, insuficiència renal, insuficiència hepàtica
- Durada del tractament. El tramadol té menor risc d'addicció i sobredosi que opioides potents, tot i que pot desencadenar abstinència si retirada brusca. Possible efecte euforitzant i calmant addictiu a població amb dolor crònic (precaució a persones amb antecedents addiccions)[2]. Risc de dependència i sobredosi en URM
- Efecte + sobre la immunitat amb evidència dèbil, a diferència de la majoria d'opioides majors (immunosupressors), probablement associat al seu component serotoninèrgic i a la menor afinitat pels receptors μ.
- Desaconsellat en embaràs (categoria C) i en lactància materna [3].

1. https://www.drugs.com/tramadol.html
2. 2020. RAFC. Las recomendaciones de la academia. Fármacos opioides en el tratamiento del dolor: entre la opiofobia y la opiofilia. ¿Qué sabemos hoy en día de ellos?
3. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65724/65724_ft.pdf

Tramadol: reaccions adverses

- Les més freqüents: restrenyiment, nàusees, somnolència i marejos
- Efectes associats en estudis observacionals:
  - Convulsions. P: 0,15-086%
  - Hipoglucèmia, més que amb resta d'opiacis
  - Hiponatrèmia, 2 vegades més que amb codeïna
  - Toxicitat per serotonina. P: desconeguda. (en 20 anys, de 968 EA, 98 casos letals)
  - Hiperalgèsia. P desconeguda
  - Allargament de l'interval QT
  - Dependència o addicció
  - Hiperacúsia

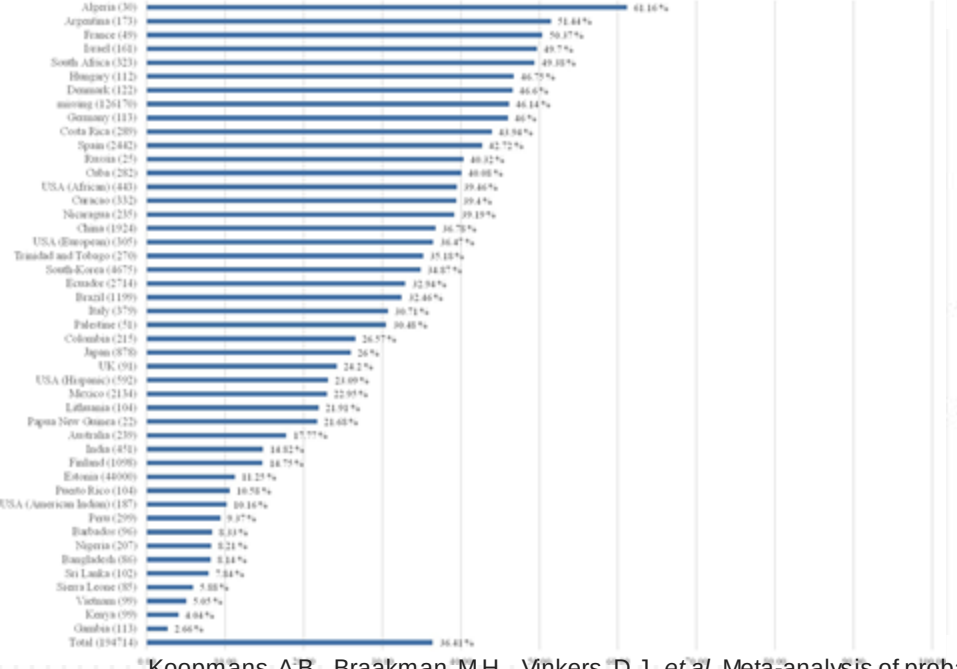
- If not opioides, than what? Medicinewise News. January 2020. NPS-MedicineWise
- Tramadol Where do you go from here? Therapeutic Letters. 2021
- Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. Am J Med. 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.025. Epub 2018 May 10. PMID: 29752906.
- Tejada F. Tramadol: actualización en eficacia y seguridad. 2022. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. sescam

