

COLECCIÓN

# FARMACOGENÓMICA

PARA EL MÉDICO  
DE FAMILIA

4

Tramadol





Ediciones SEMERGEN S.L.

*Calle Narváez nº15, 1º Izquierda. 28009, Madrid.*

[www.edicionessemergen.com](http://www.edicionessemergen.com)

Título de la Colección: Farmacogenómica para el médico de familia

Título de la obra: 4. Tramadol.

ISSN: 3101-2205

---



Publicación validada por la Comisión Nacional de Calidad de SEMERGEN:  
CNC 2025-00128-AVAL

© Copyright 2025. Reservados todos los derechos de la edición.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN, S.L.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN S.L.



---

## 4. Tramadol

---

**Enrique J Gamero de Luna**

*Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Experto Universitario en Genética Médica y Genómica.  
Experto Universitario en Medicina Genómica, Farmacogenética, Nutrigenética.  
Coordinador del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*

**María Yanes Rodríguez**

*Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.  
Experto Universitario en Genética Médica y Genómica.  
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada y Enfermedades Raras. SEMERGEN.*

### Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses que puedan haber influido en la elaboración de este trabajo.

### Agradecimientos

Agradecemos profundamente al Dr. Adrián Llerena Ruiz y al Dr. Enrique Terán su generosa contribución intelectual, sus valiosas ideas, orientación y estímulo para la elaboración de este trabajo.





## INTRODUCCIÓN

Tramadol hidrocloreto es un profármaco, cuya forma activa, O-desmetil tramadol (M1), tiene un efecto agonista sobre los receptores opioides  $\mu$  y un efecto inhibitor de la recaptación de serotonina y adrenalina. El 70% del fármaco se elimina por el hígado mediante un proceso de glucuronización y el 30% sin transformar, a través del riñón (figura 1)

Las principales enzimas implicadas son CYP2D6 Y CYP3A4. Polimorfismos en estas enzimas determinan variaciones en su actividad metabólica que tienen trascendencia clínica.

M1 utiliza un transportador de cationes (OCT1), codificado por el gen SLC22A1. Este es un sistema utilizado por un gran número de sustancias (serotonina, histamina, dopamina, noradrenalina, metformina, ...). Polimorfismos de pérdida de función aumentan la toxicidad de tramadol por disminuir su aclaramiento hepático.

CYP2D6 se utiliza como biomarcador, siendo las variantes de Nivel Obligatorio por Cartera de Servicio del SNS: \*3, \*4, \*5, \*9, \*10, \*17, \*29, \*36 y \*41

Otros genes de interés:

1. OPRM1 (receptor  $\mu$ )
2. Catecol-O-metiltransferasa

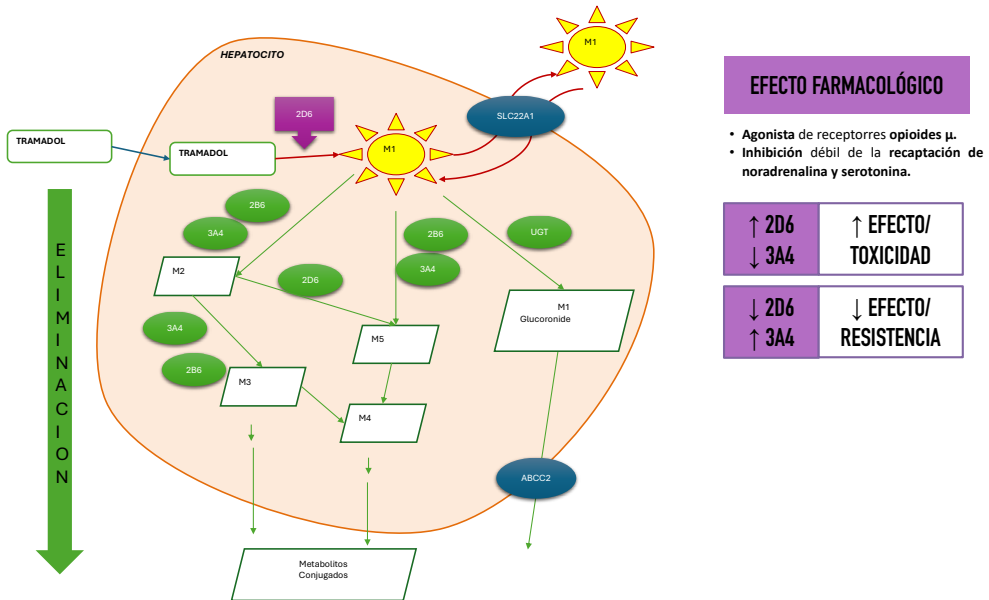


Figura 1. Representación esquemática de la vía de metabolización del Tramadol. (Elaboración propia),



