



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**



**FENOTIPOS METABOLICOS DE *CYP2D6* RELACIONADOS A EFECTOS  
ADVERSOS Y FALLA TERAPÉUTICA EN PACIENTES COLOMBIANOS  
TRATADOS CON TRAMADOL**

**BRIAN ANDRES RAMIREZ MARTINEZ**

**TESIS DE GRADO**

**DIRECTOR DE TESIS: CARLOS TRILLOS.  
CODIRECTORA DE TESIS: DORA FONSECA.**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO - UNIVERSIDAD CES  
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA**

**La Universidad del Rosario y la Universidad CES no se hacen responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético de este en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia**

Tabla de contenido	Pág.
Resumen .....	7
1. Formulación del problema.....	8
1.1 Planteamiento del problema .....	8
1.2 Justificación del problema .....	9
1.3 Formulación de la pregunta de investigación .....	9
2. Marco Teórico.....	10
2.1 Tramadol.....	10
2.2 CYP2D6.....	12
2.2.1 Generalidades .....	12
2.2.2 Polimorfismos de <i>CYP2D6</i> y el metabolismo del Tramadol .....	13
2.2.3 Metabolismo por CYP2D6, Inhibidores e inductores .....	15
2.2.4 Estudios Poblacionales .....	15
2.3 CYP2D6 y Tramadol.....	17
3. Objetivos.....	18
3.1 Objetivo General.....	18
3.2 Objetivos Específicos .....	18
4. Hipótesis .....	19
5. Metodología .....	20
5.1 Diseño del estudio .....	20
5.2 Población y Muestra .....	20
5.3 Tamaño de la muestra .....	21
5.4 Criterios .....	21
5.4.1 Criterios de Inclusión .....	21
5.4.2 Criterios de Exclusión .....	22
5.5 Variables.....	22
5.6 Instrumentos.....	24
5.6.1 Base de datos .....	24
5.7 Sesgos.....	24
6. Plan de análisis.....	26
6.1 Determinación del fenotipo metabólico <i>CYP2D6</i> .....	26
6.2 Análisis estadístico .....	27
7. Aspectos éticos.....	29

8. Resultados.....	31
8.1. Características sociodemográficas, farmacológicas y clínicas.....	31
8.2. Proporción de los fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos genéticos de <i>CYP2D6</i> .....	34
8.3. Ocurrencia de los efectos adversos y falla terapéutica asociados al uso de Tramadol.....	36
8.4. Relación entre las variables fenotípicas metabólicas de <i>CYP2D6</i> , sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos y falla terapéutica a la administración de tramadol.....	41
8.4.1. Relación entre las variables fenotípicas metabólicas de <i>CYP2D6</i> , sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos a la administración de tramadol.....	41
8.4.2. Relación entre las variables fenotípicas metabólicas de <i>CYP2D6</i> , sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de falla terapéutica a la administración de tramadol.....	61
9. Discusión.....	70
10. Limitaciones .....	81
11. Conclusiones.....	81
12. Bibliografía .....	82
13. Anexos.....	85
13.1 Anexo 1. Consentimiento informado estudio principal CIGGUR.....	85
13.2 Anexo 2. Historia clínica .....	89
13.3 Anexo 3. Tabla de variables.....	96
13.4 Anexo 4. Genética, pruebas de laboratorio y determinación del genotipo <i>CYP2D6</i> .....	99
13.5 Anexo 5. Hojas de vida investigadores principales .....	100
13.6 Anexo 6. Aprobación del comité de ética.....	102

#### LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Metabolitos del Tramadol.....	11
Figura 2. Diagrama de las principales variantes alélicas del gen <i>CYP2D6</i> .....	15

#### LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Frecuencias genotípicas de los genes CYP en una muestra de pacientes colombianos .....	13
Tabla 2. Estudios Poblacionales para fenotipos metabólicos por <i>CYP2D6</i> .....	16
Tabla 3. Sesgos de Confusión y medidas de control .....	24
Tabla 4. Estimados de funcionalidad según genotipo <i>CYP2D6</i> .....	27

Tabla 5. Estadísticos descriptivos de variables sociodemográficas.....	31
Tabla 6. Estadísticos descriptivos de variables clínicas.....	32
Tabla 7. Estadísticos descriptivos de variables farmacológicas.....	33
Tabla 8. Genotipos de CYP2D6 presentes en la muestra de estudio.....	34
Tabla 9. Fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos de CYP2D6.....	35
Tabla 10. Estadísticos descriptivos de falla terapéutica y efectos adversos a la administración de Tramadol.....	36
Tabla 11. Frecuencia y cantidad de eventos adversos a la medicación de Tramadol por agrupaciones sistemáticas.....	37
Tabla 12. Ocurrencia de los efectos adversos gastrointestinales a la administración de Tramadol.....	38
Tabla 13. Ocurrencia de los efectos adversos neurológicos a la administración de Tramadol.....	39
Tabla 14. Ocurrencia de los efectos adversos en sistema nervioso autónomo a la administración de Tramadol.....	40
Tabla 15. Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos a la administración de Tramadol.....	41
Tabla 16. Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos gastrointestinales a la administración de Tramadol.....	43
Tabla 17. Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos neurológicos a la administración de Tramadol.....	44
Tabla 18. Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos en el sistema nervioso autónomo a la administración de Tramadol.....	45
Tabla 19. Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	47
Tabla 20. Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	49

Tabla 21. Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	52
Tabla 22. Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	54
Tabla 23. Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	57
Tabla 24. Razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol al paciente y la ocurrencia de efectos adversos, estratificado por las variables de confusión.....	59
Tabla 25. Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la falla terapéutica a la administración de Tramadol.....	61
Tabla 26. Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	63
Tabla 27. Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	66
Tabla 28. Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	68
Tabla 29. Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	70
Tabla 30. Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de Tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	72
Tabla 31. Razones de prevalencia entre la vía de administración del Tramadol al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión.....	74
 LISTA DE GRAFICOS	
Gráfico 1. Variables del estudio.....	22

- **RESUMEN:**

**Introducción:** El Tramadol es un medicamento comúnmente empleado en la práctica clínica para el manejo del dolor moderado a severo; este es un profármaco que requiere ser metabolizado por CYP2D6, para generar su metabolito activo O-Desmetiltramadol el cual actúa sobre los receptores  $\mu$  y de esta forma cumple gran parte de su acción analgésica. Este fármaco se ha visto implicado en diversos efectos adversos y falla terapéutica a pesar de hacerse una dosificación adecuada y evitar la interacción medicamentosa; por tanto, es de relevancia indagar por los fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos de CYP2D6 con el fin de establecer si este tiene un papel relevante en la respuesta a la medicación y que individuos se encuentran en riesgo de presentar un efecto secundario o una inadecuada efectividad al hacer uso de este fármaco.

**Metodología:** A partir de una base de datos proveniente del CIGGUR (Centro de Investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario) como fuente secundaria de información, se planteó un estudio de tipo corte transversal en pacientes colombianos mayores de edad que han sido manejados con Tramadol por dolor moderado o severo; el cual determinó la proporción de cada uno de los subgrupos de fenotipos de metabolizadores de medicamentos por la vía CYP2D6 basados en la interpretación del estimado funcional del genotipo por el método Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (lentos PM, normales EM y ultrarrápidos UM); también mediante el uso de un análisis bivariado estratificado se propuso estimar la relación entre los fenotipos metabolizadores anormales de CYP2D6 (correspondientes a perfiles metabólicos ultrarrápidos y lentos), características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos y falla terapéutica en los participantes.

**Resultados:** En el presente estudio con 121 participantes se encontró que la muestra contaba con 10 genotipos diferentes de CYP2D6, los cuales al interpretarlos el 83% de los pacientes contaban con un fenotipo metabólico de CYP2D6 normal, un 6,6% un fenotipo metabolizador ultrarrápido y el 4,1 un fenotipo metabolizador lento; el 52,3% del total presentó algún efecto adverso a la medicación y un 15,7% falla terapéutica. Al explorarse la relación de las variables independientes con la ocurrencia de factores adversos al tramadol, se halló que las variables relacionadas de manera estadísticamente significativa fue dolor crónico (RP= 1,57 IC95% 1,12-2,19), única dosis de Tramadol (RP=1,54 IC95% 1,11-2,12) y al estratificar por variables de confusión demostró relación el género femenino y la vía enteral a la administración de la medicación. Por su parte al relacionar las variables independientes con la ocurrencia de falla terapéutica encontramos que se relacionaban las variables edad mayor a 60 años (RP= 3,12 IC95% 1,37-7,12), género masculino (RP: 4,11 IC95% 1,58-10,7), dolor crónico (RP= 2,61 IC95% 1,11-6,15) y al estratificar por variables de confusión demostró relación de vía de administración enteral.