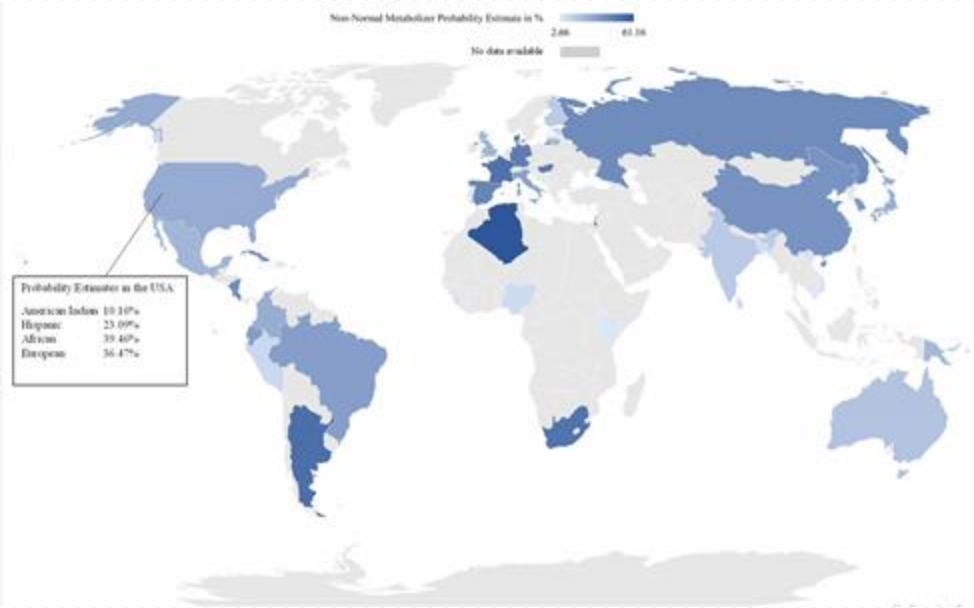
Tramadol: reaccions adverses

Depenents del metabolisme mediat per l'enzim hepàtic CYP2D6 (gran variabilitat individual i difícils de preveure):

- Metabolitzadors lents (5-10%): efectes serotoninèrgics i noradrenèrgics (nàusees, vòmits, sequedat boca, agitació, inquietud, tremolor i rigidesa muscular)
- Metabolitzadors ràpids (2%): efectes euforitzants, depressió respiratòria, dependència, sdr d'abstinència o sobredosi, inclús dosis habituals

Variabilitat mundial del CYP2D6





Koopmans, A.B., Braakman, M.H., Vinkers, D.J. *et al.* Meta-analysis of probability estimates of worldwide variation of CYP2D6 and CYP2C19. *Transl Psychiatry* **11**, 141 (2021). https://doi.org/10.1038/s41398-020-01129-1

Tramadol: risc de convulsions

- Associació amb inhibidors serotoninèrgics del P-450 2D6 o antidepressius
- Associació amb antecedents d'epilèpsia, malaltia renal, ictus, TCE amb dany cerebral. De 2 a 6 més vegades
- Associació amb història d'abús o sobredosi. 5 vegades més. Àrees geogràfiques amb % elevat d'abús, 15-35%. Joves de 25 a 44 anys
- Ús crònic del tramadol: 4 vegades més (sense comorbiditats)

Hassamal S, Miotto K, Dale W, Danovitch I. Tramadol: Understanding the Risk of Serotonin Syndrome and Seizures. Am J Med. 2018 Nov;131(11):1382.e1-1382.e6. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.04.025. Epub 2018 May 10. PMID: 29752906.