## SINOPSIS DE PUNTOS CRÍTICOS

Los puntos críticos del uso de tramadol se encuentra en:

1. Polimorfismos de CYP2D6, que determinan la disponibilidad de la forma activa.
2. Las rutas de eliminación representadas especialmente por CYP3A4 y las glucotransferasas. Los polimorfismos de aumento o de disminución de función van a determinar, respectivamente, una disminución o un aumento de la cantidad de fármaco y profármaco disponible.
3. Sistemas de transporte de membrana. Polimorfismos de pérdida de función de OCT1 conllevan una disminución del aclaramiento plasmático de M1 y un aumento del riesgo de toxicidad.
4. Otros de menor impacto son los polimorfismos del sistema de metilación (COMT) y de la actividad de los receptores  $\mu$  (OPRM1)
5. Estado de salud, especialmente la insuficiencia hepática y renal.
6. Polifarmacia, que condiciona la saturación y/o activación de las rutas de metabolismo y eliminación de fármacos.
7. Prevalencia de metabolizadores ultrarrápidos CYP2D6:
  - Caucásicos: 1-10%
  - Asia Oriental: 3-4%
  - Afroamericanos: 3-4%
  - Oriente Medio: 11%
  - Norte de África, árabes, etíopes: 28%

## CONDICIONANTES CLÍNICOS Y CONTRAINDICACIONES

1. Menores de 12 años.
2. Adolescentes < 18 años tras amigdalectomía.
3. Evitar en gestación y en la lactancia. Riesgo de toxicidad en el lactante.
4. Intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia lactasa, malabsorción galactosa.
5. Ancianos.
6. Insuficiencia renal.
7. Insuficiencia hepática.

8. Insuficiencia respiratoria.
9. Hipersensibilidad principio activo y excipientes.
10. Situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
11. Pacientes con tendencia a la dependencia de medicamentos.
12. Pacientes diagnosticados de epilepsia.
13. Pacientes con traumatismo craneoencefálicos.
14. Pacientes con presión intracraneal elevada.

## PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS

1. Depresión respiratoria.
2. Convulsión.
3. Suicidio.
4. Síndrome serotoninérgico.
5. Parkinsonismo.
6. Alteraciones del sueño.
7. Pérdida de apetito.
8. Adicción.
9. Síndrome de abstinencia.
10. Prolongación QT.
11. Hemopatías.
12. Hipoglucemia.

## ASIGNACION DE FENOTIPOS Y RECOMENDACIONES

1. **Anotaciones farmacogenéticas por agencias del medicamento internacionales**

### a. FDA (US Food and Drug Administration): Nivel procesable

Los metabolizadores ultrarrápidos (MUs) transforman rápidamente el tramadol en M1, pudiendo presentar depresión respiratoria letal incluso a dosis recomendadas. Se desaconseja su uso.

Los metabolizadores lentos (MLs) acumulan tramadol sin metabolizar, con disminución de la actividad analgésica y mayor riesgo de efectos adversos (náuseas, vómitos, mareos).

**b. HCSC (Health Care Service Corporation): Nivel procesable**

Las fichas técnicas indican que MLs de CYP2D6 pueden tener concentraciones de tramadol aumentadas en comparación con aquellos que son metabolizadores normales (MNs).

**2. Anotaciones farmacogenéticas incluidas en guías clínicas de implementación de los consorcios internacionales (CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, DPGW: Dutch Pharmacogenetics Working Group)**

Hay un consenso en las recomendaciones aportadas por los diferentes consorcios internacionales sobre la conveniencia de sustituir por un fármaco alternativo o realizar cambios en la dosificación en relación con el genotipado de CYP2D6.

**3. Anotaciones farmacogenéticas incluidas en ficha técnica de la AEMPS**

Las fichas técnicas indican que tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado.

La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.

