

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 2 • marzo - abril 2003



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Síndrome de abstinencia y dependencia por tramadol
- Trastornos respiratorios por fármacos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

Síndrome de abstinencia y dependencia por tramadol ■

El tramadol es un analgésico opioide disponible en España desde 1992 y autorizado para el tratamiento del dolor agudo o crónico de moderado a intenso. Es un agonista puro no selectivo de los receptores opiáceos μ , κ , y δ del sistema nervioso central. Se ha sugerido que también actuaría sobre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico centrales y que esta acción contribuiría al efecto analgésico, pero no se ha demostrado su relevancia clínica. Se puede administrar por vía oral y parenteral y se elimina por metabolización hepática como otros opiáceos.¹

Su eficacia –administrado por vía oral, parenteral y rectal– se ha evaluado en diversos ensayos clínicos comparativos con otros analgésicos y en estudios no comparativos en el dolor postoperatorio (en cirugía abdominal, ginecológica y ortopédica), obstétrico y musculoesquelético, y en el dolor crónico en pacientes oncológicos. Los resultados de estos estudios indican que el tramadol tiene una eficacia analgésica similar a la de otros opiáceos como la morfina o la petidina, a la combinación de paracetamol con codeína o dextropropoxifeno, o al metamizol.

El efecto analgésico y los efectos adversos se correlacionan directamente con la dosis administrada. Así, dosis de más de 100 mg al día por vía oral tienen más eficacia analgésica que dosis de 50 mg, pero también aumentan la incidencia de efectos adversos del 16% al 20,5%.

La incidencia y el perfil de efectos adversos del tramadol es similar al del resto de opiáceos; puede producir náuseas, vómitos, sedación, vértigo y constipación, entre otros. La incidencia de efectos adversos con tramadol (50-100 mg) es superior –prácticamente el doble– que con la combinación de paracetamol (1.000 mg) y codeína (60 mg), sobre todo a costa de una mayor incidencia de efectos emetógenos y vértigo. Se han notificado algunos casos de depresión respiratoria y miosis con dosis altas de tramadol, y también con dosis habituales en pacientes de riesgo (p. ej. pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras neumopatías), que han revertido al administrar naloxona. Por otra parte, aunque no se habían observado en los ensayos clínicos iniciales, se han descrito cuadros psiquiátricos (similares a los descritos para la pentazocina)² y convulsiones en pacientes con factores de riesgo o tratados con fármacos que disminuyen el umbral convulsivo (antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina).³

La detección de casos de dependencia y de síndrome de abstinencia en pacientes con antecedentes de adicción

a los opiáceos motivó una alerta de la FDA en el año 1996.⁴ Se han publicado casos de abuso de tramadol, la mayoría en pacientes con antecedente de alcoholismo o de dependencia a opiáceos o a diferentes psicotropos, pero también sin antecedente de toxicomanía.⁵ Por otra parte, en pacientes tratados crónicamente con tramadol, la suspensión brusca da lugar a un síndrome de abstinencia, que se puede observar incluso con dosis terapéuticas (≤ 400 mg al día), sobre todo en personas de edad avanzada.^{6,7}

Como otros analgésicos opiáceos, el uso de tramadol al final de la gestación se ha asociado a un síndrome de abstinencia en el recién nacido, que puede cursar con taquicardia, taquipnea, hipertonia muscular y convulsiones.⁸

La notificación a la FDA de 912 casos de dependencia de tramadol hasta junio de 2001, motivó que en la ficha técnica se alertara de que ese riesgo existe incluso en pacientes sin antecedente de dependencia a los opiáceos.⁹ Un estudio americano de 3 años de duración en 1.600 profesionales de la salud con antecedente de dependencia a alcohol o a otro psicotropo mostró una incidencia anual de dependencia al tramadol de un 0,7%.¹⁰ Datos británicos de notificación espontánea, en el año 1996 mostraron una incidencia cercana a un caso de dependencia o de síntomas de abstinencia por 6.000 pacientes expuestos.³ La duración media del tratamiento previo a la aparición de estos efectos adversos era de 3 meses (de 10 a 409 días). Un 85% de los pacientes tomaban las dosis habitualmente recomendadas (≤ 400 mg al día), y un 94% no tenía antecedente de alcoholismo o de dependencia a los opiáceos. En los 4 años de comercialización de tramadol en Australia, se han recibido 354 notificaciones de reacciones adversas por este fármaco, de las cuales 11 eran casos de síndrome de abstinencia.¹¹

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 80 notificaciones que describen 173 reacciones adversas. Las más frecuentes son las digestivas (39,3%), seguidas de las neurológicas (22,5%) y las psiquiátricas (10,4%). Entre las psiquiátricas se incluyen tres casos de síndrome de abstinencia al retirar el tramadol en pacientes que tomaban dosis diarias de entre 100 y 400 mg desde hacía entre 5 y 14 meses.

