

Consideraciones para el uso de tramadol en dolor crónico no oncológico en atención primaria de salud (APS)

Considerations for the use of tramadol in chronic non-cancer pain in primary health care (PHC)

Francia Martínez Moscoso¹ , Paula León Stehr^{2,4} , Blanca Peñaloza Hidalgo^{3,4} , Patricio Céspedes Maturana^{3,4,*} 

Resumen

Introducción: tramadol es un analgésico opiode usado frecuentemente para el manejo del dolor crónico no oncológico (DCNO). En Chile, es parte del arsenal farmacológico de los centros de atención primaria para el tratamiento de patologías como artrosis de cadera y rodilla. Es considerado seguro y efectivo, sin embargo, existen reportes de efectos adversos serios por polimorfismos hepáticos, interacciones farmacológicas, intoxicaciones, adicción y muerte. La dosis óptima de tramadol es paciente dependiente. Por esto, es necesario contar con orientaciones específicas para prescribir tramadol de manera segura y eficaz según las características de cada paciente. **Materiales y métodos:** se revisaron guías actualizadas, revisiones sistemáticas y guías de sociedades internacionales sobre el uso de opiodes en DCNO y el uso de tramadol en patologías de DCNO como artrosis, lumbago crónico, dolor neuropático y fibromialgia. **Resultados:** tramadol no está indicado en el tratamiento de cuadros de dolor primario como fibromialgia y en DCNO secundario es un fármaco de segunda línea o no está recomendado. En dolor crónico neuropático (DCN) es segunda línea de tratamiento. En osteoartritis de cadera, rodilla y mano, se reporta efecto analgésico modesto. Sopesar riesgos versus beneficios en estos pacientes. En artritis reumatoide y lumbago crónico se desaconseja su uso. **Conclusiones:** tramadol es un medicamento seguro y efectivo si se indica, administra, supervisa y discontinúa adecuadamente. Sin embargo, puede asociarse a interacciones farmacológicas, efectos secundarios serios, conductas de abuso y usos ilícitos, por lo que es necesario conocer y manejar adecuadamente su farmacología e indicaciones.

Palabras clave: dolor crónico no oncológico (DCNO); opiodes; tramadol; atención primaria de salud (APS); uso racional; analgesia

Abstract

Introduction: Tramadol is an opioid pain medicine commonly used for chronic non-cancer pain (CNC) management. In Chile, it is part of the pharmacological arsenal available in primary care centers for treating specific CNC pathologies, such as hip and knee arthrosis. Tramadol is considered a safe and effective drug. Nevertheless, there are reports of serious adverse effects of tramadol, such as poisoning, addiction, and death, probably caused by liver polymorphisms and drug interaction. The optimal dose of tramadol is patient-specific. Specific knowledge is needed to prescribe tramadol in a safe and effective way according to the patient's medical backward. **Methods:** We review updated guidelines, systematic reviews, and guidelines from international societies about the use of opiodes and tramadol in CNC pathologies such as osteoarthritis, chronic low back pain, neuropathic pain, and fibromyalgia. **Results:** Tramadol has no role in primary pain treatment, such as fibromyalgia, but is a second-line drug for chronic neuropathic pain (CNP) and some secondary pain syndromes. Tramadol has a modest analgesic effect in osteoarthritis patients. Clinicians should always weigh the risks and benefits before prescribing tramadol. Tramadol use is discouraged in rheumatoid arthritis and chronic lumbago. **Conclusions:** Tramadol is a safe and effective drug if correctly indicated, administered, supervised, and discontinued. However, it may be associated with pharmacological interactions, serious side effects, abuse behaviors, and illicit uses, and it is necessary that clinicians know and manage its pharmacology and indications appropriately.

Keywords: Chronic noncancer pain (CNC); opiodes; tramadol; primary health care; rational use; analgesia

Fecha de envío: 2024-01-12- Fecha de aceptación: 2024-03-26

(1) Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(2) Centro Interdisciplinario de Manejo del Dolor. División de Anestesiología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(3) Centro Interdisciplinario de Manejo del Dolor. División de Medicina Familiar. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(4) Centro Interdisciplinario de Manejo del Dolor. UC Christus. Santiago Chile

*Autor de correspondencia: pcespedes@uc.cl



Introducción

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial o descrita así por el paciente (Raja *et al.*, 2020).

La Asociación Internacional para Estudio del Dolor (IASP por su sigla en inglés), clasifica al dolor crónico (DC), es decir, aquel que dura más de 12 semanas, como primario o secundario. El DC primario es en sí mismo una enfermedad y el DC secundario es un síntoma que forma parte de una enfermedad (Trouvin *et al.*, 2019; Häuser *et al.*, 2021).

A su vez, el DC secundario se clasifica en dolor crónico oncológico y dolor crónico no oncológico (DCNO), el que puede ser musculoesquelético (DCME), neuropático (DCN), post traumático, cefálico-orofacial o visceral (Treede *et al.*, 2019). En Chile, la prevalencia del DCNO es 34,7%, siendo más frecuentes el DCME (20%), el DCN (12%) y la fibromialgia (3,9%) (Zitko *et al.*, 2021; Durán *et al.*, 2023).

