

**Vol. IX (nº 3) -JUNIO DE 2001-**

**Artículo original**

El Servicio de Comercio Exterior

**Ficha farmacológica**

Tramadol

**Investigaciones autorizadas**

Estudio CRASH

MINISTRO DE SALUD  
Dr. HÉCTOR LOMBARDO

SECRETARIO DE POLÍTICAS Y  
REGULACIÓN SANITARIA  
DR. HÉCTOR MOGUILEVSKY

**A N M A T**  
ADMINISTRACIÓN  
NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS,  
ALIMENTOS Y  
TECNOLOGÍA MÉDICA

**Dirección Nacional**

**Comisión Interventora en la ANMAT**

Dr. Roberto Lugones  
Dr. Norberto Palavicini  
Dr. Claudio Rubén Amenado

**Sub Dirección**

Prof. Tit. Dra. Estela R. Giménez

**Dto. de Relaciones Institucionales y Comunicación Social**  
Prof. Adj. Dr. Roberto Lede

**Servicio de Comunicación Social**  
Dr. Pablo U. Copertari

**Diagramación y textos**  
Lic. Martín De Biase  
Juan José Fontana  
Iván Marcos

**Diseño de portada**  
J.J.F.

Queda hecho el depósito que marca la ley 11.723  
Copyright 1995 ANMAT  
Printed in Argentina

# ANMAT RESPONDE



**COSULTAS ACERCA DE  
LA LEGALIDAD DE LOS  
MEDICAMENTOS**



**ANMAT  
RESPONDE**

**RESPUESTA  
AL USUARIO  
ADQUIRENTE**



**0800-333-1234**



**4342-4578**



**E-MAIL**

**responde@anmat.gov.ar**

**ANMAT**

**AV.DE MAYO 869, CAP. FED.**

**CONSULTAS O DENUNCIAS SOBRE ALIMENTOS,  
SUPLEMENTOS DIETARIOS O ALIMENTOS ESPECIALES:**

**Vigilancia Alimentaria:**

Tel. 4340-0800 ó 4340-0900 interno 3526 ó 3537

e-mail: tvelich@anmat.gov.ar

**CONSULTA SOBRE FALTA DE EFICACIA, FALLAS DE CALIDAD  
Y EFECTOS ADVERSOS DE MEDICAMENTOS:**

**Farmacovigilancia**

Tel. ídem internos 1164/66

e-mail: snfvg@anmat.gov.ar

**CONSULTAS SOBRE FARMACIAS Y DROGUERÍAS:**

**Dirección de Fiscalización Sanitaria**

Tel. 4379-9000

## El Servicio de Comercio Exterior

### La necesidad de estar informados

No es una novedad que la ANMAT tiene bajo su competencia una gran cantidad de actividades relacionadas con la salud humana. Ello provoca que, diariamente, centenares de personas -profesionales y consumidores- se acerquen hasta nuestras oficinas para cumplir diversos trámites.

Nuestra responsabilidad principal es dar respuesta a estas solicitudes en tiempo y forma, a fin de que la gente no se vea obligada a desperdiciar tiempo y esfuerzos adicionales. Pero de allí deriva otra obligación adicional que no podemos eludir: la de informar debidamente acerca de cuál es la forma adecuada de llevar a cabo dichas tramitaciones, sobre todo aquellas en las cuales la salud está en riesgo y toda demora puede acarrear perjuicios de imposible o muy difícil reparación.

El Servicio de Comercio Exterior de la ANMAT, que depende de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos y Afines (CEMA), recibe diariamente a unas 60 personas, muchas de ellas cargadas de angustias y necesitadas de que se las atienda de una forma rápida, adecuada y efectiva. Ello ocurre sobre todo en relación a las recetas de uso compasivo, mediante las cuales se tramita la adquisición en el exterior del país de medicamentos que no se elaboran en la Argentina. En la misma situación se encuentran aquellas personas que, por padecer determinadas enfermedades específicas para las cuales no existe otro tratamiento, deben gestionar la autorización para que se les administre Talidomida.

No resulta extraño que, al concurrir a la ANMAT para realizar las gestiones pertinentes, no puedan completar su trámite por no cumplir con todos los requisitos. De allí que se sucedan idas y venidas para cumplir con los requerimientos y que el tiempo se transforme en el enemigo a vencer.

Muchas veces, son los mismos profesionales de la salud quienes, al no poseer los formularios correspondientes o desconocer los requisitos para completarlos adecuadamente, perjudican involuntariamente a sus pacientes.