Sin embargo, si el paciente es un MU, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual.

**4. Catálogo Común Pruebas Farmacogenética del Sistema Nacional de Salud.**

Este biomarcador se encuentra incluido en la Cartera de Servicio Nacional. Se recomienda la determinación del genotipo CYP2D6 en pacientes candidatos a tratamiento por interacción de tratamientos concomitantes mediados por el gen CYP2D6, siendo útil para el ajuste de dosificación con la finalidad de conseguir una terapia eficaz y evitar posibles reacciones adversas.

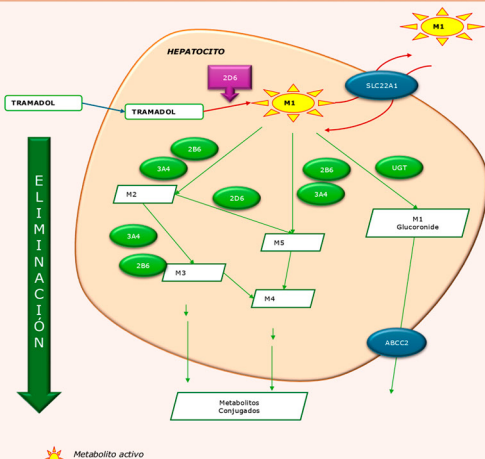


Fenotipos farmacogenéticos	Actividad enzimática (AS)	Genotipo	Recomendación
<b>Metabolizador ultrarrápido</b>	>2,25	Individuos con duplicaciones de alelos funcionales	Evitar su uso por la potencial toxicidad. Si el uso de opioides está justificado, no utilizar codeína.
<b>Metabolizador normal</b>	1,25-2,25	Individuos con: Dos alelos de función normal Dos alelos de función decrecida Un alelo de función normal y un alelo no funcional Un alelo de función normal y un alelo de función decrecida Combinaciones de duplicaciones de alelos que resulten en un AS 1-2	Seguir recomendaciones posológicas de la ficha técnica
<b>Metabolizador intermedio</b>	0-1.25	Individuos con un alelo con función decrecida y un alelo no funcional	Use la dosis ajustada según edad y peso. Si no hay respuesta, considere el uso de un opioide no codeínico.
<b>Metabolizador lento</b>	0	Individuos con dos alelos no funcionales	Evitar su uso por la posibilidad de disminución del efecto analgésico. Considere el uso de un opioide no codeínico
<b>Indeterminado</b>		Individuos con 1 ó 2 alelos de función incierta	Sin recomendación

- En caso de tratamientos concomitantes con fármacos inhibidores/sustratos del gen CYP2D6 se debe tener precaución ya que el fenotipo extrapolado del genotipo puede verse modificado por estos fármacos y puede ser necesario un cambio en la recomendación.
- Opioides no codeínicos: Morfina, morfina, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, metadona e hidromorfona.
- Tratamiento de la depresión respiratoria por abuso de opioides: naloxona (puede aumentar convulsiones) o nalmeveno

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>
2. Ballester P, Muriel J, Peiró AM. CYP2D6 phenotypes and opioid metabolism: the path to personalized analgesia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2022 Apr;18(4):261–75. doi:10.1080/17425255.2022.2085552. PMID: 35649041.
3. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):888–96.
4. Dean L, Kane M. Tramadol therapy and CYP2D6 genotype [Internet]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012– [actualizado 2025 ene 17; citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425165/> PMID: 28520365.
5. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet*. 2022;30(10):1105–13.
6. PharmGKB. FDA-approved label for clopidogrel [Internet]. Stanford (CA): PharmGKB; [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104799>
7. Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). General background text Pharmacogenetics – CYP2D6 [Internet]. Utrecht: KNMP; 2023 nov 16 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: [https://www.knmp.nl/sites/default/files/2023-11/CYP2D6\\_English.pdf](https://www.knmp.nl/sites/default/files/2023-11/CYP2D6_English.pdf)
8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Annotation of FDA label for tramadol and CYP2D6 [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2017 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104799>
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: FDA restricts use of prescription codeine pain and cough medicines and tramadol pain medicines in children; recommends against use in breastfeeding women [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2017 abr 20 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-restricts-use-prescription-codeine-pain-and-cough-medicines-and>
10. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Evaluación de los riesgos del uso del medicamento para el dolor tramadol en niños menores de 17 años [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2015 sep 21 [citado 2025 jun 14]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/93611/download>
11. Widjaja SS, Ichwan M, Chowbay B, Rusdiana, Mardani TH, Jayalie VF. Gene polymorphism impact on opioid analgesic usage. *J Adv Pharm Technol Res*. 2024 Jul-Sep;15(3):135–8. doi:10.4103/JAPTR.JAPTR\_69\_24. PMID: 39290537; PMCID: PMC11404436.



