

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 1, n.º 2 • març - abril 2003



Generalitat de Catalunya  
Departament de Sanitat  
i Seguretat Social

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Síndrome d'abstinència i dependència per tramadol
- Trastorns respiratoris per fàrmacs
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

## Síndrome d'abstinència i dependència per tramadol ■

El tramadol és un analgèsic opioide disponible a Espanya des de 1992 i autoritzat per al tractament del dolor agut o crònic de moderat a intens. És un agonista pur no selectiu dels receptors opiacis  $\mu$ ,  $\kappa$ , i  $\delta$  del sistema nerviós central. S'ha suggerit que també actuaria sobre els sistemes noradrenèrgic i serotoninèrgic centrals i que aquesta acció contribuiria a l'efecte analgèsic, però no s'ha demostrat la seva rellevància clínica. Es pot administrar per via oral i parenteral i s'elimina per metabolització hepàtica com altres opiacis.<sup>1</sup>

La seva eficàcia –administrat per via oral, parenteral i rectal– s'ha avaluat en diversos assaigs clínics comparatius amb altres analgèsics i en estudis no comparatius en el dolor postoperatori (en cirurgia abdominal, ginecològica i ortopèdica), obstètric i musculoesquelètic, i en el dolor crònic en pacients oncològics. Els resultats d'aquests estudis indiquen que el tramadol té una eficàcia analgèsica similar a la d'altres opiacis com la morfina o la petidina, a la combinació de paracetamol amb codeïna o dextropropoxifèn, o al metamizol.

L'efecte analgèsic i els efectes adversos es correlacionen directament amb la dosi administrada. Així, dosis de més de 100 mg al dia per via oral tenen més eficàcia analgèsica que dosis de 50 mg, però també augmenten la incidència d'efectes adversos del 16% al 20,5%.

La incidència i el perfil d'efectes adversos del tramadol és similar al de la resta d'opiacis, i pot produir nàusees, vòmits, sedació, vertigen, constipació, entre d'altres. La incidència d'efectes adversos amb tramadol (50-100 mg) és superior –pràcticament el doble– que amb la combinació de paracetamol (1.000 mg) i codeïna (60 mg), sobretot a costa d'una major incidència d'efectes emetògens i vertigen. S'han notificat alguns casos de depressió respiratòria i miosi amb dosis altes de tramadol, i també amb dosis habituals en pacients de risc (p. ex. pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica i d'altres pneumopaties), que han revertit en administrar naloxona. D'altra banda, tot i que no s'havien observat en els assaigs clínics inicials, s'han descrit quadres psiquiàtrics (similars als descrits per a la pentazocina)<sup>2</sup> i convulsions en pacients amb factors de risc o tractats amb fàrmacs que disminueixen el llindar convulsiu (antidepressius tricíclics i inhibidors selectius de la recaptació de serotonina).<sup>3</sup>

La detecció de casos de dependència i de síndrome d'abstinència en pacients amb antecedents d'addicció als

opiacis va motivar una alerta de l'FDA l'any 1996.<sup>4</sup> S'han publicat casos d'abús de tramadol, la majoria en pacients amb antecedent d'alcoholisme o de dependència a opiacis o a diferents psicotrops, però també sense antecedent de toxicomania.<sup>5</sup> D'altra banda, en pacients tractats crònicament amb tramadol, la suspensió brusca dona lloc a una síndrome d'abstinència, la qual es pot observar fins i tot amb dosis terapèutiques ( $\leq 400$  mg al dia), sobretot en persones d'edat avançada.<sup>6,7</sup>

Com d'altres analgèsics opiacis, l'ús de tramadol al final de la gestació s'ha associat a una síndrome d'abstinència en el nadó, que pot cursar amb taquicàrdia, taquipnea, hipertonia muscular i convulsions.<sup>8</sup>