**Conclusión:** El presente estudio es de los pocos estudios que busca demostrar la relación entre las múltiples variables tanto clínicas, sociodemográficas y farmacogenéticas con la ocurrencia de efectos adversos y falla terapéutica al uso del Tramadol; los resultados de la investigación muestran que respecto a la ocurrencia de eventos adversos se encuentran relacionadas las variables: temporalidad del dolor siendo el dolor crónico, haber recibido una única dosis de Tramadol, ser de género femenino y haber recibido la medicación por vía enteral; por su parte las variables relacionadas a la ocurrencia a la falla terapéutica fueron: ser paciente mayor de 60 años, ser de género masculino, temporalidad del dolor siendo el dolor crónico y haber recibido la medicación por vía enteral. No se pudo demostrar relación entre los fenotipos metabólicos de CYP2D6 anormales con la ocurrencia de falla terapéutica y evento adverso al uso de Tramadol debido a las limitaciones del propio estudio.

**Palabras Clave:**

Cytochrome P-450 CYP2D6; Tramadol; Adverse Drug Events; Treatment Failure; Pharmacogenetics-

# 1. FORMULACION DEL PROBLEMA

## 1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Tramadol es un analgésico ampliamente empleado dentro de la práctica clínica a nivel global a partir de su comercialización a finales de los años setentas, con una mayor aceptación en el mercado desde que la FDA en 1995 autorizó su uso para el manejo de pacientes con dolor de intensidad moderada a severa (1,2); este fármaco en las últimas décadas ha sido uno de los analgésicos predilectos, según datos de la IMS Health National Prescription el Tramadol es el segundo medicamento opioide más vendido en los Estados Unidos con un 14,7% del total de las ventas, solo por debajo del compuesto acetaminofén-hidrocodona que representa el 46% (3).

El uso de esta molécula a lo largo de los años ha evidenciado que los individuos pueden presentar con frecuencia diversos eventos adversos o falla terapéutica. Los efectos secundarios de este medicamento podrían ser tan severos que comprometerían el bienestar del sujeto como lo es la depresión respiratoria; o solo moderados que no afectarían la integridad del mismo (mareo, náusea, vómito, diaforesis, estreñimiento, boca seca, somnolencia, hipotensión ortostática y cefalea) (1,4).

Dado lo anterior, varios investigadores han indagado por los factores contribuyentes al desarrollo de estas reacciones adversas, para así garantizar una efectividad y seguridad al uso del Tramadol; encontrando a grandes rasgos que las variables relacionadas a esos efectos secundarios son: dosis diaria mayor a 400 mg/día, fenotipos metabolizadores de *CYP2D6* que alteren el correcto metabolismo de la molécula, interacción medicamentosa por vía metabólica o por el sitio del mecanismo de acción (3). Por lo tanto, es de relevancia disponer de estos datos en el momento de la formulación de este medicamento.

## 1.2. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

A pesar de tomarse en cuenta las variables conocidas al momento de prescribir el Tramadol, como lo es su dosificación y la medicación concomitante que podría interactuar con este fármaco; aún continúa presentándose efectos adversos y falla terapéutica con su uso; dificultando así garantizar la efectividad y seguridad necesarias para el paciente.

Una variable no tomada en cuenta en la mayoría de los casos es el fenotipo metabolizador de *CYP2D6* porque para evaluarlo de manera objetiva se requiere medir la concentración de los metabolitos activos y de los enantiómeros del Tramadol en sangre, lo cual en la práctica clínica no es común; este componente es trascendental en la comprensión de la respuesta que tendrá el paciente ante la administración del medicamento debido a que el 80% de la molécula sufre una metabolización de primera fase por medio de la enzima *CYP2D6*, que es caracterizado por ser polimórfico y su actividad metabólica se ve afectada al verse saturada (3). Una posible aproximación al fenotipo metabólico de *CYP2D6*, es mediante la una interpretación del genotipo del gen *CYP2D6*, el cual según sus diversos polimorfismos se ha visto relacionado a fenotipos metabólicos ultrarrápidos (UM), extensos (EM) y lentos (PM) (3).

Considerando lo anterior, el presente estudio mediante la evaluación de los aspectos farmacogenéticos como lo son los polimorfismos del gen *CYP2D6* pretende esclarecer la relación de dichas variables genéticas con las reacciones adversas y falla terapéutica correspondientes a la administración de Tramadol en una muestra de pacientes colombianos que tuvieron manejo con este analgésico.

## 1.3. FORMULACION DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe una relación entre polimorfismos de *CYP2D6* correspondientes a perfiles metabólicos ultrarrápidos y lentos con la presencia de efectos adversos y/o falla terapéutica en la muestra de pacientes colombianos con dolor moderado o severo, quienes requirieron manejo farmacológico con Tramadol?.

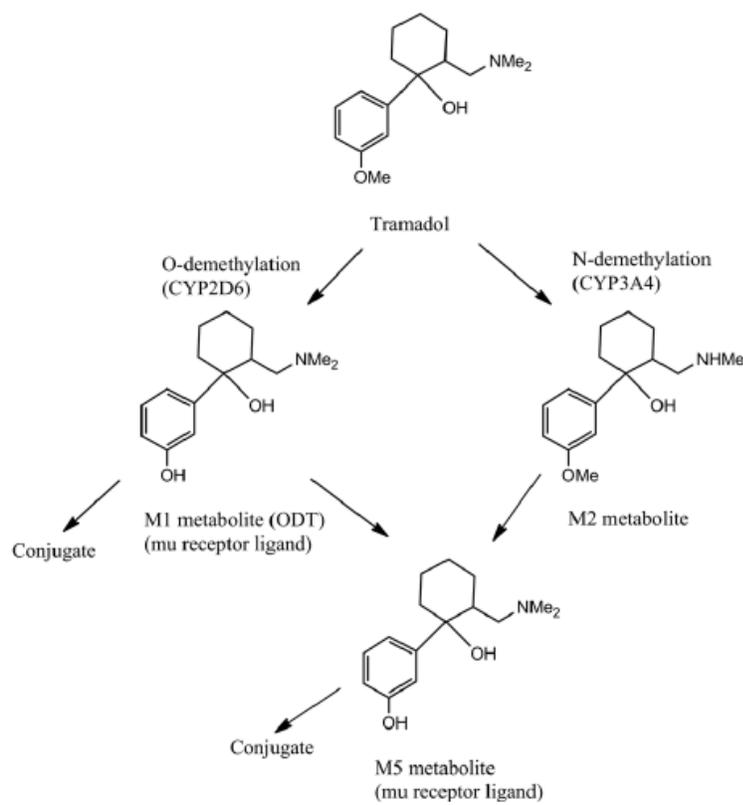
## 2. MARCO TEORICO

### 2.1. TRAMADOL

El Tramadol es un medicamento analgésico que contiene una mezcla en relación 1:1 de dos enantiómeros: (+) Tramadol clorhidrato y (-) Tramadol clorhidrato (5); los cuales no son analgésicamente efectivos hasta que se sometan al metabolismo de primer paso y se liberen sus metabolitos activos, lo que significa que el Tramadol es un profármaco (3). La biodisponibilidad del Tramadol es aproximadamente del 70% siendo dependiente de su metabolización, presenta una concentración plasmática máxima a las 2 horas de su administración, el 20% del fármaco se une a proteínas plasmáticas, tiene una vida media de 6 horas y su eliminación es renal (60-70% metabolitos y 30-40% enantiómeros) (1).

La metabolización del tramadol ocurre en el hígado, por vía del citocromo P450, a través las enzimas CYP2D6, CYP2B6 y CYP3A4 (6); de dicho proceso se generan 3 metabolitos principales de los cuales solo 2 han evidenciado función analgésica: el primero, es el O- Desmetiltramadol (M1), el cual es un metabolito activo y es catalizado por CYP2D6, quien metaboliza entre el 70 y 80% del fármaco; el segundo, es el N-Desmetiltramadol (M2), que es una molécula inactiva y es el resultado de la acción correspondiente de CYP2B6 y CYP3A4; el tercero, es el N,O- Desmetiltramadol (M5) que aunque es funcional, lo es en menor medida que M1 y es el producto de las vías de las dos moléculas previamente mencionadas (ver figura 1) (1,3).