Para evitar estos trastornos, a lo largo de este Boletín de Profesionales daremos a conocer todo aquello que sea imprescindible para que puedan evitarse demoras innecesarias, exhibiendo los datos y, en los casos de mayor necesidad, también los formatos de las planillas.

El Servicio de Comercio Exterior también tiene competencia en otros trámites de gran relevancia: los despa-

chos especiales (importación de medicamentos y muestras biológicas para la investigación y uso específico en instituciones oficiales) y la exportación de especialidades medicinales de uso familiar (envío de dichos productos a parientes que residen en el extranjero). Con respecto a estas diligencias, también brindamos en este número la información imprescindible.

No nos ocuparemos aquí de otras tramitaciones específicas que realizan las empresas ("mercadería en tránsito" e "importación y exportación de medicamentos para la realización de ensayos clínicos"), ya que quienes las efectúan conocen acabadamente cuál es su mecánica.

Por otra parte, en cuanto a las personas que residen en el interior del país, es importante que sepan que en cada provincia existen Delegaciones Sanitarias Federales, en las cuales pueden consultar sobre la forma de efectuar el trámite antes de iniciarlo en la ANMAT. De ese modo, evitarán encontrarse con inconvenientes al llegar a Buenos Aires, luego de recorrer cientos -y a veces hasta miles- de kilómetros. Por ese motivo, también brindamos la dirección y el número telefónico de cada una de esas reparticiones (cuadro n° 3).

Con la información contenida en este número, esperamos dar satisfacción a los requerimientos más habituales, para que tanto los profesionales de la salud como el público en general -estos últimos a través del consejo que aquellos le brinden- puedan resolver sus trámites en el menor tiempo posible.

### 1- MEDICAMENTOS DE USO COMPASIVO

Uno de los problemas más habituales es el que se presenta con respecto a las llamadas "recetas de uso compasivo". Por medio de ellas, los pacientes con patologías a las que se les prescribe medicación que no se comercializa en la Argentina, pueden adquirirla en el exterior.

El trámite, que se encuentra exento de arancel, requiere en primer lugar que el médico complete la receta original y la declaración jurada del modo adecuado, sin tachaduras, enmiendas ni omisión de datos. De este modo, permitirá que la presentación del paciente sea aceptada sin demoras y le evitará muchos trastornos. A continuación, debe informar al paciente sobre la restante documentación que debe agregar y aconsejarle que, en lo posible, antes de iniciar las gestiones en la ANMAT concurra a la Delegación Sanitaria Federal de

su provincia.

En síntesis, según la disposición ANMAT n° 840/95, quien solicite para la importación de medicamentos de uso compasivo debe recordar lo siguiente:

1- Debe presentar la receta original, firmada por el médico, en la que consten los siguientes datos:

- Nombre y apellido del paciente.
- Nombre del medicamento.
- Cantidad total de la medicación que se requiere para un tratamiento que no supere los sesenta días.

2- También debe adjuntar la declaración jurada original, completada de puño y letra por el médico tratante, sin omitir ningún dato y sin que consten tachaduras ni enmiendas (facsímil del formulario en cuadro n°2). Deben agregarse otras dos copias de la declaración.

3- La prescripción de la medicación es por sesenta días, por lo que serán rechazadas las declaraciones juradas que superen ese lapso.

4- Recordar que, en caso de que el tratamiento sea prolongado, deberá realizar el mismo trámite las veces que sea necesario, siempre cada sesenta días.

5- La presentación del trámite en la ANMAT puede realizarse de 10 a 13 y de 14 a 16 hs., en el Departamento de Comercio Exterior (Av. de Mayo 869, 2° piso). Los pacientes del interior del país pueden gestionar la autorización por correo, enviando la receta original, la declaración jurada y las dos copias, las cuales serán devueltas por la misma vía.

6- El trámite se autoriza en el momento de su presentación. Luego, el paciente debe encargarse de pedir el medicamento, en las empresas o couriers existentes.

#### CUADRON° 1. DECLARACIÓN JURADA PARA GESTIONAR LA IMPORTACIÓN DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

El doctor.....Matrícula Profesional N°.....con domicilio legal constituido en la calle.....  
 .....N°.....piso.....Dpto.....Loc.....  
 .....certifica haber recetado la especialidad.....  
 .....cantidad .....país de origen .....para un  
 tratamiento de 60 (sesenta) días, de acuerdo a la siguiente posología.....  
 .....para ser administrada al paciente.....  
 .....domiciliado en la calle.....  
 .....N°.....Piso.....Dpto.....  
 Tel.....Localidad.....  
 Provincia.....quien padece.....  
 .....  
 (DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD)  
 Localidad .....de .....de 20.....