El DCNO se caracteriza por vías neuronales inefectivamente moduladas que mantienen y exacerbaban la percepción dolorosa frente a estresores ambientales incluso habiendo ocurrido recuperación tisular (Brookoff, 2000). Por esto, el DCNO requiere un abordaje biopsicosocial e interdisciplinario y un tratamiento analgésico multimodal que incluya estrategias no farmacológicas y farmacológicas sobre las distintas vías nociceptivas (Trouvin & Perrot, 2019; Häuser *et al.*, 2021).

La atención primaria de salud (APS) atiende a los pacientes con DCNO, aspirando a implementar según los recursos de cada centro lo permitan, un enfoque biopsicosocial, centrado en la persona y en el desarrollo de los recursos del paciente, su familia y comunidad (Cohen *et al.*, 2021). Las guías clínicas chilenas de DCNO promueven la analgesia multimodal e incluyen tramadol en sus opciones analgésicas, por lo que este medicamento es parte del arsenal farmacológico de los centros de APS (MINSAL, 2021). Por esto, es clave que los clínicos de APS conozcan cómo prescribir de manera segura y eficaz este medicamento.

Tramadol es un analgésico opioide débil que forma parte del segundo peldaño de la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Subedi *et al.*, 2019). Es de amplio uso en dolor moderado a severo, tanto agudo como crónico, especialmente en DCME y DCN. (MINSAL, 2009; MINSAL, 2014; MINSAL, 2021). Si bien es considerado seguro y con bajo poder adictivo, se han descrito efectos adversos tales como interacciones farmacológicas, metabolización hepática ultra-rápida, uso problemático de opioides (UPO), intoxicaciones y muerte (Miotto *et al.*, 2016; Hedenmalm

et al., 2019; Subedi *et al.*, 2019). Tramadol posee características farmacocinéticas genéticamente determinadas y requiere de ajuste de dosis en poblaciones especiales. Por lo anterior, la dosis óptima de tramadol, es decir aquella que logra la máxima analgesia con el mínimo desarrollo de efectos secundarios es altamente paciente específica. Su prescripción, dosificación, monitoreo y desprescripción deben ser cuidadosos y particulares para cada paciente (Subedi *et al.*, 2019; OMS, 2002).

En un estudio en población ambulatoria usuaria de opioides el 29,1% cumplía criterios de UPO, siendo tramadol el opioide más frecuentemente usado (Villanueva *et al.*, 2021). En 2022 se reportaron en Chile al menos 850 casos de intoxicación opiácea de los cuales el 93% fue causado por tramadol (CITUC, 2023). Es también uno de los fármacos más vendidos ilícitamente y es usado para fabricar drogas de abuso (Ministerio del Interior, 2020). No es un opioide controlado por la OMS, expandiéndose su consumo consistentemente en diferentes naciones y asociándose a un uso problemático (Chen *et al.*, 2018). Esto se conjuga con su amplia disponibilidad, una baja percepción de riesgo asociada a su uso y su venta con receta retenida pero, sin control de stock en las farmacias.

El objetivo de este artículo es resumir las recomendaciones más recientes de las guías internacionales para prescribir tramadol de modo racional en APS.

Características de la molécula y farmacología

Tramadol es una prodroga análoga de codeína con mecanismo analgésico dual y sinérgico sobre el sistema nervioso central (SNC). Es agonista débil del receptor opioide mu (μ) e inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina. Sus metabolitos activos son M1 y M5. Su potencia analgésica es 10 veces menor a la de la morfina. Tiene menor riesgo de depresión respiratoria y menor poder adictivo que la morfina. Es excretado renalmente y metabolizado hepáticamente por el citocromo P450 (CYP450), específicamente por su enzima 2D6 (CYP2D6) cuya cantidad y eficiencia es muy variable entre la población por polimorfismos genéticos. Por esto, una misma dosis de tramadol puede ser subóptima, óptima o tóxica para diferentes personas. Por esto, el efecto analgésico y los efectos secundarios de tramadol son directamente proporcionales a la velocidad de metabolización hepática de cada paciente (Miotto *et al.*, 2016; Subedi *et al.*, 2019).

Tramadol tiene un 75% de biodisponibilidad oral, alcanza el *peak* de concentración plasmática en 2-3 horas, tiene una vida media de 6 horas y alcanza una dosis plasmática estable en 2 días cuando se administra cada 6 horas. Una hemodiálisis de 4 horas remueve menos del 7% de la dosis administrada por vía oral (Jenssen, 2019).

Interacciones farmacológicas

La enzima hepática CYP2D6 participa en el metabolismo de tramadol y de diversos fármacos, destacando las siguientes interacciones (Subedi *et al.*, 2019; Krčevski Škvarč *et al.*, 2021):

- **Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS):** coadministrados con tramadol pueden desencadenar síndrome serotoninérgico especialmente en pacientes metabolizadores lentos. Existe mayor riesgo con sertralina, paroxetina y fluoxetina.
- **Benzodiacepinas:** coadministradas con tramadol aumentan el riesgo de depresión respiratoria.
- **Ondansetrón:** antiemético antagonista del receptor de serotonina. Tiene un efecto serotoninérgico opuesto a tramadol. Suele usarse para tratar náuseas secundarias a tramadol. Ambos pierden potencia al ser coadministrados.