Basados en las moléculas y los metabolitos de Tramadol se pueden explicar los dos mecanismos de acción que emplea: el primero, es su efecto analgésico leve sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas de la nocicepción, el enantiómero positivo inhibe la recaptación de serotonina y en cambio su contra parte negativa no permite la receptación en ambos trayectos; el segundo, corresponde a la analgesia mediante su agonismo opioide, el O-Desmetiltramadol (M1) tanto su variable positiva como negativa se une a los receptores opioides  $\mu$ , siendo +M1 de cien a doscientos veces más potente que -M1(3,6).



**Figura 1.**  
Metabolitos del Tramadol.

**Nota:** Tomado de Miotto y col. 2017.

En cuanto a los efectos adversos del Tramadol, podemos referirnos al estudio de Cossmann y colaboradores quienes realizaron una de las investigaciones más grandes en seguridad medicamentosa del uso del Tramadol, sintetizando toda la información adquirida a partir de la comercialización de la molécula entre los períodos de 1977 y 1993 en diferentes sitios del mundo, obteniendo los datos de aproximadamente 21000 pacientes; encontrando lo siguiente: las reacciones adversas comúnmente reportadas fueron náuseas (5,5%), vértigo (5,4%), sequedad bucal (2,2%), fatiga (2,1%), somnolencia (1,8%), estreñimiento (1%), vómito (1%); la incidencia global de eventos adversos al uso del Tramadol es del 1 al 6% de usuarios a largo plazo y del 1 al 7% a corto plazo (7). Cabe mencionar que los efectos secundarios del Tramadol se pueden clasificar según su severidad, donde las manifestaciones moderadas son: mareo, náuseas, vomito, diaforesis, estreñimiento, boca seca, somnolencia, cefalea, temblor y taquicardia; en cambio las presentaciones severas corresponden a la depresión respiratoria e hipotensión que son producto de su acción sobre el sistema nervioso central (1,2,4).

Por otra parte, las variables que se han visto implícitas en el incremento de la proporción de individuos con eventos adversos al uso del Tramadol son: la vía de administración, la vía intramuscular principalmente, seguido por la vía intravenosa y en menor medida la vía oral; la dosis diaria del medicamento, se ha verificado que a mayor dosificación corresponde un aumento en la incidencia de reacciones adversas, encontrándose que el porcentaje de sujetos afectados es del 30% al administrarse 400 miligramos por día, seguido del 10% solo con 200 miligramos por día y un 4% al suministrarse 100 mg día; la edad, los adultos mayores quienes se ha determinado que son a partir de los 60 años han evidenciado ser más susceptibles a experimentar los efectos no deseados de la medicación; el género, las mujeres al igual que los ancianos tienden a presentar una superior cantidad de casos; los fenotipos metabolizadores de la enzima CYP2D6, de los cuales se ha probado que los perfiles ultra rápidos y lentos son propensos a desarrollar efectos secundarios (3,7).

Respecto reacciones adversas al uso de Tramadol atribuibles a interacciones medicamentosas, se ha identificado que este puede causar convulsiones y síndrome serotoninérgico en pacientes que emplean concomitantemente medicamentos pro serotoninérgicos como lo son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina, antidepresivos, tripanos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, anti parkinsonianos e inhibidores de la monoamino oxidasa (3).

## **2.2. CYP2D6**

### **2.2.1. GENERALIDADES**

La enzima CYP2D6 es un miembro de la familia del sistema oxidasa citocromo P450, el cual está directamente involucrado en el metabolismo oxidativo de medicamentos; CYP2D6 solo representa el 4% del total de enzimas correspondientes al grupo CYP450 y se le ha reconocido su intervención en aproximadamente un 25% de los fármacos empleados en la práctica clínica (8). El gen *CYP2D6* del cual se transcribe esta enzima, se encuentra ubicado en el cromosoma 22q13.1 y consiste en 9 exones con 1491 pares de bases que codifican para 479 aminoácidos; además *CYP2D6* es próximo a dos pseudo genes que son altamente homólogos *CYP2D7* y *CYP2D8*, pero estos no cuentan con una funcionalidad, dado que el primero presenta inserciones en el exón 1 que interrumpe su marco de lectura y el segundo cuenta con a múltiples inserciones y deleciones a lo largo del mismo que impide obtener un transcrito (9).

Conviene distinguir puntualmente que *CYP2D6* es el gen altamente polimórfico dentro del grupo de genes implicados en la transcripción de las enzimas del complejo citocromo P450; un estudio realizado en una muestra de pacientes colombianos por Ramirez y colaboradores, acerca de la variación en el número de copias de los genes correspondientes a *CYP450* y *GST*, se evidenció que *CYP2D6* fue el gen más polimórfico del grupo P450, contando un 13% de la muestra con duplicaciones y un 3,3% con deleciones; en cambio en los otros genes presentan variaciones en la cantidad de copias del mismo entre el 0,8% a 5% el considerarse en conjunto estos 2 aspectos (ver tabla 2) (10).

**Tabla 1.**

Frecuencias genotípicas de los genes *CYP* en una muestra de pacientes colombianos.

	CYP1A1	CYP1B1	CYP2A6	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4	CYP3A5
Del/Wt	0,8	0,8	4,1	0,8	3,3	0	0,8	0
Del/Del	0	0	0	0	0	0	0	0
Dup/Wt	0	0	0,8	0,8	10,6	3,3	0	0,8
Dup/Dup	0	0	0	0	2,4	0	0	0
Wt/Wt	99,2	99,2	95,1	98,4	83,7	96,7	99,2	99,2

**Notas:** Tomado de Ramirez y col. 2017.

Del = Delección, Wt = Wild type (Normal), Dup = Duplicación

## 2.2.2. POLIMORFISMOS DE *CYP2D6* Y FENOTIPO METABOLICO

El gen *CYP2D6* ha evidenciado ser muy polimórfico en la población general, por tanto su variaciones genéticas han sido ampliamente estudiadas con el fin de determinar la actividad enzimática a partir del genotipo; actualmente la funcionalidad metabólica de la enzima esta categorizada en 4 grandes grupos: metabolizadores ultrarrápidos (UM), metabolizadores extensos o rápidos (corresponden al tipo normal) (EM), metabolizadores intermedios (IM) y metabolizadores lentos (PM); los alelos asociados al grupo intermedio genotípicamente difieren del extenso, pero debido a la multicausalidad del fenotipo metabólico no es útil distinguir ambos grupos en la práctica clínica sin contar con el valor de la concentración de los metabolitos en sangre (9).

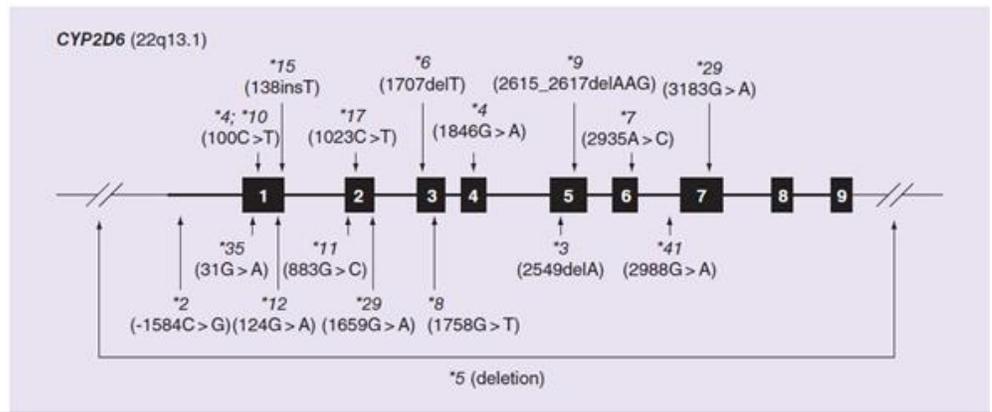
Continuando con los polimorfismos de *CYP2D6*, ahora haremos énfasis en los alelos registrados del gen mismo, los cuales se pueden apreciar

de una manera ilustrativa en la figura 2 y según sus cambios producirán alteraciones en la funcionalidad de la enzima misma.