FIRMA Y SELLO ACLARATORIO

## 2- RECETAS DE TALIDOMIDA

Una buena parte de las solicitudes que se inician ante el Servicio de Comercio Exterior de la ANMAT se relacionan con la necesidad de administrar Talidomida a pacientes con determinadas enfermedades específicas (eritema nodoso leproso, aftas oro-genitales, lupus eritematoso discoide, síndrome de Behcet, prurigo actínico, enfermedad injerto vs. huésped) que no hayan respondido a los tratamientos habituales.

De todos modos, debe tenerse en cuenta que los pedidos de Talidomida para quienes padecen la Enfermedad de Hansen (lepra) no deben realizarse en la ANMAT, ya que existe en nuestro país el "Programa Nacional de Lepra", mediante el cual se suministra la droga en forma gratuita. En estos casos, es necesario comunicarse con el n° telefónico (011) 4331-7732, int. 125 ó 126.

Los restantes pacientes que deban ser tratados con Talidomida necesitan estar advertidos de que, debido a los antecedentes de malformaciones congénitas relacionados con el uso indiscriminado de la droga, la Disposición ANMAT n° 2074/97 ha regulado su expendio bajo un estricto control sanitario. Ello implica que:

1- El paciente debe presentar, ante el Servicio de Comercio Exterior de la ANMAT (Av. de Mayo 869, 2° piso) una receta confeccionada por el profesional médico tratante, quien debe estar matriculado en la Argentina. En ella se incluirán los siguientes datos:

- Nombre y apellido del paciente.
- Edad.

- Diagnóstico (sin este dato, la autorización no puede concederse)

- Nombre de la droga.

- Dosis diaria.

- Cantidad total de la droga que se solicita, teniendo en cuenta que el período máximo de tratamiento para el cual se autoriza es de tres meses.

2- En el momento de la presentación (que no es arancelada y debe realizarse de 10 a 13 o de 14 a 16 hs.), el paciente presentará además una fotocopia de la receta. También entregará o firmará en el acto la declaración de consentimiento informado, cuyo contenido se detalla en el cuadro n° 3.

3- Una vez concluido el trámite, el medicamento que contenga Talidomida podrá ser adquirido en el único laboratorio que actualmente comercializa la droga en la Argentina (Dr. Lazar), contra la presentación y retención de la receta intervenida por la ANMAT. La sede de la firma se encuentra en Ayacucho 318, Capital Federal.

4- Los pacientes que residen en el interior del país tienen la posibilidad de gestionar el suministro de la droga directamente con el laboratorio, sin concurrir a la ANMAT. Para ello, deben comunicarse directamente con la firma (al n° tel. 011-4956-4686), para concertar el envío de la receta correspondiente y la recepción del medicamento. En estos casos, la empresa se encargará de la autorización de la receta ante esta Administración Nacional.

### CUADRO N° 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO ACEPTANDO LA ADMINISTRACIÓN DE TALIDOMIDA

La Talidomida es un medicamento utilizado para el tratamiento de diversas enfermedades, basado en su capacidad inmunomoduladora.

En el año 1960, fue prohibida la venta de la Talidomida luego de la confirmación de malformaciones congénitas por el uso de la misma durante el embarazo. Se calcula que existieron, en todo el mundo, entre 6.000 y 12.000 nacimientos de niños con una malformación determinada llamada focomelia.

Actualmente, la Talidomida puede ser indicada para el tratamiento de cierto tipo de enfermedades como ser aftas oro-genitales, lupus eritematoso discoide, síndrome de Behcet, prurigo actínico, enfermedad injerto vs huésped, que no hayan respondido a los tratamientos habituales específicos.

Si la persona que va a recibir esta medicación es una mujer en edad fértil, se deberá previamente haber establecido un tratamiento anticonceptivo eficaz, con el fin de evitar los riesgos de malformación congénita. Bajo ninguna causa puede aceptar embarazarse durante el tratamiento con Talidomida.

Se recomienda leer cuidadosamente el prospecto interno del medicamento.

Habiéndose leído lo expuesto anteriormente, tomo conocimiento de los riesgos que implica el tratamiento con la Talidomida indicada por el profesional médico.

Dr. ....