Efectos adversos

Los opioides comparten efectos adversos como náuseas, constipación y síndrome de retirada. Algunos especialmente relevantes asociados al uso de tramadol son:

- **Actividad convulsiva:** tramadol disminuye el umbral convulsivo, sobre todo en pacientes con trauma cerebral o actividad convulsiva secundaria a hipoxia. Preferir otros analgésicos en estos pacientes. (Miotto *et al.*, 2016)

- **Síndrome de intervalo QT prolongado:** en pacientes con intervalo QT prolongado, se recomienda evitar tramadol. Si existe riesgo de intervalo QT prolongado se sugiere realizar un electrocardiograma (Cheatle *et al.*, 2019; Häuser *et al.*, 2021; Krčevski Škvarč *et al.*, 2021).
- **Síndrome serotoninérgico:** es causado por una actividad serotoninérgica excesiva en el SNC, se presenta con alteraciones del estado mental, sistema autónomo y actividad neuromuscular (Kaye, 2015).
- **Uso problemático de opioides (UPO):** si bien tiene menor afinidad al receptor opioide μ que morfina, tramadol puede producir euforia y efectos relajantes y ser usado sólo para lograr estos estados (Miotto *et al.*, 2016).

Presentaciones farmacéuticas en Chile

En Chile, tramadol se prescribe en APS para administración por vía oral ya sea en gotas o comprimidos. La presentación en gotas tiene una concentración de 100 mg/mL y el número de gotas equivalentes a 1 mL difiere entre marcas. Por lo tanto, al extender la receta es necesario indicar marca, dosis, número de gotas y concentración para evitar errores de prescripción (Martínez *et al.*, 2017) (Tabla 1). Por otra parte, los comprimidos pueden ser de liberación inmediata o de liberación prolongada y difieren en sus características farmacocinéticas (Tabla 2). También existen presentaciones de tramadol combinado con diclofenaco o paracetamol (Miotto *et al.*, 2016).

Tabla 1: equivalencia en miligramos de tramadol en gotas disponibles en Chile^a

Proveedor	Marca	Número de gotas en 1 mL	Miligramos de tramadol en 1 mL	Miligramos de tramadol en 10 gotas
Sanitas	Manol®	40 gotas	100 mg	25 mg
Chile	Tramadol			
Sanitas	Tramadol			
Grünenthal	Tramal®			
Chile	Timarol®			
Saval	Zodol®			
Andrómaco	Minidol®	32 gotas		31 mg
Recalcine	Analgex®	30 gotas		33 mg
Pasteur	Tral®	25 gotas		40 mg
Opko	Tramadol	24 gotas		42 mg
Medipharm	Zaledor®	22 gotas		45 mg

^a Modificado de Martínez *et al.* (2017)

Tabla 2: farmacocinética de tramadol liberación inmediata y tramadol liberación prolongada^a

	Tiempo hasta el Peak (horas)	Vida media (horas)	Dosis máxima
Tramadol Liberación Inmediata	3	6	400 mg/día
Tramadol Liberación Prolongada	12	9	mg/día

^aElaboración propia según Subedi *et al.* (2019)

Indicaciones de tramadol según tipo de dolor

Las guías internacionales no recomiendan el uso de tramadol en el tratamiento del DC primario (Tabla 3) (Häuser *et al.*, 2021; Dowell

et al., 2022). En DC secundario, la evidencia es controversial. Su uso se ha expandido para el tratamiento de dolores de origen musculoesquelético y neuropático. Para mayor detalle ver tabla 4.

Tabla 3: síndromes de dolor primario^{ab}.

Síndromes de dolor primario
Dolor crónico generalizado
Síndrome de dolor regional complejo
Dolor crónico orofacial primario o cefalea crónica primaria
Dolor crónico visceral primario
Dolor crónico musculoesquelético primario

^aEn todos ellos se desaconseja el uso de tramadol y otros opioides a largo plazo.

^b Adaptado de Treede *et al.* (2019)