Los alelos nulos de *CYP2D6* son aquellos que no codifican una proteína funcional y no cuentan con alguna actividad enzimática, por lo tanto se han asociado con el grupo de metabolizadores lentos (PM); se han identificado como alelos nulos de *CYP2D6*: \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*11, \*12, \*13, \*14, \*15, \*16, \*18, \*19, \*20, \*21, \*38, \*40, \*42, \*44, \*56 y \*68; basados en las personas que manifiestan este tipo de metabolismo, se ha observado que el 97% de los individuos presentan los alelos *CYP2D6* \*3, \*4, \*5 o \*6. El alelo *CYP2D6*\*3 tiene dos variantes; la primera, *CYP2D6*\*3A que es producto de una delección de una alanina ubicada en la posición 2549 del exón 5; la segunda, *CYP2D6*\*3B es un haplotipo que contiene un cambio en la posición 1749 A>G y la delección previamente mencionada. El alelo *CYP2D6*\*4 presenta un polimorfismo de un único nucleótido (SNP) en la posición 4180 G>C y en 1846 G>A. El alelo *CYP2D6*\*5 corresponde a la delección total del gen y *CYP2D6*\*6 cuenta con una delección de una Timina en la posición 1707 (8,9,11).

Por su parte, los alelos que manifiestan una función metabólica normal y son asociados a los fenotipos de metabolizadores extensos (EM), son los correspondientes a *CYP2D6* \*1 WT, \*2, \*27, \*35, \*39, \*48. El alelo *CYP2D6* \*1 WT es la secuencia que se tiene como referente genotípico del gen; el alelo *CYP2D6*\*2 corresponde a un grupo de mutaciones que se presentan en la mayoría de sus sub variantes, dichos cambios son polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) que ocurren en la región del intrón previo al inicio del marco de lectura: -1584 C>G, -1235 A>G, -740 C>T, y 678 G>A. Los otros alelos son raros y se encuentran presentes en menos del 1% de la población (9).

Pasando a los alelos relacionados con una actividad metabólica aumentada, los cuales están vinculados al grupo de metabolizadores Ultrarrápidos (UM) y son los alelos de *CP2D6* que tienen una funcionalidad metabólica normal pero se encuentran duplicados en el genoma del individuo (\*1xN y \*2xN) (9).



**Figura 2.**  
Principales variantes alélicas del gen *CYP2D6*.

**Notas:** Tomado de Yang y col. 2017.

### 2.2.3. METABOLISMO POR CYP2D6, INHIBIDORES E INDUCTORES.

La enzima CYP2D6 es responsable del metabolismo del 25% de los medicamentos empleados en la práctica clínica, de los cuales se encuentran grupos de fármacos que corresponden a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, otros antidepresivos no tricíclicos, antipsicóticos, opioides, antieméticos, antiarrítmicos y beta bloqueadores (9). Esta enzima se caracteriza por ser de baja capacidad y fácilmente saturada por lo que los inductores e inhibidores de la misma tienen una participación relevante en términos de interacción medicamentosa y efectividad enzimática; los inhibidores de CYP2D6 documentados en la literatura son: Amiodarona, Cimetidina, Difenhidramina, Fluoxetina, Paroxetina, Quinidina, Ritanovir y Terbinafina; respecto a los inductores de CYP2D6 no se cuenta con un medicamento que se le pueda atribuir dicha función (12).

### 2.2.4. ESTUDIOS POBLACIONALES

El gen *CYP2D6* ha sido ampliamente estudiado en las comunidades de todo el mundo, por su importancia en el metabolismo de los medicamentos, obteniéndose así múltiples estudios de las frecuencias alélicas del gen presentes en muestras de diferentes naciones y la aproximación al fenotipo de metabolizador a partir de los polimorfismos de *CYP2D6*; en la tabla 3 encontramos sintetizado los resultados de las investigaciones de este tipo en el continente americano, de los cuales podemos inferir que de los grupos que cuentan con una metabolización

por CYP2D6 fuera de parámetros normales (PM y UM) corresponden a 1% hasta 17% según el país, cifra que es relevante al considerar los diversas moléculas que son metabolizados por esta vía, aproximadamente un 25% de los fármacos empleados en la práctica clínica actual (8).

**Tabla 2.**

Estudios Poblacionales de fenotipos metabólicos de *CYP2D6*.

País	Fenotipo metabólico <i>CYP2D6</i>				Referencia
	PM	IM	EM	UM	
EE. UU (n= 104509)	5,7%	10,7%	81,4%	2,2%	<i>Del Tredici y col. (13).</i>
Brasil (n= 1020)	2,5%	10,3%	83,5%	3,7%	<i>Friedrich y col. (14).</i>
Argentina (n= 173)	5,2%	NA	83,3%	11,5%	<i>Moya y col. (15).</i>
Ecuador (n=118)	0,84%	NA	99,1%	0%	<i>Dorado y col. (16).</i>
Chile (n=23)	8,7%	34,8%	47,8%	8,7%	<i>Varela y col. (17).</i>
Argentina - Paraguay (n=84)	13%	1,2%	85,7%	0%	<i>Baillet y col. (18).</i>
Venezuela (n=149)	2%	30,2%	67,8%	0%	<i>Moreno y col. (19).</i>
Colombia (n=121)	6,6%	NA	91,7%	1,7%	<i>Izasa y col. (20).</i>

**Notas:** PM = metabolizador lento.

IM = metabolizador intermedio.

EM = metabolizador normal.

UM = metabolizador rápido.

n = número de participantes en el estudio.

NA = no aplica debido a que no se estudió o no se hace referencia en el texto.

### 2.3. CYP2D6 Y TRAMADOL

Para contrastar los efectos de los grupos metabólicos de CYP2D6 sobre el la farmacocinética del Tramadol, Jeong y col. realizaron una investigación en sujetos de Corea donde se relacionó la concentración máxima estable del Tramadol y su metabolito M1 en sangre (CMax-ss) respecto a los diferentes tipos metabolizadores de CYP2D6; le administraron una dosis de 200 mg día a los pacientes y posterior a 5 días de tratamiento les tomaron las muestras, encontrando que el CMax-ss promedio de Tramadol fue mayor en el conjunto PM (721,3 ng/ mL), seguido de los IM (593,8 ng/ mL), EM (496,6 ng/ mL) y de último el UM (357,2 ng/ mL); en cambio CMax-ss promedio de M1 fue inverso al de Tramadol, siendo superior en los UM (126,6 ng/ mL), precedido por EM (83,8 ng/ mL), IM (40,93 ng/ mL) y finalmente PM (0,64 ng/ mL). Cuando la dosificación fue de 400 mg día de Tramadol, se halló la misma relación entre perfiles metabólicos con Tramadol y M1 respectivamente, pero cabe destacar que el CMax-ss promedio de Tramadol en IM y PM se encontró en rango de toxicidad, el CMax-ss promedio de M1 en UM era el único que se encontraba por encima de los valores terapéuticos (21).

Basado en lo anterior, se concluyó que las personas PM son más propensos a presentar eventos secundarios propios del mecanismo de acción de los enantiómeros del Tramadol por la poca metabolización del profármaco y en cambio los individuos UM se relacionan a cursar efectos adversos relacionados al sistema nervioso central dado el aumento de M1 y su efecto sobre los receptores miu (21).

Además, otros estudios han documentado las mismas conclusiones acerca de la actividad enzimática de CYP2D6 sobre el Tramadol basados en los polimorfismos de *CYP2D6*, demostrando que los fenotipos UM tienen una eliminación más rápida del medicamento por lo que son propensos a presentar una falla terapéutica y a su vez por la alta tasa de metabolización presentan en mayor frecuencia efectos secundarios asociados a los metabolitos respecto a los EM; por otra parte los PM al tener una capacidad metabólica disminuida, se relacionan con el aumento en los casos de eventos adversos propios del profármaco (9,11, 22).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre los fenotipos metabólicos lentos y ultrarrápidos producto de los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* y la aparición de efectos adversos o falla terapéutica en la muestra de pacientes colombianos mayores de edad tratados con Tramadol.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de la población de estudio.
- Estimar la proporción de los fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* en la muestra de pacientes tratados con Tramadol.
- Establecer la ocurrencia de los efectos adversos y falla terapéutica asociados al uso de Tramadol en la muestra de pacientes.
- Explicar la relación entre las variables fenotípicas metabólicas de *CYP2D6*, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos y falla terapéutica a la administración de Tramadol en los sujetos de estudio.