.....  
Firma y aclaración del paciente

### 3- EXPORTACIÓN DE MEDICAMENTOS DE USO FAMILIAR

Este trámite, también exento de arancel, podrán realizarlo aquellas personas que necesitan enviar medicamentos a familiares que residen o se encuentran temporariamente en el exterior del país. Es necesario tener en cuenta que no pueden enviarse psicotrópicos, preparados magistrales ni muestras médicas.

La gestión debe realizarse de la siguiente manera:

1- Se retira el formulario correspondiente en el Correo Argentino o en la misma ventanilla del Departamento de Comercio Exterior de la ANMAT. Allí deben completarse los siguientes datos:

- Nombre y apellido del remitente.
- Nombre y apellido del destinatario.
- Nombre de los medicamentos que se envían.
- Cantidad de los medicamentos que se envían.

2- Se entrega el formulario en la ventanilla, por triplicado, de 10 a 13 o de 14 a 16 hs. En el mismo momento deben presentarse para su control los medi-

camentos a enviar, dentro de sus cajas correspondientes, tal como fueron adquiridos en la farmacia.

### 4- DESPACHOS ESPECIALES PARA INSTITUCIONES OFICIALES

Mediante los despachos especiales, los hospitales públicos o instituciones oficiales de la Argentina pueden gestionar sin cargo la importación y exportación de medicamentos o material biológico para investigación o uso propio.

Para esta clase de trámites no se completa ningún formulario especial, sino que el solicitante debe presentar una nota en el Servicio de Comercio Exterior (de 10 a 13 o de 14 a 16 hs.). En ella debe explicar los motivos por los cuales formula el requerimiento.

Las instituciones u hospitales ubicados en el interior del país deben concurrir, en primera instancia, a la Delegación Sanitaria Federal de su provincia (ver cuadro n° 3) para que ésta avale el pedido. Con posterioridad, el trámite debe ser enviado por correo al Servicio de Comercio Exterior, para que sea autorizado.

#### CUADRO N° 3: DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE LAS DELEGACIONES SANITARIAS FEDERALES

MINISTERIO DE SALUD  
COORDINACIÓN DE DELEGACIONES  
SANITARIAS FEDERALES  
A/C DR. GONZALEZ CARRIZO, OSCAR  
AV. 9 DE JULIO N° 1925 - 8° PISO  
C.P. 1332 - CAPITAL FEDERAL  
TE. 011-4379-9042 - FAX: 011-4379-9126

D.S.F. BUENOS AIRES  
DR. CARLOS R. BRUNO  
CALLE 1 N° 871  
TE./FAX: 0221-4271756  
C.P. 1900 - LA PLATA

D.S.F. CATAMARCA  
A/C LIC. OLGA AMMANN  
CASEROS N° 812  
TE. 03833-425125  
C.P. 4700 - Sn. F. DEL V. DE CATAMARCA

D.S.F. CORDOBA  
DRA. GRACIELA BORSOTTI  
9 DE JULIO N° 356  
TE. 0351-4221267/4237460/4231188  
FAX 0351-4214791  
C.P. 5000 - CORDOBA

D.S.F. CORRIENTES  
SR. JACINTO ALBERTO PAREDES  
RIVADAVIA 1245  
TE. 03783-421179  
FAX 03783-421029  
C.P. 3400 - CORRIENTES

D.S.F. CHACO  
DRA. ANA LIA OTAÑO  
REMEDIOS DE ESCALADA N° 265/91  
TE. 03722-422783  
C.P. 3500 - RESISTENCIA

D.S.F. CHUBUT  
SRA. MARTA VENTURA  
SAN MARTIN 1045  
TEL/FAX 02965-431139  
C.P. 9100 - TRELEW

D.S.F. ENTRE RIOS  
DR. JORGE ROSSI  
ECHAGUE N° 661  
TE./FAX 0343-4233461  
C.P. 3100 - PARANÁ

**CUADRO N° 3: DIRECCIONES Y TELÉFONOS DE LAS DELEGACIONES  
SANTARIAS FEDERALES (CONT.)**

D.S.F. FORMOSA  
A/C SRA. ELSA SOTO  
SAAVEDRAN° 378/80  
TE./FAX 03717-426220  
C.P. 3600 - FORMOSA

D.S.F. JUJUY  
DR. HECTOR D. YUFRA  
SAN MARTÍN N° 61  
TE. 0388-4226439  
FAX 0388-4226603  
C.P. 4600 - JUJUY

D.S.F. LA PAMPA  
DR. PEDRO A. BININI  
OLASCOAGA N°751  
TE. 02954-433995  
C.P. 6300 - SANTA ROSA

D.S.F. LA RIOJA  
DR. CLEMENTE E. HEREDIA  
BELGRANO N° 50 - 1°PISO  
TE. /FAX 03822-426541  
C.P. 5300 - LA RIOJA

D.S.F. MENDOZA  
A/C DR. MANUEL GOMEZ  
ESPAÑA N° 1425 - 2° PISO  
TE. 0261-4200018  
FAX 0261-4291156  
C.P. 5500 - MENDOZA