Trastornos respiratorios por fármacos ■

Los trastornos respiratorios inducidos por fármacos son reacciones adversas frecuentes. Su presentación clínica puede tener una gravedad variable, pero puede haber casos mortales. En una revisión de las 726 notificaciones espontáneas de reacciones adversas respiratorias recibidas en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña entre 1983 y 2000, se vio que un 7,2% de los casos notificados eran graves (amenazaban directamente la vida del paciente) y que había seis con desenlace mortal (cuatro ca-

Conclusión

El tramadol es un analgésico que tiene un perfil de efectos indeseados similar al de otros opiáceos. Dado el riesgo de síndrome de abstinencia, dependencia y abuso, se recomienda suspender el tratamiento de manera gradual, sobre todo si ha sido prolongado. Su eficacia en tratamientos prolongados sólo se ha demostrado en el dolor crónico en pacientes oncológicos. Las renovaciones de prescripción son una buena ocasión de reevaluar la intensidad del dolor y la justificación del tramadol. Se recomienda vigilar los casos de dependencia o abuso de este opioide y notificarlos al Centro de Farmacovigilancia respectivo, en Cataluña <http://www.icf.uab.es>.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Tramadol – a new analgesic. *Drug Ther Bull* 1994; 11: 85-7.
- 2 Anónimo. Tramadol (Zydol®) –psychiatric reactions. *Curr Probl Pharmacovig* 1995; 21: 2.
- 3 Anónimo. Tramadol (Zydol®, Tramake® and Zamadol®). *Curr Probl Pharmacovig* 1996; 22: 11.
- 4 Nightingale SL. From the Food and Drug Administration. Important new safety information for tramadol hydrochloride. *JAMA* 1996; 275: 1224.
- 5 Anónimo. Síndrome de sevrage et dépendance: le tramadol aussi. *Rev Prescr* 2003; 23: 112-3.
- 6 Thomas AN, Suresh M. Opiate withdrawal after tramadol and patient-controlled analgesia. *Anaesthesia* 2000; 55: 826-7.
- 7 Freye E, Levy J. Acute abstinence syndrome following abrupt cessation of long-term use of tramadol (Ultram®): a case study. *Eur J Pain* 2000; 4: 307-11.
- 8 Meyer FP, Rimasch H, Blaha B, Banditt P. Tramadol withdrawal in a neonate. *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 53: 159-60.
- 9 Brinker A, Bonnel RA, Beitz J. Abuse, dependence, or withdrawal associated with tramadol. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 881-2.
- 10 Knisely JS, Campbell ED, Dawson KS, Schnoll SH. Tramadol post-marketing surveillance in health care professionals. *Drug Alcohol Depend* 2002; 68: 15-22.
- 11 Anónimo. Tramadol – four years' experience. *Aust Adv Drug React Bull* 2003; 22: 2.

sos de fibrosis pulmonar y dos de broncospasmo refractario al tratamiento). Las reacciones más frecuentemente notificadas fueron tos asociada a diferentes inhibidores del enzima conversor de la angiotensina, y broncospasmo por analgésicos o antiinflamatorios.¹

Una sintomatología compleja y/o una anomalía radiológica pueden despertar la sospecha de reacción adversa a un medicamento. Esta revisión no pretende ser exhaustiva, sino sólo recordar la posible relación entre algunas patologías respiratorias y el uso de ciertos fármacos para favorecer que ante estos tipos de cuadros clínicos y/o radiológicos los medicamentos sean incluidos en el diagnóstico diferencial (véase la tabla 1).

Tabla 1. Presentación clínica de algunos trastornos respiratorios inducidos por fármacos

BRONCOSPASMO	Analgésicos-antiinflamatorios Anestésicos y relajantes musculares Antibióticos Contrastes radiológicos
EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÉNICO	Hidroclorotiacida Ritodrina
HIPERTENSIÓN PULMONAR	Fenfluramina, dexfenfluramina
NEUMONITIS INTERSTICIAL	Antiandrógenos: bicalutamida, nilutamida Antidepresivos tricíclicos: clomipramina, imipramina Antiepilépticos: carbamacepina, fenitoína Antiinflamatorios no esteroides: indometacina, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno Citotóxicos: metotrexato, procarbicina, azatioprina Clorpropamida Nitrofurantoína Penicilamina Sales de oro Sulfamidas Sulfasalazina
FIBROSIS PULMONAR	Amiodarona Citotóxicos: bleomicina, busulfán, clorambucilo, ciclofosfamida, carmustina Nitrofurantoína