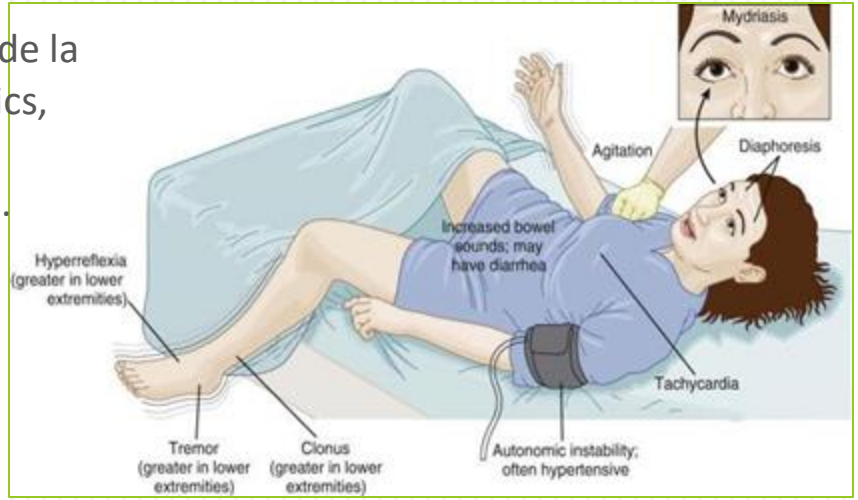
Tramadol: síndrome serotoninèrgica

Tramadol augmenta significativament la transmissió serotoninèrgica, pel que s'incrementa el risc de toxicitat per excés de serotonina sobretot quan es combina amb antidepressius. Pot ser mortal [1].

Síndrome o intoxicació serotoninèrgica Augment de la incidència per ús creixent de fàrmacs serotoninèrgics, nombre elevat de persones d'edat avançada amb polimedicació i risc d'interaccions farmacològiques.

Símptomes i signes:

- Neuromuscular: tremolor, hiperreflèxia, clonus
- Autonòmic: midriasi, diaforesi, taquicàrdia, taquipnea
- Estat mental: agitació, excitació, inquietud, confusió, deliri

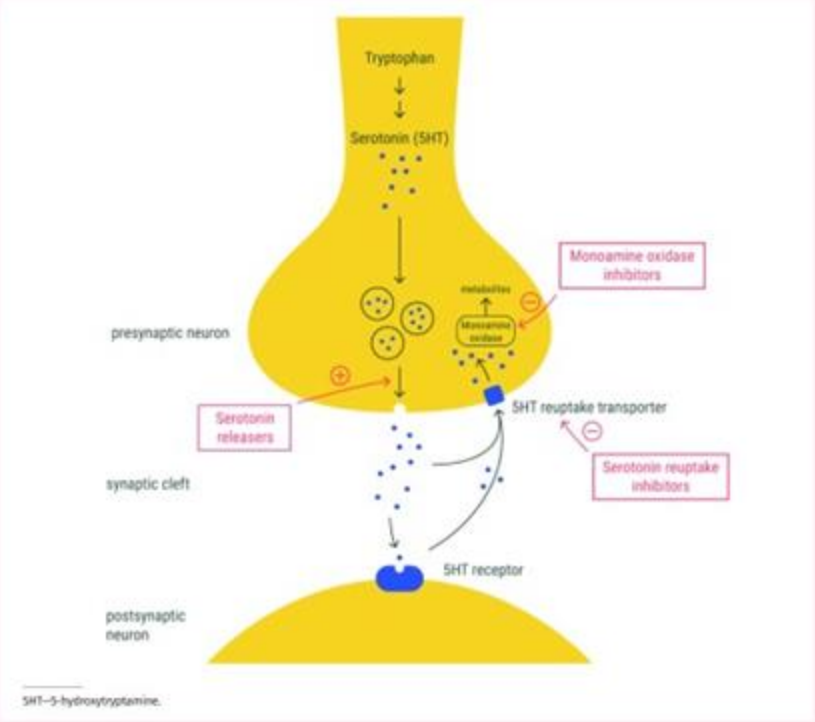


Inici sobtat, poques hores després de la ingesta del fàrmac[2].

1. Opiacis i antidepressius: ull amb la toxicitat serotoninèrgica. 16 de febrer de 2022. http://blogs.bellvitgehospital.cat/farmacologiaclinica/opiacis-i-antidepressius-ull-amb-la-toxicitat-serotoninergica/
2. https://www.esheformacion.com/blog/48/tramadol-todo-lo-que-necesitas-saber-sobre-este-farmaco

Tramadol: síndrome serotoninèrgica

Figure 2. Serotonin physiology: *Serotonin is formed in the presynaptic terminal from tryptophan. Once packaged into vesicles, it is released into the synaptic cleft where it can bind to serotonin receptors on the postsynaptic neuron to exert its action. Serotonin is transported through a transporter to the presynaptic terminal where it is broken down by monoamine oxidase.*[9] *The 3 classes of drugs that increase serotonin in synapses are highlighted in red.*



5HT—5-hydroxytryptamine.