Tabla 4: usos terapéuticos de tramadol ^a

Entidad clínica	Recomendación
Dolor neuropático	Evidencia débil para recomendar uso de tramadol como segunda línea. Los medicamentos de primera línea: gabapentinoides, inhibidores de la recaptación de serotonina y adrenalina y los antidepresivos tricíclicos son mejor tolerados, más seguros y eficaces
	No hay datos suficientes de calidad adecuada para probar eficacia de tramadol en el alivio el dolor neuropático (Duehmke <i>et al.</i> , 2017)
	Segunda línea de tratamiento, recomendación débil (Finnerup <i>et al.</i> , 2015)
Dolor músculo esquelético por osteoartritis (cadera, rodilla, mano)	Recomendación condicional, con nivel muy modesto de efectos beneficiosos en el manejo de 3 meses a 1 año. Puede ser apropiado en pacientes con contraindicaciones de anti-inflamatorios no esteroideos o sin opciones quirúrgicas disponibles. Existen preocupaciones sobre posibles efectos adversos
	Su uso debe considerar los beneficios limitados con la probabilidad de aumentar los efectos adversos (April <i>et al.</i> , 2019)
	Pequeños beneficios que probablemente sean superados por los daños. Cualquier beneficio potencial debe sopesarse en términos de riesgos potenciales, particularmente el potencial de dependencia y abuso de opioides (Puljak, 2020)
Dolor músculo esquelético por artritis reumatoide	En la mayoría de los casos se logra un control adecuado de la enfermedad con el uso de anti-inflamatorios no esteroideos glucocorticoides y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, por lo tanto los opioides no están recomendados como analgésicos
	Desaconseja uso de opioides (Smolen <i>et al.</i> , 2023)
	Desaconseja uso de opioides (Fraenkel <i>et al.</i> , 2021)
Dolor músculo esquelético por dolor lumbar crónico	Evidencia de baja calidad para apoyar el uso de tramadol u otros opioides en el tratamiento de dolor lumbar crónico. No existe acuerdo entre los expertos
	Desaconseja uso de opioides (NICE, 2020)
	Recomendación débil para uso de opioides (Häuser <i>et al.</i> , 2021)
	Desaconseja uso de opioides como 1ª línea (Dowell <i>et al.</i> , 2022)
	Evidencia de baja certeza para un efecto analgésico mediano de tramadol con respecto al placebo (Cashin <i>et al.</i> 2023)
Fibromialgia y cuadros de dolor crónico primario	Tramadol no debe ser considerado en el tratamiento de cuadros de dolor crónico primario tales como fibromialgia, cefalea primaria (migraña y cefalea tensional), dolor orofacial, síndrome de intestino irritable, entre otros.
	Recomendación débil para uso de tramadol en fibromialgia (Macfarlane <i>et al.</i> , 2017)

^aFuente: elaboración propia

Prescripción racional de tramadol en DCNO

Al prescribir tramadol se recomienda tener las siguientes consideraciones:

- **Optimizar analgesia multimodal:** antes de iniciar tramadol, se deben optimizar las medidas analgésicas no farmacológicas

y farmacológicas no opioides. Si esto no mejora la analgesia, considerar el inicio de tramadol tras descartar dolor agudo, primario u oncológico. (ver Figura 1). Se debe evaluar el riesgo de UPO mediante un instrumento validado como el Opioid Risk Tool (ORT-OD) (Tabla 5). En un paciente con alto riesgo de desarrollo de UPO es mejor optar por otro tipo de analgésico o realizar monitoreo más estrecho.

Tabla 5: herramienta de evaluación de riesgo de opioides para el trastorno por consumo de opioides (*Opioid Risk Tool to Opioid Use Disorder* ORT-OD).^{ab}

MARCAR SI APLICA	SÍ	NO
Historia familiar de abuso de sustancias		
Alcohol	1	0
Drogas ilegales	1	0
Drogas de prescripción médica	1	0
Historia personal de abuso de sustancias		
Alcohol	1	0
Drogas ilegales	1	0
Drogas de prescripción médica	1	0
Edad entre 16 – 45 años	1	0
Enfermedades psicológicas		
Ezquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno déficit atención, trastorno obsesivo compulsivo	1	0
Depresión	1	0
Puntaje total	1	0

^a Interpretación: ≤ 2 puntos: bajo riesgo de desarrollo de uso problemático de opioides; ≥ 3 puntos: alto riesgo de desarrollo de uso problemático de opioides.

^b Adaptado de Cheatle et al. (2019)

- **Educación:** se debe explicar al paciente conceptos como dosis óptima, efectos secundarios y UPO y aconsejar evitar la conducción de vehículos y manipulación de carga pesada durante su uso. Es necesario acordar que el tratamiento será acotado y que la desprescripción será gradual (Häuser *et al.*, 2021).
- **Vía de comunicación:** se debe acordar una vía de comunicación concreta con el equipo de salud para que el paciente pueda notificar el desarrollo de efectos secundarios.