#### 4. HIPOTESIS

**Hipótesis de Investigación:** Los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* implicados con UM y PM son un factor relacionado con la aparición de efectos adversos y falla terapéutica en la muestra de pacientes colombianos, quienes recibieron manejo analgésico con Tramadol.

**Hipótesis Nula:** Los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* implicados con UM y PM no son un factor relacionado con la aparición de efectos adversos y falla terapéutica en la muestra de pacientes colombianos, quienes recibieron manejo analgésico con Tramadol.

## 5. METODOLOGIA

### 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este estudio surgió como una segunda fase un proyecto previamente desarrollado por el Centro de Investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario, dándole continuidad a la temática: Farmacogenética y los polimorfismos del gen *CYP2D6*; los datos a analizar son provenientes del CIGGUR y se emplean como una fuente secundaria de la información.

El presente estudio contó con un diseño de tipo observacional, analítico de corte transversal, el cual busca determinar la proporción de cada uno de los 3 grupos de fenotipos de metabolizadores de medicamentos por la vía *CYP2D6* (ultrarrápidos UM, lentos PM y extensos EM) producto de polimorfismos del gen *CYP2D6* en una muestra de pacientes colombianos mayores de edad que han sido manejados con Tramadol por dolor moderado o severo; también mediante un análisis bivariado y estratificado pretende demostrar una relación entre los fenotipos metabolizadores anormales de *CYP2D6* (correspondientes a perfiles metabólicos ultrarrápidos y lentos) con la presencia de efectos adversos y falla terapéutica en los participantes de la investigación.

### 5.2. POBLACION Y MUESTRA.

Un estudio previo realizado por Isaza y col. determinaron que en su muestra proveniente de la población colombiana, presentó la siguiente distribución de grupos fenotípicos metabolizadores de *CYP2D6* basados en el polimorfismo genético de *CYP2D6*: 1,7% ultra rápido (UM), 91,7% normal (EM) y 6,6% lento (PM) (20), de lo cual podemos observar que los polimorfismos que son relacionados con los metabolismos anormales de *CYP2D6* son aproximadamente de un 8,3%, proporción que es relevante dentro de la farmacogenética dado el papel fundamental que juega *CYP2D6* en el metabolismo de diversos medicamentos; y en nuestro caso la importancia de estas alteraciones funcionales de *CYP2D6* sobre la metabolización del Tramadol.

Además, en el estudio previo realizado en el CIGGUR por Ramirez y col. se evidenció lo polimórfico que es el gen *CYP2D6* en una muestra de la población colombiana, basándose en la variación en el número de copias de este, encontrándose que *CYP2D6* está duplicado en al menos un alelo en el 13% de los sujetos y un 3,3% con deleciones (10). De esa misma muestra fueron los participantes de esta investigación, los cuales son provenientes

de clínica de dolor de la Universidad del Rosario (Mederi), la clínica San Diego, Proseguir, clínica de occidente y consultorio particular; se reclutó a los individuos a partir de agosto del 2008 hasta septiembre del 2010, estos eran colombianos, mayores de edad y estuvieron en manejo con Tramadol en las dosis terapéuticas por cuadro de dolor moderado a severo.

### **5.3. TAMAÑO DE MUESTRA**

Debido a que esta investigación fue un estudio secundario de corte transversal, no se realizó muestreo por lo que ya se cuenta con los participantes y sus datos; tampoco fue posible agregar individuos nuevos al proyecto por los sobrecostos implicados en las pruebas genéticas y la probabilidad de obtener la exposición de interés (fenotipo metabólico PM o UM de *CYP2D6*) que es menor al 9%. Se contó con 121 individuos para el presente estudio.

### **5.4. CRITERIOS**

#### **5.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

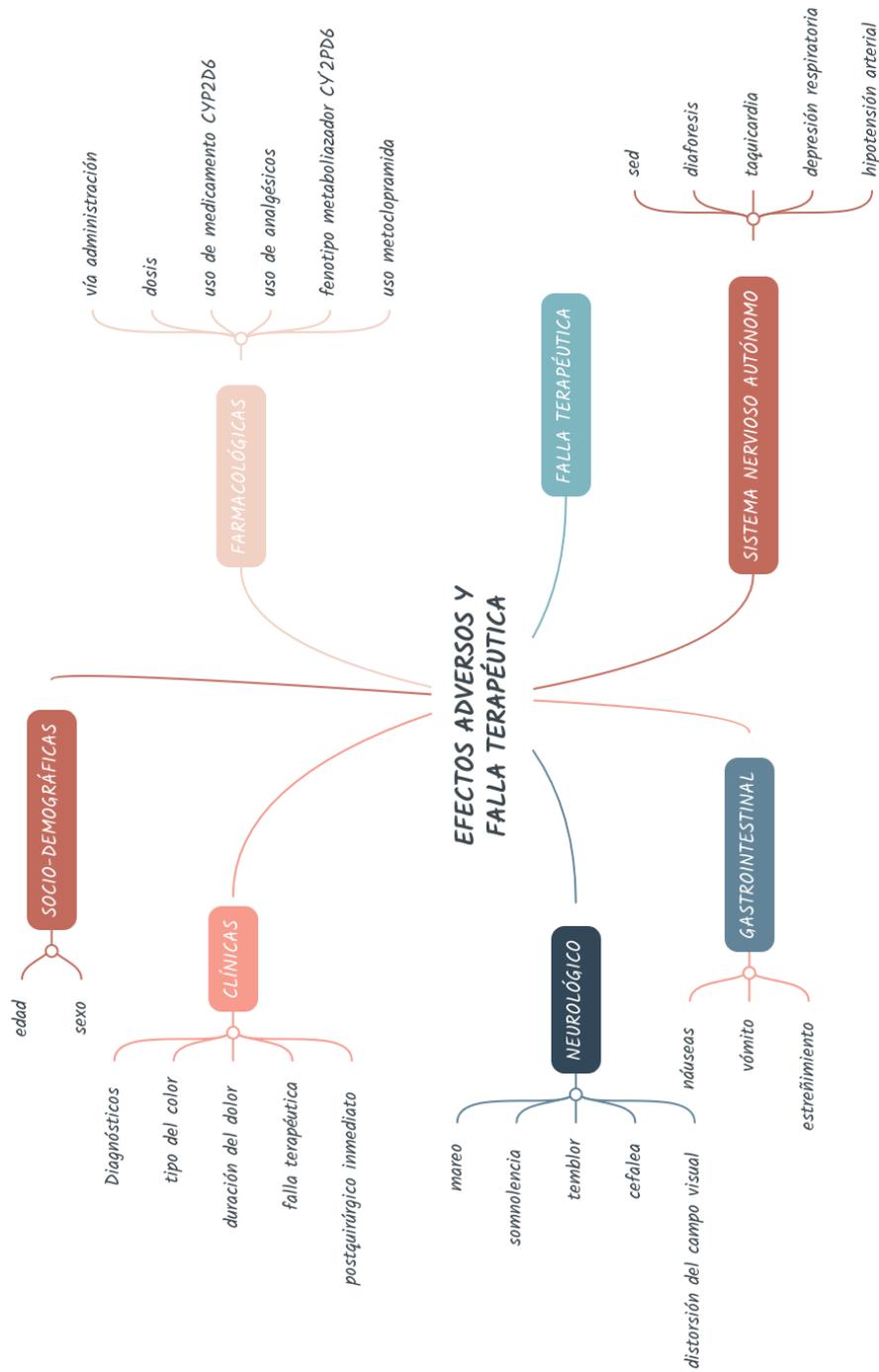
- ◆ Registros de datos de personas que desearon participar voluntariamente en el estudio, diligenciaron adecuadamente el consentimiento informado y se cuente con la información correspondiente a la historia clínica. Ver anexo 1 y 2 correspondientemente.
- ◆ Registro de datos de personas que eran mayores de edad.
- ◆ Registro de datos de personas que cursaron con dolor y sean clasificados en la escala análoga visual del dolor igual o mayor a 3, no hay exclusión por cronicidad del dolor, ni por su clasificación ya sea nociceptiva, neuropática o mixta.
- ◆ Registro de datos de personas que hayan estado en manejo analgésico con Tramadol. No hay discriminación si se empleó una única dosis o múltiples ni tampoco se excluye ninguna vía de administración.