Tramadol: síndrome serotoninèrgica

IMAOS (alt risc!! CI!!)
Fenelcina,
Tranilcipromina
Meclobemida
Limezolid, Blau de metilè,
Lamotrigina

INHIBIDORS RECAPTACIÓ 5-HT
ISRS (espec. Fluoxetina)
IRS+NA (Venlafaxina,
Desvenlafaxina, Duloxetina)
ADT (Amitriptilina, Imipramina)
Moduladors de 5-HT (Vortioxetina)

ALLIBERADORS DE SEROTONINA
Fenfluoramina, Sibutramina
Amfetamines
MDMA (3,4-metilendioxi-metanfetamina)

MISCEL·LÀNIA
Hipericum (Herba St.Joan)
Liti
Triptòfan
Buspirona
Triptans

https://www.cfp.ca/content/cfp/suppl/2018/10/11/64.10.720.DC1/720_SS_Infographic_Clinician.pdf

Perananthan V, Buckley NA. Opioids and antidepressants: which combinations to avoid. Aust Prescr 2021;44:41-4. doi: 0.18773/austprescr.202

Tramadol: associació amb mortalitat

Estudi cohorts. 88.902 pacients amb artrosi.

La prescripció inicial de tramadol es va associar amb un **augment significatiu del risc de mortalitat** durant un any en comparació amb la prescripció inicial de naproxè (ràtio de risc [HR], 1,71), diclofenac (HR, 1,88), celecoxib (HR, 1,70) i etoricoxib (HR, 2,04), però no comparat amb la codeïna (HR, 0,94).

- La prescripció de tramadol pot estar associada a un augment de la mortalitat per totes les causes en comparació amb els AINEs que es prescriuen habitualment, però calen més investigacions per determinar si aquesta relació és causal.

Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA*. 2019;321(10):969–982. doi:10.1001/jama.2019.1347

Tramadol vs codeïna: efectes adversos

En diferents estudis el tramadol es compara amb codeïna[1,2], amb codeïna i AINEs (naproxèn, diclofenac)[3], amb l'ús d'altres opioides i amb pacients que no consumeixen opioides[4]. S'observa, en tractaments d'inici, **un augment de risc de mortalitat, d'esdeveniments cardiovasculars, de TVP/TEP i de fractura de maluc**[1,2,3,4].

Estudi cohorts de 100.358 pacients amb artrosi en una província canadenca. S'evidencia que l'inici del tramadol, es va associar a un major risc de mortalitat (20-50%), TVP (70%) i fractures de maluc (40-60%) després d'1 any de seguiment, en comparació amb els AINEs, però **no** amb la codeïna[5].

1. Xie J, Strauss VY, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Nogues X, Collins GS, Khalid S, Delmestri A, Turkiewicz A, Englund M, Tadrous M, Reyes C, Prieto-Alhambra D. Association of Tramadol vs Codeine Prescription Dispensation With Mortality and Other Adverse Clinical Outcomes. JAMA. 2021 Oct 19;326(15):1504-1515. doi: 10.1001/jama.2021.15255.
2. Wei J, Lane NE, Bolster MB, et al. Association of tramadol use with risk of hip fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(4):631-640. doi:10.1002/jbmr.3935
3. Wei J, Wood MJ, Dubreuil M, et al. Association of tramadol with risk of myocardial infarction among patients with osteoarthritis.Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(2):137-145. doi:10.1016/j.joca.2019.10.001. c
4. Musich S, Wang SS, Schaeffer JA, Slindee L, Kraemer S, Yeh CS. Safety events associated with tramadol use among older adults with osteoarthritis. Popul Health Manag. 2021;24(1):122-132. doi:10.1089/pop.2019.0220
5. Li L, Marozoff S, Lu N, Xie H, Kopec JA, Cibere J, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study. Arthritis Res Ther. 2022 Apr 11;24(1):85. doi: 10.1186/s13075-022-02764-3