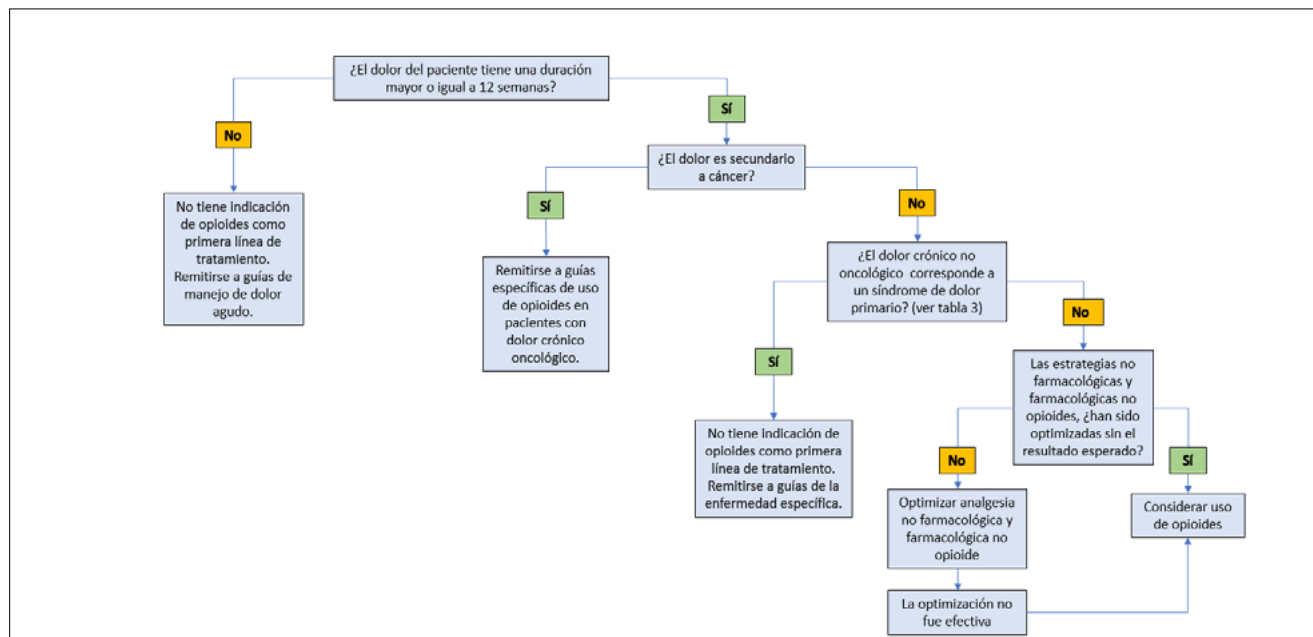


Figura 1: Diagrama de flujo para indicación de opioides ¿Tiene mi paciente indicación de opioides?^a

Fuente: elaboración propia. Adaptado de Dowell *et al.* (2022)

Dosificación en población general: por seguridad, se recomienda comenzar con 25 mg para maximizar la tolerancia al fármaco y detectar oportunamente efectos adversos potenciales. El aumento de dosis debe ser gradual hasta alcanzar la dosis óptima definida como aquella que logra el mayor efecto analgésico con el menor desarrollo de efectos secundarios (Häuser *et al.*, 2021). Al iniciar tramadol en pacientes nunca antes expuestos a opioides se recomienda usar tramadol de liberación inmediata (TLI) para titular más precisamente la dosis diaria requerida y disminuir el riesgo de sobredosis (Dowell *et al.*, 2022).

Para dosis menores de 50 mg, se recomienda usar gotas o presentaciones asociadas con paracetamol cuya dosis es de 37,5 mg de tramadol por comprimido. La presentación en gotas permite fraccionar la dosis según tolerancia. La presentación en comprimidos puede ser mejor tolerada. La presentación escogida, ya sea gotas, comprimidos o una combinación de ambas dependerá de la disponibilidad y la dosis a administrar y puede ser una buena estrategia al comenzar a aumentar las dosis iniciales. Los comprimidos de tramadol no se deben fraccionar porque la distribución del compuesto activo no es homogénea (Jenssen, 2019).

- **Tramadol de Liberación Inmediata (TLI):** la dosis inicial de TLI es de 25 mg cada 24 horas. Si la analgesia es incompleta y no hay efectos secundarios, titular gradualmente cada 3 días con un incremento de 25 mg diarios adicionales. El primer incremento implica un esquema de 25 mg cada 12 horas, el segundo incremento, 25 mg cada 8 horas y el tercer incremento, 25 mg cada 6 horas, logrando una dosis total diaria de 100 mg en aproximadamente 15 días. De ser necesario, se puede aumentar aún más la dosis diaria total en 50 mg cada 3 días con un tope de 400 mg/día. (Jenssen, 2019)
- **Tramadol de Liberación Prolongada (TLP):** reservar para pacientes que han recibido TLI por al menos 1 semana sin lograr analgesia adecuada (Jenssen, 2019). Para el traslape, calcular la dosis total diaria de TLI e iniciar una dosis total diaria de TLP que corresponda al múltiplo de 100 inferior más cercano (Jenssen, 2017). Si luego de la titulación se considera necesario incrementar la dosis de TLP, cada 5 días se debe aumentar 100 mg cada 24 horas con un máximo de 300 mg/día (Jenssen, 2017).
- **Tramadol en gotas:** siempre indicar en la receta la marca, número de gotas, dosis en mg y concentración por mL, advirtiéndole al paciente que las diferentes marcas no usan gotarios equivalentes (Tabla 1) (Martínez *et al.*, 2017).

