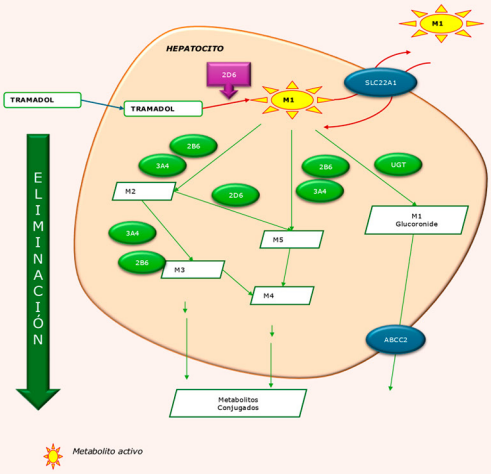
FARMACOGENÓMICA
TRAMADOL

SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria AP
CNC 2026-00007-AVAL



EFECTO FARMACOLÓGICO

- **Agonista** de receptorres **opioides μ.**
- **Inhibición** débil de la **recaptación de noradrenalina y serotonina.**

↑ CYP2D6 ↓ CYP3A4	↑ EFECTO/ TOXICIDAD
↓ CYP2D6 ↑ CYP3A4	↓ EFECTO/ RESISTENCIA

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 **nalmefeno**.

TIPO DE METABOLIZADOR	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA (AS)	EFECTO TERAPÉUTICO	GENOTIPO	RECOMENDACIÓN
LENTO O POBRE	Sin actividad (0)	No efecto terapéutico.	• Individuos con **dos alelos no funcionales**.	• **Evitar** su uso por **infectividad**.
INTERMEDIO	Actividad disminuida (0-1.25)	↓ Efecto	• Individuos con **un alelo con función** decrecida y un alelo no funcional.	• Uso según **prospecto ajustado** a edad y peso. Si no efecto, **sustituir** por un opioide no-codeína (ONC).
NORMAL	(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	• Dosis recomendada.
ULTRARRÁPIDO (Caucásicos: 1-10%; Norteafricanos y árabes: 28%)	Actividad aumentada (> 2.5)	↑↑ Efecto	• Individuos con **duplicaciones** de alelos funcionales.	• Evitar uso por **toxicidad** • Utilizar ONC • Si no es posible el cambio, ↓ **40%** 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 Negrita: sustratos e inhibidores potentes. §: NO disponen de otras vías metabólicas.						CYP3A4	
Sustratos			**Inhibidores**			**Inhibidores**	**Inductores**
Almotriptan Amiodarona **Amitriptilina** §**Amoxapina** **Aripiprazol** **Atomoxetina** Bisoprolol Bortezomid Bupropion Buspirona Cafeína §**Captopril** **Carvedilol** §Citalopram Clomipramina **Cloroquina** Clorpromazina Clozapina **Codeína** Delavirdina **Dextrometorfano** Diltiazem Donezepilo **Doxepina** **Doxorubicina** Estrógenos **Flecainida**	§**Flufenazina** **Fluoxetina** §Flufenazina **Fluvoxamina** Galantamina **Haloperidol** **Imipramina** Indinavir §**Labetalol** **Lidocaina** §**Lomustina** §**Maprotilina** §**Metilfenidato** Metoclopramida **Metoprolol** **Mexiletina** **Mirtazapina** **Moclobemida** §Morfina Nelfinavir Nevirapina Nicardipino Nicotina Nifedipino **Nortriptilina** Olanzapina Omeprazol	Ondansetron §**Oxicodona** Palonosetron §**Paroxetina** **Perfenazina** §**Procainamida** **Propafenona** Propofol **Propranolol** Quetiapina Ranitidina **Risperidona** Ritonavir Ropivacaina Saquinavir Selegilina **Sertralina** **Tamoxifeno** **Tamsulosina** Tiotropio **Tolterodina** **Tramadol** Trazodona **Venlafaxina** Vinblastina Zolpidem §**Zuclopentixol**	Amiodarona Cloroquina **Clorpromazina** Cimetidina Citalopram Clomipramina Cloroquina Clozapina **Cocaína** Codeína **Delavirdina** Difenhidramina Doxorubicina Bupropión **Fluoxetina** **Norfluoxetina**	Fluvastatina Flufenazina Fluvoxamina Gefitinib Haloperidol Imatinib Imipramina Isoniazida Ketoconazol Lidocaina Metadona Metimazol **Miconazol** Nicardipino **Paroxetina**	**Pergolida** Pioglitazona Primaquina Propafenona Propranolol **Quinidina** **Ritonavir** **Ropinirol** Sertralina Sildenafilo **Terbinafina** Ticlopidina Tranilcipromina Trazodona	Macrólidos Azólicos Inhibidores de la proteasa Amiodarona, Quinidina, …	Rifampicina, carbamazepina, fenitoína
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 MLs CYP2D6 pueden tener concentraciones de tramadol aumentadas en comparación con aquellos que son MNs.
- **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 genotipado 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