En ocasiones la reacción adversa se debe a un efecto farmacológico conocido del medicamento y está relacionada con la dosis (reacción de tipo A), siendo hasta cierto punto esperable y, por tanto, prevenible. Otras veces se trata de un efecto inesperado, imprevisible y sin relación con la dosis ni con el mecanismo de acción del medicamento (reacción de tipo B). Quedan muchos otros casos en los que el mecanismo de producción subyacente es desconocido.^{2,3} El conocimiento de estos efectos indeseados y la sospecha de que un medicamento puede estar implicado son importantes para facilitar que, ante el caso de un paciente concreto, se retire el fármaco sospechoso y se instaure el tratamiento apropiado.

Bibliografía

- 1 Marín Montañés N, Cereza García G, Pedrós Cholvi C. Drug-induced respiratory adverse reactions identified through spontaneous reporting system. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2001; 23: 335.
- 2 White JP, Ward MJ. Drug-induced adverse pulmonary reactions. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1985; 4: 183-211.
- 3 Ben-Noun L. Drug-induced respiratory disorders. Incidence, prevention and management. *Drug Saf* 2000; 23: 143-64.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española del Medicamento

Podéis encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.net/sanitat/portal/es/comrismedes.htm>

Reacciones cutáneas graves por amifostina

El pasado mes de febrero, la Agencia Española del Medicamento informó de la modificación urgente de la ficha técnica de la especialidad farmacéutica Ethylol® (amifostina) a causa del riesgo de reacciones cutáneas graves asociadas a su uso.

La amifostina está indicada para la protección de los pacientes con tumores sólidos frente a la nefrotoxicidad del cisplatino, en pacientes con cáncer de ovario para la reducción del riesgo de infección relacionada con la neutropenia producida por cisplatino, y en pacientes con cáncer de cabeza y cuello para prevenir la xerostomía

inducida por la radioterapia. En los ensayos clínicos se encontró una incidencia de reacciones cutáneas graves de un 1% cuando se utilizaba como radioprotector y de un 0,07% en la protección de quimioterapia.

En los últimos años se ha incrementado el uso y se han ido notificando casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, toxicodermias y erupciones ampollosas, algunas con desenlace mortal. El Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido una notificación de síndrome de Stevens-Johnson y dos de eritema multiforme, ninguna de ellas mortal.

La relación beneficio-riesgo del producto se continúa considerando favorable en las indicaciones autorizadas, pero se ha considerado necesario incluir en la ficha técnica la recomendación de vigilar la aparición de posibles signos o síntomas sugestivos de una reacción dermatológica grave y, en caso de que aparezcan, interrumpir el tratamiento.

Para más información, se puede consultar <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/ethyol.asp>

■ Suspensión de la comercialización de Exolise®

Exolise® es una especialidad farmacéutica que contiene extracto etanólico seco de té verde (*Camellia sinensis*) y que está autorizada para el tratamiento temporal y complementario de las dietas de adelgazamiento en personas con ligero exceso de peso.

La notificación de cuatro casos de sospecha de reacciones hepáticas asociadas al uso de este producto ha mo-

tivado la revisión de sus datos de seguridad por parte del Comité de Seguridad de Medicamentos. En Francia también se han notificado nueve casos.

Esta revisión ha llevado a que el pasado siete de abril, la Agencia Española del Medicamento decidiera suspender la comercialización de Exolise®.

Cabe señalar que esta señal ha sido detectada por el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña. Una vez más se demuestra la utilidad del sistema de notificación espontánea para la detección de riesgos asociados al uso de medicamentos cuando los profesionales sanitarios colaboran con el programa de la Tarjeta Amarilla y notifican sospechas de reacciones adversas.

Para más información, podéis consultar <http://www.gencat.net/sanitat/portal/cat/exolise.htm>

■ Retirada del mercado del astemizol

El pasado mes de abril, la Agencia Española del Medicamento anunció la retirada del mercado de todas las especialidades farmacéuticas que contienen astemizol. Esta decisión se tomó después de que el Comité de Seguridad considerase que su relación beneficio-riesgo es desfavorable a causa de un riesgo de arritmias ventriculares más elevado que el de otras alternativas terapéuticas disponibles.

Para más información, podéis consultar <http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/astemizol.asp>

Podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del *Butlletí* abierta a los lectores.

Director Eugeni Sedano Monasterio. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

Comité editorial Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, M^a del Mont Llosas, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

ISSN en trámite - Depósito Legal B-6420-2003