Dosificación en poblaciones especiales

- **Insuficiencia renal:** ajustar dosis en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 mL/min (Jenssen, 2017). Según corresponda: (Davison *et al.*, 2014; Koncicki *et al.*, 2017; Krčevski Škvarč *et al.*, 2021).
 - **Sin hemodiálisis:** rango de 50 -100 mg cada 12 horas, con 200 mg/día máximo.
 - **En hemodiálisis:** usar otros opioides que no requieren ajuste de dosis como buprenorfina o metadona. Si se ha de usar tramadol, administrarlo luego de cada diálisis con dosis inicial de 25 mg cada 12 horas y con 100 mg/día máximo.
 - **Daño hepático crónico (DHC):** no se recomienda tramadol porque la baja metabolización hepática se traduce en una analgesia insuficiente. (Dwyer *et al.*, 2014; Rogal *et al.*, 2022). Sin embargo, si fuera la única opción disponible, en DHC etapa Child-Pugh A, comenzar con 50 mg diarios con 200 mg/día máximo. En DHC etapa Child-Pugh B, comenzar con 25 mg/día, con 100 mg/día máximo y en DHC etapa Child-Pugh C comenzar con 25 mg con 100 mg/día máximo (Krčevski Škvarč *et al.*, 2021).
 - **Adultos mayores:** iniciar con dosis igual al límite inferior del rango para adultos. Monitorear estrechamente efectos secundarios (Jenssen, 2019). Se sugiere asociar laxantes cuando sea necesario para prevenir cuadros de constipación grave como fecaloma.
 - **Uso pediátrico:** no está recomendado en menores de 12 años (Jenssen, 2019).
 - **Embarazadas:** no está recomendado en embarazadas, durante el parto o la lactancia por posibles efectos graves en el feto y neonato (Jenssen, 2019; Krčevski Škvarč *et al.*, 2021).
- Controles médicos:** se recomienda un primer control a las 2 – 3 semanas para evaluar el logro de una dosis óptima y detectar efectos adversos agudos y UPO. Luego, un control cada 3 meses para chequear efectos adversos a largo plazo del uso de opioides como: inmunodepresión, depresión, trastornos endocrinos, constipación y caídas, especialmente en adultos mayores. (Krčevski Škvarč *et al.*, 2021; Dowell *et al.*, 2022).
- **Duración, desprescripción e interrupción del tratamiento:** no se dispone de estudios que aborden la utilización de opioides durante períodos superiores a 1 año. Se considera

que el uso de opioides es crónico cuando ocurre por 3 a 6 meses consecutivos en un año. (Heins *et al.*, 2021). Se debe considerar interrumpir el tratamiento con tramadol si (Dowell *et al.*, 2022): (1) Surgen efectos adversos intolerables. (2) La analgesia se logra con estrategias no farmacológicas o analgésicos no opioides. (3) No se logra analgesia esperada con dosis máxima tolerada. (4) Se sospecha desarrollo de UPO. La desprescripción puede ser (CDC, 2013; Dowell *et al.*, 2022):

- **Lenta:** indicada luego de un uso de opioides mayor a 1 año. Reducir 10% de la dosis semanal o mensualmente. Si es necesario, se puede usar una combinación de comprimidos y gotas, sin fraccionar los comprimidos.
- **Rápida:** indicada en pacientes con efectos adversos severos. Reducir 25-50% de la dosis cada 2-3 días.

Se deben mantener los analgésicos no opioides durante la desprescripción y sospechar síndrome de retirada si el paciente necesita volver a la dosis original o usa opioides ilícitamente. En este caso, se sugiere detener la desprescripción, enlentecerla o derivar a la unidad de dolor pertinente para su manejo (Dowell *et al.*, 2022).

Conclusiones y discusión

Tramadol es un medicamento seguro y eficaz si se indica, administra, supervisa y discontinúa adecuadamente (Jenssen, 2019). Su disponibilidad en APS como recurso terapéutico es deseable para un tratamiento eficaz de los pacientes con DCNO (MINSAL, 2021). Sin embargo, es importante que los clínicos evalúen la pertinencia de su uso en cada paciente, empleen un esquema de inicio gradual basado en las sugerencias de las últimas guías de manejo del DCNO, monitoreen estrechamente el desarrollo de efectos adversos y discontinúen el fármaco oportunamente (CDC, 2013). Especial atención debe tenerse con los pacientes con más riesgo de desarrollar UPO y en los adultos mayores, más susceptibles a eventos adversos (Jenssen, 2019).

La educación y comunicación permanente con el paciente son claves para que el tratamiento con tramadol sea exitoso, pues el paciente debe estar capacitado para detectar en sí mismo el desarrollo de efectos secundarios, así como el haber alcanzado la dosis analgésica óptima para decidir avanzar o detenerse en el aumento gradual de dosis antes del primer control médico a las 2 semanas (Dowell *et al.*, 2022).

Todos los miembros del equipo de salud deben aprovechar las instancias de trabajo con el paciente para identificar el desarrollo

de eventos adversos y educarlo sobre el buen uso de tramadol, recordándole la importancia de no adquirir fármacos en lugares no establecidos o compartir medicamentos con familiares (OMS, 2002). Sin embargo, contar con equipos de salud adecuadamente capacitados en el uso de tramadol es insuficiente para que su uso sea seguro y eficaz. En este sentido las autoridades sanitarias y los centros de investigación médica también tienen desafíos al respecto (OMS, 2002).