Fins al juny del 2001, la notificació de 912 casos de dependència al tramadol a l'FDA va motivar que a la fitxa tècnica s'alertés que aquest risc existeix fins i tot en pacients sense antecedent de dependència als opiacis.<sup>9</sup> Un estudi americà de 3 anys de durada en 1.600 professionals de la salut amb antecedent de dependència a l'alcohol o a un altre psicotrop va mostrar una incidència anual de dependència al tramadol d'un 0,7%.<sup>10</sup> Dades britàniques de notificació espontània l'any 1996 van mostrar una incidència de prop d'un cas de dependència o de símptomes d'abstinència per 6.000 pacients exposats.<sup>3</sup> La durada mitjana del tractament abans de l'aparició d'aquests efectes adversos era de 3 mesos (de 10 a 409 dies). Un 85% dels pacients prenen les dosis habitualment recomanades ( $\leq 400$  mg al dia), i un 94% no tenia antecedent d'alcoholisme o de dependència als opiacis. En els 4 anys de comercialització de tramadol a Austràlia, s'han rebut 354 notificacions de reaccions adverses per aquest fàrmac, de les quals 11 eren casos de síndrome d'abstinència.<sup>11</sup>

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 80 notificacions que descriuen 173 reaccions adverses. Les més freqüents són les digestives (39,3%), seguides de les neurològiques (22,5%) i les psiquiàtriques (10,4%). Entre les psiquiàtriques s'inclouen tres casos de síndrome d'abstinència en retirar el tramadol en pacients que prenen dosis diàries d'entre 100 i 400 mg des de feia entre 5 i 14 mesos.

## Trastorns respiratoris per fàrmacs ■

Els trastorns respiratoris induïts per fàrmacs són reaccions adverses freqüents. La seva presentació clínica pot tenir una gravetat variable, però hi poden haver casos mortals. En una revisió de les 726 notificacions espontànies de reaccions adverses respiratòries rebudes al Centre de Farmacovigilància de Catalunya entre 1983 i 2000, es va veure que un 7,2% dels casos notificats eren greus (amenaçaven directament la vida del pacient) i que n'hi havia sis amb desenllaç mortal (quatre casos de

## Conclusió

El tramadol és un analgèsic que té un perfil d'efectes indesitjats similar al d'altres opiacis. Atès el risc de síndrome d'abstinència, dependència i d'abús, es recomana suspendre el tractament de manera gradual, sobretot si ha estat prolongat. La seva eficàcia en tractaments prolongats només s'ha demostrat en el dolor crònic en pacients oncològics. Les renovacions de prescripció són una bona ocasió de reavaluar la intensitat del dolor i la justificació del tramadol. Es recomana vigilar els casos de dependència o abús d'aquest opioide i notificar-los al Centre de Farmacovigilància respectiu, a Catalunya, <http://www.icf.uab.es>.

## Bibliografia

- 1 Anònim. Tramadol – a new analgesic. *Drug Ther Bull* 1994; 11: 85-7.
- 2 Anònim. Tramadol (Zydol®) –psychiatric reactions. *Curr Probl Pharmacovig* 1995; 21: 2.
- 3 Anònim. 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 Anònim. 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 Anònim. Tramadol – four years' experience. *Aust Adv Drug React Bull* 2003; 22: 2.

fibrosi pulmonar i dos de broncospasme refractari al tractament). Les reaccions més freqüentment notificades van ser tos associada a diferents inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina, i broncospasme per analgèsics o antiinflamatoris.<sup>1</sup>

Una simptomatologia complexa i/o una anomalia radiològica poden despertar la sospita de reacció adversa a un medicament. Aquesta revisió no pretén ser exhaustiva, sinó només recordar la possible relació entre algunes patologies respiratòries i l'ús de certs fàrmacs per tal d'afavorir que davant aquests tipus de quadres clínics i/o radiològics els medicaments siguin inclosos en el diagnòstic diferencial (vegeu la taula 1).

Taula 1. Presentació clínica d'alguns trastorns respiratoris induïts per fàrmacs

BRONCOSPASME	Analgèsics-antiinflamatoris Anestèsics i relaxants musculars Antibiòtics Contrasts radiològics
EDEMA PULMONAR NO CARDIOGÈNIC	Hidroclorotiazida Ritodrina
HIPERTENSIÓ PULMONAR	Fenfluramina, dexfenfluramina
PNEUMONITIS INTERSTICIAL	Antiandrògens: bicalutamida, nilutamida Antidepressius tricíclics: clomipramina, imipramina Antiepilèptics: carbamazepina, fenitoïna Antiinflamatoris no esteroïdals: indometacina, piroxicam, diclofenac, ibuprofen, naproxen Citotòxics: metotrexat, procarbazona, azatioprina Clorpropamida Nitrofurantoïna Penicil·lamina Sals d'or Sulfamides Sulfasalazina
FIBROSI PULMONAR	Amiodarona Citotòxics: bleomicina, busulfan, clorambucil, ciclofosfamida, carmustina Nitrofurantoïna