## EFFECTO FARMACOLÓGICO

- Agonista de receptores opioides  $\mu$ .
- Inhibición débil de la captación de noradrenalina y serotonina.



## BIOMARCADOR: CYP2D6

- Polimorfismos genéticos dan lugar a proteínas con diferentes grados de actividad que van a ser las causantes de parte de la variabilidad en el metabolismo del Tramadol.
- Determinación genética: detectar las variantes en los genes **CYP2D6** por genotipado (por ejemplo, paneles o arrays de SNPs por uso de sondas TaqMan) y métodos basados en secuenciación (por ejemplo, Sanger o NGS).
- Variantes Nivel obligatorio por Cartera de Servicio: \*3, \*4, \*5, \*9, \*10, \*17, \*29, \*36, \*41

## TOXICIDAD

- Depresión respiratoria
- Convulsión
- Suicidio
- S. Serotoninérgico
- Adicción/abstinencia
- Prolongación intervalo QT
- Anemia hemolítica
- Leucopenia
- Trombocitopenia
- Taquicardia
- Pérdida de apetito
- Hipoglucemia
- Mareos
- Parkinsonismo
- Alteraciones del sueño

Tratamiento de la depresión respiratoria por abuso de opioides: naloxona (puede aumentar convulsiones) o nalmeffeno.

TIPO DE METABOLIZADOR	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (AS)	EFFECTO TERAPÉUTICO	GENOTIPO	RECOMENDACIÓN
LENTO O POBRE	Sin actividad (0)	No efecto terapéutico.	• Individuos con dos alelos no funcionales.	• Evitar su uso por <b>inefectividad</b> .
INTERMEDIO	Actividad disminuida (0-1.25)	↓ Efecto	• Individuos con un alelo con función decrecida y un alelo no funcional.	• Uso según <b>prospecto ajustado</b> a edad y peso. Si no efecto, <b>sustituir</b> por un opioide no-codeína (ONC).
NORMAL	(1.25-2.25)		• Individuos con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dos alelos de función normal.</li> <li>- Dos alelos de función decrecida.</li> <li>- Un alelo de función normal y un alelo no funcional.</li> <li>- Un alelo de función normal y un alelo de función decrecida.</li> <li>- Combinaciones de duplicaciones de alelos que resulten en un AS 1-2</li> </ul>	• Dosis recomendada.
ULTRARRÁPIDO (Caucásicos: 1-10%; Nortricanos y árabes: 28%)	Actividad aumentada (> 2.5)	↑↑ Efecto	• Individuos con <b>duplicaciones</b> de alelos funcionales.	• Evitar uso por <b>toxicidad</b> • Utilizar ONC • Si no es posible el cambio, <b>40%</b> la dosis.

ONC: Morfina, oximorfona, buprenorfina, fentanilo, metadona e hidromorfona.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Depresores del SNC.
- Sedantes.
- Cimetidina.
- Carbamazepina.
- Fármacos serotoninérgicos.
- Fármacos derivados cumarínicos.
- Ondansetrón.
- Inhibidores de CYP3A4.
- Inhibidores de la MAO.
- Sustratos o inhibidores de CYP2D6.