Es deseable la publicación de guías de DCNO actualizadas con la nueva clasificación del dolor propuesta por la IASP, así como el desarrollo de una plataforma informática única de registro en línea de la prescripción de opioides y otros fármacos críticos que permita al clínico conocer prescripciones previas y simultáneas para así evitar tanto el uso crónico indiscriminado como la prescripción múltiple de tramadol (Preuss *et al.*, 2024).

Por otra parte, es necesario desarrollar investigación sobre el uso de tramadol en Chile (Villanueva *et al.*, 2021). Posibles líneas a investigar son la prevalencia de polimorfismos de CYP2D6, la tasa de prescripción de tramadol en distintos niveles de atención de salud, la prevalencia de uso crónico de tramadol y de prescripción simultánea y la tasa de intoxicaciones y de muerte por tramadol. Esta información podría contribuir a tomar decisiones clínicas y sanitarias adaptadas a la realidad nacional y por lo tanto, más efectivas.

Reconocimientos

Financiamiento: este artículo fue desarrollado sin apoyo financiero alguno.

Conflictos declarados por los autores: los autores de este artículo declaran no tener conflictos de intereses.

Contribuciones de los autores según CREDIT:

Conceptualización: Patricio Céspedes M., Paula León S. Investigación: Francia Martínez M. Metodología: Paula León S. Administración del proyecto: Patricio Céspedes M. Recursos: Patricio Céspedes M., Paula León S. Supervisión: Patricio Céspedes M. Validación: Blanca Peñaloza H. Visualización: Francia Martínez M., Paula León S., Blanca Peñaloza H. Escritura – Borrador original: Francia Martínez M., Paula León S. Escritura – Revisión y edición: Francia Martínez M., Paula León S., Blanca Peñaloza H., Patricio Céspedes M.

Agradecimientos. Matías Ignacio Ramírez Allendes. Químico-Farmacéutico. Hospital Clínico San Borja Arriarán. Unidad de Dolor Crónico No Oncológico.

Referencias

- April KT, Bisailon J, Welch V, Maxwell L J, Jüni P, Rutjes A W, Husni M E, Vincent J, Hindi T E, Wells G A & Tugwell P. (2019). Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **5**, CD005522. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005522.pub3>
- Brookoff, D. (2000). Chronic pain: 1. A new disease? *Hospital Practice (1995)* **35**, 45-52, 59. <https://doi.org/10.1080/21548331.2000.11444031>
- Cashin A G, Wand B M, O'Connell N E, Lee H, Rizzo R R, Bagg M K, O'Hagan E, Maher C G, Furlan A D, van Tulder M W, & McAuley J H. (2023). Pharmacological treatments for low back pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *The Cochrane database of systematic reviews* **4**, CD013815. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013815.pub2>
- CDC. (2013). Common Elements in Guidelines for Prescribing Opioids for Chronic Pain. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/common_elements_in_guidelines_for_prescribing_opioids-a.pdf.
- Cheatle M D, Compton P A, Dhingra L, Wasser T E, & O'Brien C P (2019). Development of the Revised Opioid Risk Tool to Predict Opioid Use Disorder in Patients with Chronic Nonmalignant Pain. *The Journal of Pain* **20**, 842-851. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.01.011>
- Chen T C., Chen L C, & Knaggs R D. (2018). A 15-year overview of increasing tramadol utilisation and associated mortality and the impact of tramadol classification in the United Kingdom. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **27**, 487-494. <https://doi.org/10.1002/pds.4320>
- CITUC. (2023). Informe Técnico Casos Opíoides y Anfetaminas (pp. 1-12).
- Cohen S P, Vase L, & Hooten W M. (2021). Chronic pain: An update on burden, best practices, and new advances. *The Lancet* **397**, 2082-2097. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00393-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00393-7)
- Davison S N, Koncicki H, & Brennan F. (2014). Pain in Chronic Kidney Disease: A Scoping Review. *Seminars in Dialysis* **27**, 188-204. <https://doi.org/10.1111/sdi.12196>
- Dowell D, Ragan K R, Jones C M, Baldwin G T, & Chou R. (2022). CDC Clinical Practice Guideline for Prescribing Opioids for Pain — United States, 2022. *MMWR. Recommendations and Reports* **71**, 1-95. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7103a1>
- Duehmke R M, Derry S, Wiffen P J, Bell R F, Aldington D, & Moore R A. (2017). Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **6**, CD003726. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4>
- Durán J, Tejos-Bravo M, Cid V, Ferrecci C, & Calvo M. (2023). Chronic pain in Chile: First prevalence report of noncancer chronic pain, fibromyalgia, and neuropathic pain and its associated factors. *Pain* **164**, 1852-1859. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002886>
- Dwyer J P, Jayasekera C, & Nicoll A. (2014). Analgesia for the cirrhotic patient: A literature review and recommendations. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* **29**, 1356-1360. <https://doi.org/10.1111/jgh.12560>
- Finnerup N B, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin R H, Gilron I, et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* **14**, 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)
- Fraenkel L, Bathon J M, Englan B. R, St.Clair E W, Arayssi T, Carandang K, Deane K D, et al. (2021). 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* **73**, 924-939. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- Häuser W, Morlion B, Vowles K E, Bannister K, Buchser E, Casale R, et al., (2021). European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain. Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *European Journal of Pain* **25**, 949-968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
- Hedenmalm K, Slattery J, Skibicka-Stepien I, Kurz X, & Morales D. (2019). Prescribing patterns of tramadol in adults in IMS® primary care databases in France and Germany between 1 January 2006 and 30 June 2016. *European Journal of Clinical Pharmacology* **75**, 707-716. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-02622-9>
- Heins S E, Buttorff C, Armstrong C, & Pacula R L. (2021). Claims-based measures of prescription opioid utilization: A practical guide for researchers. *Drug and Alcohol Dependence* **228**, 109087. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2021.109087>
- Jenssen P. (2017). ULTRAM ER. Highlights of prescribing information. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021692s015lbl.pdf
- Jenssen P. (2019). ULTRAM. Highlights of prescribing information. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/020281s045lbl.pdf
- Kaye A D. (2015). Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician* **18** 395-400. <https://doi.org/10.36076/ppj.2015/18/395>
- Koncicki H M, Unruh M, & Schell J O. (2017). Pain Management in CKD: A Guide for Nephrology Providers. *American Journal of Kidney Diseases* **69**, 451-460. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.039>