D.S.F. MISIONES  
A/C SRA. LIDIA A. LESCAFFETTE  
JUNÍN N° 2331  
TE./FAX 03752-434384  
CP. 3300 - POSADAS

D.S.F. NEUQUÉN  
SR. MIGUEL FIGUEROA  
AV. ARGENTINA N° 1075 - MONOBLOCK «C» 1°P.  
TE. 02994-424118  
C.P. 8300 - NEUQUÉN

D.S.F. RÍO NEGRO  
A/C DRA. ANA M. CLIMENT  
EVACIO GARRONE N°331  
TE./ FAX 02920-422420  
C.P. 8500 - VIEDMA

D.S.F. SALTA  
A/C ING. AGUILERA  
GUEMES N° 125  
TE./FAX 0387-4310684  
CP. 4400 - SALTA

D.S.F. SAN JUAN  
A/C SR. ROBERTO GIL  
SANTA FE N° 179 - OESTE  
TE./FAX 0264-4226140  
C.P. 5400 - SAN JUAN

D.S.F. SAN LUIS  
DRA. MARTA ESCRIBANO DE CAPPIELLO  
FALUCHO ESQUINA JUNÍN  
TE. 02652-423644  
FAX 02652-423143  
C.P. 5700 - SAN LUIS

D.S.F. SANTA CRUZ  
A/C DR. JUAN CARLOS TABOADA  
RAMÓN Y CAJAL 175  
TE. 02966-422306  
C.P. 9400 - RÍO GALLEGOS

D.S.F. SANTA FE  
DR. RAIMUNDO P. SABAO  
OBISPO GELABERT N° 2964  
TE. 0342-4522468/4520946  
FAX 0342-4554414  
C.P. 3000 SANTA FE

D.S.F. SANTIAGO DEL ESTERO  
A/C DR. CONRADO ALCORTA  
INDEPENDENCIA N° 1549  
TE./FAX 0385-4222614  
C.P. 4200 - SANTIAGO DEL ESTERO

D.S.F. TUCUMÁN  
A/C DR. JULIO C. L. PICON  
AV. EL LÍBANO N° 956  
TE. 0381-4330841  
FAX 0381-4237459  
C.P. 4000 - SAN MIGUEL DE TUCUMAN

## INTERVENCIONES DEL SERVICIO DE COMERCIO EXTERIOR DURANTE EL AÑO 2000

RUBRO	CANTIDAD	PORCENTAJE	PROMEDIO MENSUAL
Recetas de uso compasivo (Disp. 840/95) (sin arancel)	6226	59,30%	566
Recetas Talidomida (Disp. 2074/97) (sin arancel)	1855	17,67%	168,6
Importación y exportación de medicamentos y muestras biol. p/ E. clínicos aprobados por dis- posición ANMAT - (aranceladas)	2150	20,48%	195,5
Importación de medicamentos y muestras biológicas para inst. oficiales (No ens. clínicos - s/arancel)	154	1,47%	14,0
Exportación de medicamentos uso familiar (s/arancel)	83	0,79%	7,5
Recetas de Uso Compasivo recibidas y enviadas al interior por correo (sin arancel)	21	0,20%	1,9
Medicamentos en tránsito - Mercosur (aranceladas)	10	0,10%	0,9
TOTAL	10499	100.00%	



## TRAMADOL

### Categoría

Analgésico

### Indicaciones aceptadas

Tratamiento del dolor. Tramadol está indicado para el tratamiento del dolor moderado a severo. Ha sido utilizado en el tratamiento post-quirúrgico de intervenciones ortopédicas, ginecológicas y cesáreas.

### Características fisicoquímicas

- Origen: sintético
- Peso Molecular: 299.84
- pKa: 9.41

### Mecanismo de acción

Tramadol es un analgésico de acción central; no está químicamente relacionado con los opiáceos. Aunque el mecanismo de acción no está totalmente dilucidado, se sabe que se une a los receptores opiodes  $\mu$  e inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Se diferencia de los opiodes típicos por su habilidad de inhibir la recaptación neuronal de monoaminas a la misma concentración con que se une a los receptores opiodes  $\mu$ .