Resum: efectes adversos tramadol vs codeïna i/o aines

	Zeng [1] 2019	Xie [2]	Wei [3]	Wei [4]	Musich [5]	Li [6]
Amb codeïna	No hi ha diferències	Hi ha diferències	Hi ha diferències	Hi ha diferències	-	No hi ha diferències
Amb aines	Hi ha diferències Naproxèn,diclofenac, celecoxib, etoricoxib	-	Hi ha diferències Ibuprofèn, naproxèn, celecoxib, etoricoxib	Hi ha diferències Naproxèn, Diclofenac	-	Hi ha diferències Diclofenac, Cox-2
Altres opiacis	-	-	-	-	Hi ha diferències	-
No consum d'altres opiacis	-	-	-	-	Hi ha diferències	-
Mortalitat	▲	▲	-	-	▲	▲
ECV	-	▲	-	IAM ▲	Hospitalitzacions per ECV ▲	No hi han diferències
TVP/TEP	-	▲	-		▲	▲
Fractures	-	▲	maluc ▲	-	Maluc/caigudes ▲	maluc ▲

1- Zeng C, Dubreuil M, LaRochelle MR, et al. Association of Tramadol With All-Cause Mortality Among Patients With Osteoarthritis. *JAMA*. 2019;321(10):969–982. doi:10.1001/jama.2019.1347

2- Xie J, Strauss VY, Martinez-Laguna D, Carbonell-Abella C, Diez-Perez A, Nogues X, Collins GS, Khalid S, Delmestri A, Turkiewicz A, Englund M, Tadrous M, Reyes C, Prieto-Alhambra D. Association of Tramadol vs Codeine Prescription Dispensation With Mortality and Other Adverse Clinical Outcomes. JAMA. 2021 Oct 19;326(15):1504-1515. doi: 10.1001/jama.2021.15255.

3- Wei J, Lane NE, Bolster MB, et al. Association of tramadol use with risk of hip fracture. J Bone Miner Res. 2020;35(4):631-640. doi:10.1002/jbmr.3935

4- Wei J, Wood MJ, Dubreuil M, et al. Association of tramadol with risk of myocardial infarction among patients with osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2020;28(2):137-145. doi:10.1016/j.joca.2019.10.001. c

5- Musich S, Wang SS, Schaeffer JA, Slindee L, Kraemer S, Yeh CS. Safety events associated with tramadol use among older adults with osteoarthritis. Popul Health Manag. 2021;24(1):122-132. doi:10.1089/pop.2019.0220

6- Li L, Marozoff S, Lu N, Xie H, Kopec JA, Cibere J, Esdaile JM, Aviña-Zubieta JA. Association of tramadol with all-cause mortality, cardiovascular diseases, venous thromboembolism, and hip fractures among patients with osteoarthritis: a population-based study. Arthritis Res Ther. 2022 Apr 11;24(1):85. doi: 10.1186/s13075-022-02764-3

Taula de confecció pròpia, grup TraDoP

Tramadol: nous efectes secundaris. Fòrum de pacients.

- Estudi de revisió dels efectes secundaris del tramadol aportats durant 5 anys des de FAERS (sistema nacional de farmacovigilància de la FDA) i de WebMed, fòrum de salut.
- S'han detectat **20 nous efectes adversos** importants, la majoria relacionats amb malaltia vascular (aneurisma a esplènica, d'artèria femoral, oclusió artèria ilíaca,…) i les seves complicacions (infart cerebel·lós, quadriplègia, hemiplègia…).
- Es descriu un nou efecte inesperat: **dolor per tramadol.**
- S'observen diferències entre bases de dades FAERS i WebMED: FAERS recull grau de severitat i afectació d'òrgans. A WebMED: símptomes lleus (pruïja, restrenyiment i hiperhidrosi).
- Rellevància de recollir dades dels fòrums de pacients, es complementen els resultats.

Park S, Choi SH, Song YK, Kwon JW. Comparison of Online Patient Reviews and National Pharmacovigilance Data for Tramadol-Related Adverse Events: Comparative Observational Study. JMIR Public Health Surveill. 2022 Jan 4;8(1):e33311. doi: 10.2196/33311. PMID: 34982723; PMCID: PMC8767477.

Tramadol: Where do we go from here?

Tramadol: reflexions

- No presenta *avantatges* davant d'altres analgèsics
- Comparteix tots els *riscos* dels opioides
- Pot provocar altres *efectes adversos* greus
- La seva àmplia utilització, especialment en *persones d'edat avançada* i pacients *polimedicats* i, de vegades, associat a altres fàrmacs que augmenten el risc de *síndrome serotoninèrgica*, fan necessària una reflexió sobre:
    - la idoneïtat d'aquests tractaments
    - la possibilitat de reduir dosis
    - prioritzar els tractaments aguts
    - no iniciar-los excepte en casos justificats.