- Krčevski Škarč N, Morlion B, Vowles K E, Bannister K, Buchsner E, Casale R, Chenot J, Chumbley G, Drewes A M, Dom G, Jutila L, O'Brien T, Pogatzki-Zahn E, Rakusa M, Suarez-Serrano C, Tölle T, & Häuser W. (2021). European clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain. Part 2: Special situations. *European Journal of Pain* **25**, 969-985. <https://doi.org/10.1002/ejp.1744>
- Macfarlane G J, Kronisch C, Dean L E, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy G M, et al. (2017). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the Rheumatic Diseases* **76**, 318-328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Martínez M, Herrada L, Muñoz A, Chávez C, & Jirón M. (2017). Prescripción de opioides al alta de un servicio de urgencia. *Revista médica de Chile* **145**, 1565-1568. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872017001201565>
- Ministerio del Interior. (2020). Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas. (4; pp. 1-112). Gobierno de Chile.
- MINSAL. (2009). Guía Clínica de personas de 55 años y más con artrosis de cadera y/o rodilla leve a moderada. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/a01c4b10a7c5219ae04001011f017145.pdf>
- MINSAL. (2014). Guía Clínica AUGÉ Artritis Reumatoide. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: <http://www.repositoriodigital.minsal.cl/bitstream/handle/2015/528/Artritis-Reumatoidea-2014%20%281%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- MINSAL. (2021). Orientación Técnica. Manejo del DCNO en personas de 15 años y más. Atención Primaria. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: <https://www.ached.cl/upfiles/userfiles/files/Orientacion-Tecnica.pdf>
- Miotto K, Cho A K, Khalil M A, Blanco K, Sasaki J D & Rawson R. (2016). Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesthesia & Analgesia* **124**, 44-51. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001683>
- NICE. (2020). Low back pain and sciatica in over 16s: Assessment and management. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59>
- OMS. (2002). Promoción del uso racional de medicamentos: Elementos centrales. Consultado el 24 de marzo de 2024 en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67532/WHO_EDM_2002.3_spa.pdf?sessionid=61D111C3A16BCF4E38EDAFCFC08598A1?sequence=1
- Preuss C V, Kalava A, & King K C (2024). *Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537318/>
- Puljak L. (2020). Can tramadol help adults with osteoarthritis? A Cochrane Review summary with commentary. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions* **20**, 1-3.
- Raja S N, Carr D B, Cohen M, Finnerup N B, Flor H, Gibson S, Keefe F, Mogil J S, et al. (2020). The Revised IASP definition of pain: Concepts, challenges, and compromises. *Pain* **161**, 1976-1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Rogal S S, Hansen L, Patel A, Ufere N N, Verma M, Woodrell C D & Kanwal F. (2022). AASLD Practice Guidance: Palliative care and symptom-based management in decompensated cirrhosis. *Hepatology* **76**, 819. <https://doi.org/10.1002/hep.32378>
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bergstra, S. A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, et al. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* **82**, 3-18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- Subedi M, Bajaj S, Kumar M S, & Yc M. (2019). An overview of tramadol and its usage in pain management. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **111**, 443-451. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.085>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, et al. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* **160**, 19-27. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Trouvin A P, & Perrot S. (2019). New concepts of pain. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* **33**, 101415. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
- Villanueva V, Vélez González, J. C., Castro Lara, A., Villanueva Catalán, V., et al. (2021). Riesgo de uso indebido de opioides prescritos en pacientes con dolor crónico no oncológico en un hospital del sistema mutual en Chile. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* **28**, 82-91. <https://doi.org/10.20986/resed.2021.3845/2020>
- Zitko P, Bilbeny N, Balmaceda C, Abbott T, Cárcamo C, & Espinoza M. (2021). Prevalence, burden of disease, and lost in health state utilities attributable to chronic musculoskeletal disorders and pain in Chile. *BMC public health*, **21**, 937. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-10953-z>