#### 5.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ◆ Registro de datos de personas que tengan un consumo riesgoso de alcohol, compréndase como cuatro o más bebidas alcohólicas por día o más de catorce por semana; debido a que esto se ha asociado a enfermedad hepática y esteatosis, procesos patológicos que alteran la función del complejo CYP450 (23,24).
- ◆ Registro de datos de personas que presenten signos clínicos de enfermedad hepática, entiéndase como ictericia, esplenomegalia, ascitis y encefalopatía; por lo que este proceso patológico compromete la actividad enzimática de la familia CYP450 (25).
- ◆ Registro de datos de personas que no haya sido posible procesar sus muestras de ADN.

#### 5.5. VARIABLES

Las variables evaluadas en el presente estudio corresponden a aspectos sociodemográficos: edad, sexo; clínicos: ser pacientes posoperatorios inmediatos, tipo de dolor y temporalidad de este; farmacológicos: dosis de Tramadol, vía de administración del Tramadol, empleo de otros analgésicos, uso concomitantemente metoclopramida o medicamentos metabolizados por CYP2D6; fenotipo metabolizador *CYP2D6* del individuo: Lento (PM), Normal (EM) y ultrarrápido (UM). Respecto a los efectos adversos producto del uso de Tramadol, es de interés indagar por los siguientes: náuseas, vómito, somnolencia, sed, diaforesis, estreñimiento, temblor, taquicardia, cefalea, hipotensión y depresión respiratoria (1,2,4). Por otra parte, la falla terapéutica al ser una variable dicotómica se tomó como corte la no mejoría de al menos un 30% de la percepción del dolor que tiene el paciente (11). Para más información de cada una de las variables, revisar el anexo 3.



**Gráfico 1.**  
Variables del estudio.

## 5.6. INSTRUMENTOS

### 5.6.1. BASE DE DATOS

La propiedad de la base de datos corresponde al Centro de Investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario (CIGGUR); la información original de la primera fase del estudio se obtuvo a partir del diligenciamiento de una historia clínica centrada en las variables de interés por parte de los participantes (guiada por un investigador) y el consentimiento informado (ver anexo 1 y 2); se reclutaron los pacientes entre los años 2008 y 2010. Por diversas circunstancias los estudios genéticos se culminaron en el año 2018. Dado lo anterior, la base de datos se empleó como una fuente secundaria de información, no se podían obtener otras variables o profundizar dentro de las mismas por el tiempo transcurrido y el anonimato de los sujetos debido a que estos tienen la garantía de no poder ser identificados para este segundo estudio; además cabe resaltar que no se incluyeron otros nuevos participantes al estudio por el costo de las pruebas genéticas.

Respecto al proceso de extracción del material genético, las pruebas genéticas que se realizaron y como se determinó el genotipo de CYP2D6 realizado por el CIGGUR en su estudio inicial ver anexo 4.

## 5.7. SESGOS

**Tabla 3**

Sesgos de Confusión y medidas de control.

Sesgos de Confusión	Estrategia de Control
La enfermedad hepática se ha visto relacionada con la disminución de la capacidad metabólica del complejo CYP450 (25).	Los pacientes que tengan signos clínicos de enfermedad hepática son excluidos del estudio.
El consumo riesgoso de alcohol (4 o más bebidas alcohólicas por día o más de 14 por semana) se ha asociado a enfermedad hepática y esteatosis; procesos los cuales alteran la función de las enzimas de la familia Citocromo P450 (23, 24).	Los participantes con consumo riesgoso de son excluidos del estudio.

**Tabla 3**

Sesgos de Confusión y medidas de control.

Sesgos de Confusión	Estrategia de Control
Los efectos remanentes de la anestesia en los pacientes posoperatorios inmediatos podrían producir la náuseas y vómitos, los cuales también son efectos adversos al uso del Tramadol (26).	Estadísticamente se hará un análisis estratificado por estas variables al momento de obtener la razón de prevalencia.
El uso de medicamentos concomitantes que son metabolizados por <i>CYP2D6</i> o inhibidores del mismo pueden saturar la enzima, lo cual disminuye el metabolismo del Tramadol y aumenta así la probabilidad de presentarse efectos adversos asociado a la alta concentración de enantiómeros o falla terapéutica por no lograr la concentración necesaria de M1 (3,21).	
El uso concomitante de Metoclopramida puede enmascarar 2 de los principales efectos secundarios del Tramadol dado que su efecto principal es inhibir la percepción de náuseas y vomito; además interactúa con la enzima <i>CYP2D6</i> (22).	
El uso concomitante de analgésicos podría enmascarar la falla terapéutica del Tramadol.	
La edad, el género, las diversas vías de administración y dosis del Tramadol han evidenciado diversas proporciones de eventos adversos y falla terapéutica (7).	

## 6. PLAN DE ANALISIS

### 6.1. DETERMINACION DEL FENOTIPO METABOLICO *CYP2D6*

Contando con la información del genotipo de *CYP2D6* (2 alelos) de cada paciente, se pudo hacer una aproximación al fenotipo del mismo basados en la funcionalidad metabólica atribuida en la literatura a los alelos de *CYP2D6*, se les asignó un valor a cada uno de ellos para así poder obtener un estimado de su funcionalidad: los alelos implicados en el metabolismo lento \*3, \*4, \*5, \*6, \*3xN, \*4xN, \*6xN un valor de 0; los alelos relacionados con metabolismo normal \*1WT un valor de 1; los alelos asociados a un metabolismo ultrarrápidos \*1xN un valor de 2; dado que los humanos contamos con dos alelos en nuestro genotipo debemos realizar una suma de los 2 estimados correspondientes por cada individuo (ver tabla 4) (27).

Para realizar una interpretación del estimado de funcionalidad del genotipo de *CYP2D6* existen diversos modelos, el nuevo sistema Activity Score (AS) es el más aceptado debido a que fue recientemente desarrollado por un consenso de expertos pero este da mayor relevancia a los alelos con una actividad intermedia (IM), lo cual no iba acorde a la metodología del presente estudio que no contempló el análisis de dichos alelos; por otro lado, el método del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) es uno de los dos estándares que se han empleado en los últimos años, cuenta con una puntuación centrada en los alelos implicados en los metabolismos ultrarrápidos y lentos, lo cual hizo que fuera el ideal con el diseño de esta investigación y es el modelo que se empleó con la finalidad de estimar el fenotipo metabolizador del genotipo de *CYP2D6* (27). El CPIC establece los fenotipos basado en el estimado del genotipo de la siguiente manera: la puntuación de 0 son fenotipos metabolizadores lentos (PM); de 1 a 2 son fenotipos metabolizadores normales (EM); mayores que 2 son fenotipos metabolizadores ultrarrápidos (UM); los valores correspondientes entre 0 y 1 harían referencia a los fenotipos metabolizadores intermedios (IM) sin embargo no se analizaron estos alelos en el proyecto, por lo que no es posible ese resultado (27).

**Tabla 4.**

Estimados de funcionalidad basado en el genotipo *CYP2D6* según el método del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)

*/*	*1	*3	*4	*5	*6	*1Xn	*3Xn	*4Xn	*6Xn
*1	2	1	1	1	1	3	1	1	1
*3	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*4	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*5	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*6	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*1Xn	3	2	2	2	2	4	2	2	2
*3Xn	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*4Xn	1	0	0	0	0	2	0	0	0
*6Xn	1	0	0	0	0	2	0	0	0

**Notas:** Tabla basada en la información disponible en Caudle y col. 2020.

La estimación de funcionalidad se obtiene mediante la interpretación del resultado de la suma entre los puntajes de los 2 alelos que componen el genotipo.

Fenotipos metabolizadores lentos: 0

Fenotipos metabolizadores normales: 1 y 2

Fenotipos metabolizadores ultrarrápidos: 3 y 4

## 6.2. ANALISIS ESTADISTICO

La base de datos obtenida del CIGGUR estaba tabulada en Excel y se encontraba anonimizada para así proteger la identidad de los sujetos de estudio; para realizar el análisis estadístico correspondiente a lo planteado en los objetivos de investigación se empleó el programa Jamovi versión 1.2.27.

Se estableció previamente que la prueba de normalidad a emplear es el estadístico de Shapiro-Wilk, debido a que los estudios recientes han demostrado que este es la prueba de normalidad con mayor poder y exactitud para todos los tipos y tamaños de muestras (28).

Primero, para describir las características sociodemográficas, clínicas y farmacológicas de la población de estudio, se tomaron en cuenta las variables de interés y se resumieron en estadísticas descriptivas según el tipo de la variable: las cualitativas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes; por otra parte las cuantitativas se sometieron al estadístico de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los datos, por lo tanto las variables con distribución normal emplearon la media y desviación estándar, en cambio las que no contaron con una distribución normal requirieron el uso de la mediana y del rango intercuartílico.