Publicació Disponible a:
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2022/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_30_1_OPIOIDES-DCNO.pdf

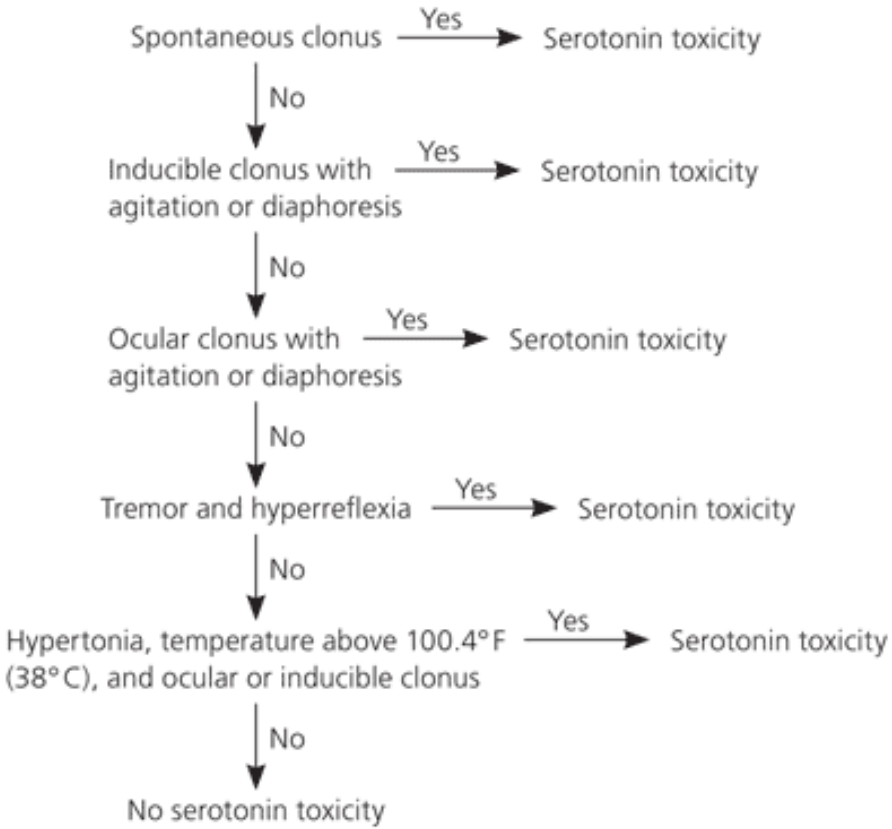
Tramadol: missatges per endur-vos a casa

- Si es pot, millor evitar-lo. Començar amb dosi mínima possible i anar pujant per tolerància/eficàcia
- Retirar-lo com més aviat millor. Fer pautes curtes. Revisar durada. Les combinacions fixes (paracetamol, dexketoprofen). Vigilar igual.
- Vigilar interferències (antidepressius, antiepilèptics, triptans). Evitar combinacions tramadol-antidepressiu. Mai IMAO. Prevenir riscos associats a l'automedicació (triptòfan, herba de St Joan).
- Tenir en compte l'edat, l'ètnia, antecedents d'epilepsia dels pacients. Fer ECG (QT llarg)
- En comparació amb el paracetamol, els AINE o d'altres opioides, el tramadol no té cap avantatge terapèutic, però sí alguns desavantatges.
- El metabolisme impredictible del tramadol i la seva complexa farmacologia s'associen amb efectes adversos únics i greus.
- Igual que amb d'altres opioides, fins i tot les prescripcions curtes de tramadol poden generar tolerància, dependència, abstinència i abús.
- Informar els pacients dels possibles efectes secundaris per consultar ràpid

Moltes gràcies

gruptradop@gmail.com

Hunter Serotonin Toxicity Criteria for diagnosing Serotonine Syndrome



Ables AZ et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Serotonin Syndrome. *Am Fam Physician.* 2010;81(9):1139-1142

Tractament de la Síndrome serotoninèrgica

- Suport vital: teràpia fluïds,O2, monitorització cardíaca
- Pauta intermitent de tramadol
- Naloxona
- Ciproheptadina(antagonista de la 5.HT)
- Benzodiacepines