De vegades la reacció adversa es deu a un efecte farmacològic conegut del medicament i està relacionada amb la dosi (reacció de tipus A), essent fins a cert punt esperable i, per tant, prevenible. En d'altres ocasions, però, es tracta d'un efecte inesperat, imprevisible i sense relació amb la dosi ni amb el mecanisme d'acció del medicament (reacció de tipus B). Resten molts altres casos en els quals el mecanisme de producció subjacent és desconegut.<sup>2,3</sup> El coneixement d'aquests efectes indesitjats i la sospita que un medicament hi pot estar implicat són importants per facilitar que, davant el cas d'un pacient concret, es retiri el fàrmac sospitós i s'instauri el tractament apropiat.

## Bibliografia

- 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.

## Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola del Medicament

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.net/sanitat/portal/cat/comrismed.htm>

## Reaccions cutànies greus per amifostina

El passat mes de febrer, l'Agència Espanyola del Medicament va informar de la modificació urgent de la fitxa tècnica de l'especialitat farmacèutica Ethylol® (amifostina) a causa del risc de reaccions cutànies greus associades al seu ús.

L'amifostina està indicada per a la protecció dels pacients amb tumors sòlids envers la nefrotoxicitat del cisplatí, en pacients amb càncer d'ovari per a la reducció del risc d'infecció relacionat amb la neutropènia produïda per cisplatí i en pacients amb càncer de cap i coll per prevenir la xerostomia induïda per la radioteràpia. En els

assaigs clínics es va trobar una incidència de reaccions cutànies greus d'un 1% quan s'utilitzava com a radioprotector i d'un 0,07% en la protecció de quimioteràpia.

En els darrers anys se n'ha incrementat l'ús i se n'han anat notificant casos de necròlisi epidèrmica tòxica, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, toxicodèrmies i erupcions ampolloses, alguns amb desenllaç mortal. El *Sistema Español de Farmacovigilancia* ha rebut una notificació de síndrome de Stevens-Johnson i dos d'eritema multiforme, cap d'elles mortal.

La relació benefici-risc del producte es continua considerant favorable en les indicacions autoritzades, però s'ha considerat necessari incloure a la fitxa tècnica la recomanació de vigilar l'aparició de possibles signes o símptomes suggestius d'una reacció dermatològica greu i, en cas que apareguin, interrompre el tractament.

Per a més informació, podeu consultar:  
<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/ethyol.asp>

## ■ Suspensió de la comercialització d'Exolise®

Exolise® és una especialitat farmacèutica que conté extret sec etanòlic de te verd (*Camellia sinensis*) i que està autoritzada per al tractament temporal i complementari de les dietes d'aprimament en persones amb un excés de pes lleuger.

La notificació de quatre casos de sospita de reaccions hepàtiques associades a l'ús d'aquest producte ha

motivats la revisió de les seves dades de seguretat per part del Comitè de Seguretat de Medicaments. A França també se n'han notificat nou casos.

Aquesta revisió ha portat a que el passat set d'abril, l'*Agencia Española del Medicamento* decidís suspendre la comercialització d'Exolise®.

Cal dir que aquest senyal ha estat detectat pel Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Un cop més es demostra la utilitat del sistema de notificació espontània per a la detecció de riscos associats a l'ús de medicaments quan els professionals sanitaris col·laboren amb el programa de la Targeta Groga i notifiquen sospites de reaccions adverses.

Per a més informació, podeu consultar:  
<http://www.gencat.net/sanitat/portal/cat/exolise.htm>

## ■ Retirada del mercat de l'astemizol

El passat mes d'abril, l'*Agencia Española del Medicamento* va anunciar la retirada del mercat de totes les especialitats farmacèutiques que contenen astemizol. Aquesta decisió es va prendre després que el Comitè de Seguretat considerés que la seva relació benefici-risc és desfavorable a causa d'un risc d'arítmies ventriculars més elevat que el d'altres alternatives terapèutiques disponibles.

Per a més informació, podeu consultar:  
<http://www.msc.es/agemed/csmh/notas/astemizol.asp>

**Podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es).**

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

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

**Comitè editorial** Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, M<sup>a</sup> del Mont Llosas, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** 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](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

ISSN en tràmit - Dipòsit Legal B-6420-2003