Segundo, para calcular la proporción de los fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos genéticos *CYP2D6* en la muestra de pacientes tratados con Tramadol se emplearon frecuencias y porcentajes debido a que esta es una variable cualitativa.

Tercero, para establecer la ocurrencia de los eventos adversos asociados al uso del Tramadol, se dicotomizó la variable entre los que han presentado algún efecto secundario de la medicación y quienes no, se resumió en frecuencias y porcentajes; de igual forma se hizo para el caso de falla terapéutica.

Cuarto, para analizar la relación entre las variable fenotipo metabólico de *CYP2D6* con la presencia de efectos adversos y falla terapéutica a la administración de Tramadol en los sujetos de estudio; se dicotomizó la variable fenotipos metabólicos *CYP2D6* entre los que cuentan con una actividad normal (EM) (no expuestos) y quienes presentan un metabolismo anormal (UM – PM) (expuestos), se hizo una tabla de 2x2 que contuvo la variable fenotipo metabólico y la ocurrencia de efecto adverso, se ejecutó la prueba de chi cuadrado o un test de Fisher según la distribución de los grupos observados y se obtuvo una razón de prevalencia (RP) con su intervalo de confianza; con la finalidad de controlar las variables confusión se empleó un RP estratificado. Cabe mencionar que se realizó el mismo procedimiento con la segunda variable desenlace que es falla terapéutica.

Quinto, respecto a relación entre las 2 variables dependientes (efecto adverso y falla terapéutica) con las otras variables de interés (sociodemográficas, clínicas y farmacológicas), las cualitativas se dicotomizaron y se realizó una prueba chi cuadrado o Fisher, también se obtuvo la razón de prevalencia. En cambio, las que fueron de tipo cuantitativas requirieron el uso de la prueba t de student en caso de presentar una distribución normal o de lo contrario se empleó la prueba U de Mann Whitney.

## 7. ASPECTOS ETICOS

La ley 23 de 1981 de la república de Colombia decreta los principios fundamentales para el desarrollo de las normas sobre Ética Médica, en su Artículo 54 indica que en temas de investigación biomédica se debe atener a las disposiciones legales vigentes en el país y a las recomendaciones de la asociación médica mundial (29).

Acorde a la Resolución 8430 de 1993, la cual establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; según el artículo 11 el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo dado que se desarrolló a partir de una base de datos y no requiere de ningún tipo de intervención sobre los participantes. Este estudio al ser una segunda fase de un proyecto previamente desarrollado por el CIGGUR, contó con los consentimientos informados de cada uno de los individuos ya diligenciados y este es concordante a lo planteado en los artículos 14 y 15 (30).

Por otra parte, el estudio cumplió con los postulados de la Asociación Médica Mundial; teniendo presente los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la declaración de Helsinki en su actualización de Fortaleza en el 2013 y las consideraciones éticas de las bases de datos en salud acordadas en Taipéi en el 2016, siendo así una investigación conformada en las bases científicas aceptadas y fundamentadas en los conocimientos actuales, sin perjudicar el bienestar general de los pacientes; dado que fue una segunda fase de un gran proyecto, los individuos fueron informados y han manifestado su deseo de participar en estudios complementarios y futuros mediante el consentimiento informado ya diligenciado; los datos recolectados se han almacenado y manejado bajo toda privacidad y confidencialidad (31, 32).

Respecto a la comunicación de los resultados farmacogenéticos a los pacientes que fueron participantes del proyecto de investigación del CIGGUR, se consideró que esto no era factible por las siguientes razones: primero, el presente estudio se fundamentaba en el análisis de información proveniente de una base de datos anonimizada proveniente del CIGGUR por lo cual no se contaba con la identificación de los sujetos ni su números de contacto; segundo, la ocurrencia de eventos adversos o falla terapéutica al uso de un medicamento es dado por la multicausalidad, lo cual en la literatura actual se evidencia que los diversos fenotipos de CYP2D6 confieren una susceptibilidad genética al desarrollo de estos eventos, es decir, esta variable a pesar de ser un posible factor causal esta se comporta bajo la relación causa efecto de no necesaria – no suficiente (no es factor indispensable para el desarrollo estos eventos y tampoco tiene el peso suficiente para causar estos desenlaces por si sola) por lo cual al comunicarse estos resultados a los pacientes podría condicionar su comportamiento respecto a futuros manejos clínicos superando así el riesgo beneficio del conocimiento de la misma. De igual manera la información del

presente estudio se comunicó con el CIGGUR, quienes evaluaron la pertinencia final de informar o no a los pacientes provenientes del estudio original titulado *“Polimorfismos genéticos responsables de reacciones adversas y fallos terapéuticos en pacientes con dolor tratados con tramadol”*.

Se consideraron los 3 criterios de autoría designados por el International Committee of Medical Journal Editors los cuales son: contribuciones substanciales a la concepción y el diseño, o a la adquisición de datos, o al análisis e interpretación de los datos; redacción del artículo o revisión crítica de su contenido intelectual importante; y aprobación final de la versión que será publicada (los 3 deben cumplirse en su cabalidad por los autores). En caso de que las contribuciones no sean suficientes para designarse como autor, pero tuvo una participación en algún momento en el estudio, se mencionaran en agradecimientos; previo a su nombramiento se solicitara de manera escrita su autorización para que su nombre aparezca en esta sección (33).

## 8. RESULTADOS

### 8.1. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, FARMACOLÓGICAS Y CLÍNICAS

Se obtuvieron 121 registros de pacientes de la base de datos proveniente del Centro de investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario (CIGGUR), de los cuales según sus variables sociodemográficas (tabla 5) podemos afirmar lo siguiente: la mayoría de los participantes fueron mujeres (59,5%); la mediana de edad es 46 años con un rango intercuartílico de 33 años; gran parte de la muestra de pacientes provenían de la clínica Mederi (59,5%) y de los servicios particulares (21,5%) (Ver tabla 5).

**Tabla 5.**

Estadísticos descriptivos de variables sociodemográficas

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Género	Hombre	49	40,5%
	Mujer	72	59,5%
Clínica de referencia	Mederi	72	59,5%
	Particular	26	21,5%
	San Diego	12	9,9%
	Occidente	11	9,1%

**Nota:**

Respecto a las variables clínicas de los individuos (tabla 6) encontramos que: los diagnósticos de ortopedia (44,6%), neurología (14,9%) y cirugía (12,4%) son los más comunes, en menor frecuencia diagnósticos oncológicos (9,1%), ginecológicos (8,3%) y otros (vascular periférico, otorrinolaringología y nefrología); un 62% de los individuos cursaron con dolor somático, 23,1% con dolor visceral y 14,9% con dolor neuropático; según el tiempo de evolución del dolor predominó el dolor agudo (menor a 3 meses) con un 60,3% de los pacientes; 14% de los participantes eran posoperatorios inmediatos; 2,5% de las personas en el estudio sufrían de enfermedad renal crónica (ver tabla 6).

**Tabla 6.**  
Estadísticos descriptivos de variables clínicas.

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Diagnósticos	Ortopedia	54	44,6%
	Neurología	18	14,9%
	Cirugía	15	12,4%
	Otros	13	10,7%
	Oncología	11	9,1%
	Ginecología	10	8,3%
Tipo de Dolor	Somático	75	62%
	Visceral	28	23,1%
	Neuropático	18	14,9%
Temporalidad del dolor	Agudo	73	60,3%
	Crónico	48	39,7%
Posquirúrgico Inmediato	Si	17	14%
	No	104	86%
Enfermedad Renal	Si	3	2,5%
	No	118	97,5%

**Nota:**

Por otra parte, se halló de las variables farmacológicas implicadas al uso del tramadol (tabla 7) lo siguiente: la mediana de dosis de Tramadol por día fue de 113 mg día con un rango intercuartílico de 90 mg; un 73,9% de los pacientes emplearon más de una dosis de la medicación a lo largo de su manejo del dolor; la administración del fármaco fue predominantemente por la vía intravenosa (49,6%), seguido por la vía oral (38,8%). Cabe mencionar que un 17,4% de los sujetos de estudio empleaban otras medicaciones que se metabolizan por CYP2D6, la misma ruta metabólica que la del Tramadol; un 31,4% del total de individuos se les administraba otro analgésico además del Tramadol; y un 14% de los pacientes hicieron uso de la metoclopramida (ver tabla 7).