CYP2D6			CYP3A4	
Negrita: sustratos e inhibidores potentes. S: NO disponen de otras vías metabólicas.				
Sustratos	Inhibidores	Inhibidores	Inductores	
Almotriptán Amiodarona Amiripitina Amoxicapina Aripiprazol Atomoxetina Bisoprolol Bortezomid Indinavir Bupropion Buspirona Cafeína S Captopril Carvedilol Citalopram Clomipramina Cloroquina Clorpromazina Clozapina Codeína Delavirdina Dextrometorfano Diltiazem Donezepilo Nicotina Doxepina Doxorubicina Estrógenos Flecainida	Amiodarona Cloroquina Clorpromazina Cimetidina Citalopram Clomipramina Cloroquina Clozapina Codeína Delavirdina Difenhidramina Doxorubicina Bupropión Fluoxetina Norfluoxetina Paroxetina	Fluvestatina Fluflunazina Fluvoxamida Gefitino Haloperidol Imatinib Imipramina Isoniazida Ketozanazol Lidocaina Metadona Metimazol Nicozanazol Nifedipino Trazodona	Pergolida Pioglitazona Primaquina Propafenona Proporanolol Quinidina Ritonavir Sertralina Sildenafilio Terbinafina Ticlopidina Trancilpromina Trazodona	Rifampicina, carbamazepina, fenitoina
	Aumento de la concentración plasmática de tramadol y disminución de la concentración plasmática de M1.		Aumentan la concentración plasmática de tramadol y puede resultar en un mayor metabolismo a través de CYP2D6 con mayores niveles de M1 → disminuir dosis de tramadol.	Disminuyen la concentración plasmática de tramadol.
	- Disminución efecto terapéutico. - Abstinencia. - Mayor riesgo S. Serotoninérgico. - Convulsiones. Si se suspende el inhibidor: disminuir dosis de tramadol hasta estabilizar el efecto.		- Toxicidad. - Convulsiones. - S. Serotoninérgico. - Depresión respiratoria. La suspensión del inhibidor supone una disminución del efecto terapéutico y posibilidad de S. abstinencia.	- Disminución de la eficacia. - Síndrome de abstinencia. La suspensión del inductor aumenta la toxicidad.

## REGULACIÓN

- **Anotaciones farmacogenéticas por agencias del medicamento internacionales**  
**FDA: Nivel procesable**  
 En FT indican que los MUs de CYP2D6 convierte el tramadol en su metabolito activo más rápidamente, y que siguiendo la dosis recomendada pueden tener depresión respiratoria letal o potencialmente mortal, no debiendo usar tramadol.  
**HCSC: Nivel procesable**  
 En FT indican que MUs CYP2D6 pueden tener concentraciones de tramadol aumentadas en comparación con aquellos que son MUs.
- **Anotaciones farmacogenéticas incluidas en guías clínicas de implementación de los consorcios internacionales**  
 La recomendación e información farmacogenética sobre Tramadol la podemos encontrar en las guías clínicas internacionales de farmacogenética CPIC y DPGW. La guía CPIC establece cambio a un fármaco alternativo. La guía DPGW establece cambio a un fármaco alternativo o cambio de dosificación en relación con el genotipo CYP2D6.
- **Anotaciones farmacogenéticas incluidas en FT AEMPS**  
 Las FT indican que tramadol es metabolizado por la enzima hepática CYP2D6. Si un paciente presenta una deficiencia o carencia total de esta enzima, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado. La inhibición de uno o ambos tipos de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6, que intervienen en la biotransformación de tramadol, puede afectar a la concentración plasmática de tramadol o de su metabolito activo.
- **Catálogo Común Pruebas Farmacogenética del SNS**  
 Se recomienda la determinación del genotipo CYP2D6 en pacientes candidatos a tratamiento por interacción de tratamientos concomitantes mediados por el gen CYP2D6, siendo útil para el ajuste de dosificación con la finalidad de conseguir una terapia eficaz y evitar posibles reacciones adversas.

## CONDICIONAMIENTOS CLÍNICOS

- Población pediátrica.
- Adulto mayor.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Hipersensibilidad al principio activo y excipientes.
- Situaciones de intoxicaciones agudas por alcohol, hipnóticos, analgésicos, opioides u otros psicotrópicos.
- Pacientes diagnosticados de epilepsia.
- Síndrome de abstinencia.
- Pacientes con traumatismo craneoencefálico.
- Insuficiencia respiratoria.
- Pacientes con presión intracraneal elevada.
- Insuficiencia respiratoria.
- Pacientes con tendencia a la dependencia de medicamentos.
- Situación de postoperatorio en niños.
- Niños con deterioro de la función respiratoria.
- Intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia lactasa, malabsorción galactosa.
- Embarazo.
- Lactancia.

FT: ficha técnica; MU: metabolizador ultrarrápido; ML: metabolizador lento; MN: metabolizador normal