Tramadol es una mezcla de los enantiómeros + y - que actúan en forma sinérgica para producir la antinocicepción. El enantiómero + es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y presenta gran afinidad por los receptores  $\mu$ . El enantiómero - tiene menor afinidad por los receptores  $\mu$  y presenta mayor potencia en la inhibición de la recaptación de noradrenalina.

Estudios electrofisiológicos muestran que Tramadol, al igual que la morfina, deprime las respuestas motoras y sensitivas del sistema espinal nociceptivo a través de una acción espinal y supraespinal.

Algunos de los efectos opiodes derivan de la alta afinidad del metabolito mono-O-desmetiltramadol (M1) (y de la baja afinidad del compuesto de origen) por los receptores opioides.

Nota: Tramadol muestra un índice de potencia de morfina igual a 1:10.

En modelos animales, la potencia analgésica de M1 es mayor que la del Tramadol; la potencia relativa en humanos es desconocida.

### Otros efectos

Por su unión a los receptores  $\mu$  Tramadol suprime el reflejo de la tos (M1 muestra un mayor efecto de supresión, dada su alta afinidad a dichos receptores).

### Farmacocinética

Absorción: por vía oral se absorbe con rapidez. La biodisponibilidad es aprox. del 75%. Ni el tiempo ni la tasa de absorción son afectados significativamente al administrar la droga con las comidas.

Distribución: el volumen de distribución es de 2.6 y 2.9 L/Kg. en hombres y mujeres, respectivamente. En las ratas, Tramadol atraviesa la barrera hematoencefálica y, posiblemente, también lo haga en humanos.

Unión a proteínas plasmáticas: Baja (20%)

Biotransformación: sufre extensa metabolización hepática. Las vías utilizadas son la N- y O-desmetilación y glucuronidación o sulfatación. La producción del metabolito activo M1 es dependiente de la isoenzima cyp2d6 del citocromo P-450. Los metabolitos N-desmetilados son inactivos.

Vida Media: Tramadol aprox. 6.3 horas (con dosis múltiples se incrementa a 7 horas; lo mismo ocurre en individuos de más de 75 años).

M1 aprox.: 7.4 horas

Comienzo de acción: depende de la dosis, pero generalmente durante la primera hora.

Eliminación: renal 90% (30% inalterado y el porcentaje restante como metabolitos. El clearance renal es levemente superior en las mujeres).

### Precauciones

Carcinogénesis y mutagenicidad: Se observó un incremento estadístico de tumores pulmonares y hepáticos, en ratones que recibieron una dosis oral de 30 mg/Kg. de peso por un período de 2 años.

Embarazo y reproducción: categoría C (según FDA). Los estudios de reproducción en ratas con dosis 345

veces mayores a las utilizadas en humanos no demostraron potenciales efectos teratogénicos, y no se cuenta con estudios apropiados en humanos.

**Niños:** No se han realizado estudios apropiados en pacientes menores de 16 años para establecer una relación con la edad y el efecto farmacológico. La eficiencia y seguridad no ha sido establecida.

**Ancianos:** Los estudios han demostrado que, en personas mayores de 75 años, los niveles plasmáticos del fármaco son más elevados y que el tiempo de eliminación es mayor.

Además, la mayoría de los pacientes presentan una disminución en la función renal, relacionada con la edad. Dichos pacientes requerirían un ajuste de dosis.

### **Interacciones Medicamentosas**

Las siguientes interacciones y/o problemas relacionados se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas.

• La administración concurrente con las siguientes drogas puede potenciar el efecto depresor central:

-Alcohol

-Anestésicos

-Depresores del sistema nervioso central, como antidepresivos tricíclicos, analgésicos opiodes, fenotiazinas, hipnóticos-sedantes, tranquilizantes.

• Carbamacepina puede incrementar el metabolismo del Tramadol por inducción enzimática.

• Tramadol inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina. Se cree que esta última es la amina biógena responsable de los efectos tóxicos. El uso concomitante con inhibidores de monoaminoxidasas (IMAO) puede disminuir el umbral del ataque.

• Quinidina: el uso concurrente puede incrementar la concentración plasmática de Tramadol y disminuir la del metabolito M1 por inhibición competitiva de la isoenzima cyp2d6. En estudios con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis única de 100 mg de Tramadol, demostraron que el efecto analgésico máximo no es alterado en forma significativa por la disminución de la formación del metabolito M1.

### **Consideraciones Médicas / Contraindicaciones**

Excepto bajo especiales circunstancias, esta medicación no debe ser administrada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:

-Intoxicación aguda con: alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central, opioides, drogas psicotrópicas (por incrementar el riesgo de depresión respiratoria).

-Abuso de drogas: pacientes drogadependientes o con historia previa de abuso, incluyendo alcoholismo.

La relación riesgo / beneficio debe ser considerada en pacientes que padezcan los siguientes trastornos:

- Disminución de la función hepática:

En pacientes con cirrosis hepática avanzada, el metabolismo de tramadol y M1 se ve disminuido, por lo que se recomienda el ajuste de dosis.

- Disminución de la función renal:

Se observa una disminución de la tasa y aumento del tiempo de excreción de Tramadol y de su metabolito activo.

- Riesgo de depresión respiratoria:

Tramadol puede disminuir la ventilación alveolar y producir cierto grado de broncoconstricción. Tras la administración epidural o intravenosa no se observa depresión respiratoria significativa. Aun así, es recomendable tomar las precauciones necesarias en pacientes que presentan riesgo de depresión respiratoria, cuando la droga es administrada por vía oral o en forma concurrente con anestésicos o alcohol.

-Ataques:

Tramadol puede incrementar el riesgo de ataques en pacientes medicados con neurolépticos o con drogas que reducen el umbral de ataque.

-Sensibilidad a la droga o a los opioides.

-Presión intracraneal elevada o traumatismo de cráneo:

esta droga produce miosis, pudiendo enmascarar alguna patología intracraneal.

## Efectos Adversos

Las siguientes efectos adversos se seleccionaron según sus potenciales significancias clínicas.

Trastornos que requieren de atención médica:

- De menor incidencia: retención urinaria, visión borrosa.
- De incidencia rara: problemas motrices (cambios en el andar y en el equilibrio); reacciones alérgicas cutáneas; amnesia; disfunción cognitiva; disnea; alucinaciones; hipotensión ortostática; parestesia; taquicardia; temblor de manos o pies; urticaria.

Trastornos que requieren de atención médica solamente en caso de persistencia:

- De menor incidencia: dolor abdominal o estomacal, anorexia, ansiedad, astenia, confusión, constipación, alteraciones en la coordinación, diarrea, mareo o vértigo, somnolencia, sequedad bucal, dispepsia, euforia, flatulencia, cefalea, síntomas menopáusicos (llamada de calor, náuseas, nerviosismo, prurito, rash cutáneo, trastornos del sueño, vómitos, vasodilatación cutánea, sudoración.

Nota: Tramadol puede producir efectos adversos similares a los que producen los opioides pero, a diferencia de la morfina, produce menos depresión respiratoria.

Trastornos que requieren de atención médica si persisten luego de discontinuar la medicación:

Ansiedad, dolor generalizado, diarrea, taquicardia, fiebre, rinitis, hipertensión, incremento de la sudoración, pérdida del apetito, náuseas o vómitos, nerviosismo, irritabilidad, escalofríos, temblor, retorcijones, trastornos del sueño, debilidad, pupilas dilatadas.

Nota: los signos y síntomas de retirada arriba mencionados son característicos del síndrome de abstinencia producido por la suspensión abrupta de los agonistas de los receptores  $\mu$ . Dado que Tramadol tiene afinidad por estos receptores, su discontinuación en forma abrupta puede precipitar estos signos y síntomas, aunque estos efectos son más leves que los observados con los opioides.

## Sobredosis

Manifestaciones clínicas:

- Efectos agudos y crónicos: frío, piel sudorosa, confusión, convulsiones, pupilas puntiformes, bradicardia, dificultad en la respiración, pérdida de la conciencia. Debilidad, somnolencia, nerviosismo y mareo severos.

Tratamiento:

El tratamiento recomendado es el siguiente:

- Para disminuir la absorción del fármaco: lavado gástrico
- Tratamiento específico: administrar Naloxona (antagonista opioide), con lo que se revierten sólo algunos de los síntomas causados por la sobredosis. Esta droga debe administrarse con precaución, puesto que puede precipitar ataques.
- Tratamiento de las convulsiones: administrar diazepam.
- Tratamiento de soporte: rehidratación endovenosa, reestablecimiento del equilibrio electrolítico, oxigenoterapia, respiración asistida.
- No se recomienda la hemodiálisis, dado que en 4 horas de diálisis sólo se remueve un 7% del fármaco.

En casos de sobredosis contactarse con:

-Cátedra de Toxicología del Hospital de Niños.  
Tel.: 011- 4962-2247/6666.

-Cátedra de Toxicología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Tel.:011-4964-8200, int. 8284.

## Estudio CRASH

Recientemente, según Disposición 6762/00, la ANMAT aprobó la realización en el país del estudio clínico placebo controlado, dobleciego aleatorizado denominado CRASH, que se está llevando a cabo en 19 países, entre ellos varios europeos, y es liderado por la Universidad de Londres y el Medical Research Council del Reino Unido.

La realidad muestra que, anualmente, millones de personas son asistidas en todo el mundo a consecuencia de un traumatismo severo de cráneo. Una elevada proporción de ellos fallece, y muchos más quedan con impedimentos permanentes. Si fuera posible demostrar fehacientemente que la infusión con corticoides, administrada durante un lapso breve, reduce estos riesgos aunque más no fuera en un pequeño porcentual. Ello podría evitar la muerte o la discapacidad a miles de personas por año. Además, se trata de una técnica de baja complejidad, aplicable en áreas de poco desarrollo.

Al combinar los resultados de todas las investigaciones clínicas aleatorizadas llevadas a cabo sobre este tema, se observa que el riesgo de muerte entre los que recibieron corticoides es 2 puntos de porcentaje menor que entre quienes no lo recibieron. Sin embargo, el intervalo de confianza del 95% (IC95%) cubre desde una reducción de la mortalidad del 6% hasta un incremento del 2%. Por lo tanto, el resultado global es compatible tanto con daño producido por el tratamiento como con un acotado beneficio. Por ello, es imperativo estudiar el problema.

El estudio CRASH pretende determinar fehacientemente el efecto de la infusión de corticoides, administrada durante un lapso breve sobre la mortalidad y discapacidad a consecuencia de un traumatismo severo de cráneo.

En este tipo de estudios, para detectar o refutar beneficios de pequeña magnitud, varios miles de pacientes (aproximadamente 20.000) con traumatismo severo de cráneo deben ser aleatorizados a recibir una infusión con corticoides o una de control, en este caso un placebo. Tan grande cantidad solamente será alcanzada si se logra que cientos de médicos y enfermeras de los departamentos de emergencia de los hospitales participen del estudio. Dado el habitual exceso de trabajo de esas unidades, se ha tenido en cuenta que la participación en CRASH sólo les demande una mínima tarea adicional. No se solicitan

exámenes especiales ni modificaciones a la manera en la que conducen habitualmente a estos pacientes, siendo ínfima la cantidad de datos requeridos. Son potenciales participantes en CRASH aquellos adultos con traumatismo de cráneo y trastornos de la conciencia, dentro de las 8 horas de producida la injuria, que no estén plenamente lúcidos (cualquier anomalía en la escala de Glasgow), excepto aquellos para los cuales la administración de corticoesteroides se halla claramente indicada o contraindicada. Los pacientes para los cuales el médico a cargo tiene una clara indicación para la administración de corticoesteroides, tales como aquellos que padecen un traumatismo agudo de la médula espinal, no deben ser incluidos en CRASH. Tampoco deben serlo aquellos para los que existe una clara contraindicación a la administración del fármaco. En consecuencia, todos aquellos pacientes adultos con traumatismo de cráneo y alteración del estado de la conciencia, para los cuales existan dudas o controversias respecto a la utilidad de la administración de corticoesteroides, son potencialmente elegibles para ser incorporados.

La ANMAT determinó, a diferencia de lo que ocurre en el resto de los países, que antes de la inclusión del paciente debe obtenerse el consentimiento firmado, previa información suficiente. Dicho consentimiento debe ser otorgado por los familiares, ya que el paciente, por las características de su problema, pocas veces estará en condiciones de hacerlo por sí mismo.

El tratamiento a probar consiste en una infusión de carga de 2 gramos de metilprednisolona, a pasar en 1 hora diluidos en 100 mL de solución salina normal, y una infusión de mantenimiento de 0.4 g/hora, a pasar durante 48 horas. Aleatoriamente, los pacientes pueden recibir placebo.

El estudio ha sido declarado de interés especial por parte de la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva. La coordinación para Latinoamérica del estudio CRASH está a cargo del Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias (IAMBE). Los interesados en participar en CRASH, deben contactarse con el mismo al TE/Fax 011-4326-3190, o por correo electrónico a esta dirección: [iambe@xlnet.com.ar](mailto:iambe@xlnet.com.ar)