**Tabla 7.**

Estadísticos descriptivos de variables farmacológicas.

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Dosis unitaria de Tramadol	Única	25	20,7%
	Múltiples	96	79,3%
Vía de administración de Tramadol	Intravenosa	60	49,6%
	Intramuscular	14	11,6%
	Oral	47	38,8%
Uso de otros medicamentos CYP2D6	Si	21	17,4%
	No	100	82,6%
Uso de otros analgésicos	Si	38	31,4%
	No	83	68,6%
Uso de Metoclopramida	Si	17	14%
	No	104	86%

Nota:

## 8.2. PROPORCIÓN DE LOS FENOTIPOS METABÓLICOS PRODUCTO DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE CYP2D6

En los sujetos de estudio se evidenció que los genotipos más frecuentes fueron homocigotos alelo 1 Wild type ( \*1Wt/\*1Wt) presente en un 69,4% de los individuos; seguido en el segundo lugar por heterocigoto alelo 1 Wild type – alelo 4 ( \*1Wt/\*4) en un 13,2% de los participantes; en tercer lugar, se encuentra el heterocigoto alelo 1 Wild type duplicado – alelo 4 (\*1Wt X2/\*4) en un 5,9% de los pacientes (ver tabla 8).

**Tabla 8.**

Genotipos de *CYP2D6* presentes en la muestra de estudio

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Genotipos de <i>CYP2D6</i>	*1 Wt / *1 Wt	84	69,4%
	*1 Wt / *4	16	13,2%
	*1 Wt / *1 Wt X2	5	4,1%
	*1 Wt X2/ *1 Wt X2	3	2,5%
	*1 Wt X2 / *4	7	5,9%
	*4 / *4	2	1,7%
	*4 / *4 X2	1	0,8
	*5 / *1 Wt	1	0,8
	*5 / *3	1	0,8
	*5 / *4	1	0,8

Nota:

Posterior a realizar los estimados de funcionalidad basado en el genotipo *CYP2D6* según el método del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC), se encontró que los individuos que manifestaron un fenotipo metabólico normal (EM) fueron un 89,3%, solo un 6,6% presento un fenotipo metabólico ultra rápido (UM) y el 4,1% un fenotipo metabólico lento (PM) (ver tabla 9).

**Tabla 9.**

Fenotipos metabólicos producto de los polimorfismos de *CYP2D6*

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Fenotipo Metabólico CYP2D6	Normal	108	89,3%
	Ultra rápido	8	6,6%
	Lento	5	4,1%

### 8.3. OCURRENCIA DE LOS EFECTOS ADVERSOS Y FALLA TERAPÉUTICA ASOCIADOS AL USO DE TRAMADOL

Al explorar las variables dependientes (falla terapéutica y eventos adversos) del presente estudio se encontró que un 15,7% individuos presentaron falla terapéutica al hacer uso del Tramadol y un 52,1% de los participantes vivenció un evento adverso a la administración del Tramadol. Respecto a la cantidad de efectos secundarios a la medicación se encontró que del total de pacientes un 18,2% cursaron dos efectos secundarios, un 17,4% expresaron tres , un 9,1% manifestaron solo uno, un 5% vivenció cuatro y menos del 3% de los sujetos contó con cinco y seis eventos a la medicación (ver tabla 10).

**Tabla 10**

Estadísticos descriptivos de falla terapéutica y efectos adversos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Falla terapéutica	Si	19	15,7%
	No	102	84,3%
Efecto Adverso	Si	63	52,1%
	No	58	47,9%
Cantidad de efectos adversos	0	58	47,9%
	1	11	9,1%
	2	22	18,2%
	3	21	17,4%
	4	6	5%
	5	1	0,8%
	6	2	1,7%

Nota:

En cuanto a los diversos eventos adversos que se pueden generar con el uso del tramadol encontramos lo siguiente: primero, los efectos secundarios gastrointestinales como lo son náuseas, vómito y estreñimiento, se presentaron al menos uno de estos en el 41,3% de los individuos; segundo, los efectos secundarios neurológicos como lo son vértigo, temblor, somnolencia, cefalea y distorsión del campo visual, se manifestaron al menos uno de estos en un 45,5% de los pacientes; tercero, los efectos secundarios que se manifiestan por el sistema nervioso autónomo como lo son diaforesis, sed, taquicardia, depresión respiratoria e hipotensión arterial, se vivenció al menos uno de estos en el 4,1% de los sujetos de estudio (ver tabla 11).

**Tabla 11.**

Frecuencia y cantidad de eventos adversos a la medicación de Tramadol por agrupaciones sistemáticas

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Cantidad de efectos adversos gastrointestinales	0	71	58,7%
	1	34	28,1%
	2	16	13,2%
	3	0	0%
Cantidad de efectos adversos neurológicos	0	66	54,5%
	1	29	24%
	2	22	18,2%
	3	4	3,3%
	4	0	0%
Cantidad de efectos adversos en sistema nervioso autónomo	5	0	0%
	0	116	95,9%
	1	3	2,5%
	2	1	0.8.%
	3	1	0.8.%
	4	0	0%
	5	0	0%

Los efectos adversos gastrointestinales indagados en el estudio fueron náuseas, vómito y estreñimiento; de los cuales la ocurrencia de náuseas fue el mayor de los 3 al manifestarse en el 38,8% de los pacientes, seguido por vómitos en un 14,9% de los sujetos y finalmente estreñimiento en un 0,8% de los participantes (ver tabla 12).

**Tabla 12.**

Ocurrencia de los efectos adversos gastrointestinales a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Náuseas	Si	47	38,8%
	No	74	61,2%
Vómito	Si	18	14,9%
	No	103	85,1%
Estreñimiento	Si	1	0,8%
	No	120	99,2%

Nota:

Los efectos adversos neurológicos recopilados en la investigación fueron mareo, somnolencia, temblor, cefalea y distorsión del campo visual; de los cuales la ocurrencia de mareo fue el mayor de los 5 al manifestarse en el 39,7% de los pacientes, seguido por somnolencia en un 14,9% de los sujetos, con menor frecuencia en los participantes se encuentra la ocurrencia de cefalea, temblor y distorsión del campo visual siendo de 3,3%, 1,7% y 1,7% respectivamente (ver tabla 13).

**Tabla 13.**

Ocurrencia de los efectos adversos neurológicos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Mareo	Si	48	39,7%
	No	73	60,3%
Somnolencia	Si	28	23,1%
	No	93	76,9%
Temblor	Si	2	1,7%
	No	119	98,3%
Cefalea	Si	4	3,3%
	No	117	96,7%
Distorsión del campo visual	Si	2	1,7%
	No	119	98,3%

Los efectos adversos que se manifestaron por medio del sistema nervioso autónomo en los participantes fueron diaforesis, sensación de sed, taquicardia, hipotensión arterial; de los cuales la ocurrencia de hipotensión arterial fue en el 3,3% de los pacientes, seguido por diaforesis en un 1,7% de los participantes; finalmente la sensación de sed y taquicardia se manifestaron en un 0,8% de los sujetos cada uno (ver tabla 14).

**Tabla 14.**

Ocurrencia de los efectos adversos en sistema nervioso autónomo a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Sed	Si	1	0.8.%
	No	120	99,2%
Diaforesis	Si	2	1,7%
	No	119	98,3%
Taquicardia	Si	1	0.8.%
	No	120	99,2%
Depresión respiratoria	Si	0	0%
	No	121	100%
Hipotensión Arterial	Si	4	3,3%
	No	117	96,7%

#### 8.4. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES FENOTÍPICAS METABÓLICAS DE CYP2D6, SOCIODEMOGRÁFICAS Y FARMACOLÓGICAS CON LA PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS Y FALLA TERAPÉUTICA A LA ADMINISTRACIÓN DE TRAMADOL.

##### 8.4.1. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES FENOTÍPICAS METABÓLICAS DE CYP2D6, SOCIODEMOGRÁFICAS Y FARMACOLÓGICAS CON LA PRESENCIA DE EFECTOS ADVERSOS A LA ADMINISTRACIÓN DE TRAMADOL.

Al indagar la relación entre las variables independientes del estudio y la variable dependiente (presencia de efecto adverso) se encontró que los pacientes que cursaron un dolor crónico (mayor a 3 meses) tienen una probabilidad de presentar un evento adverso al tramadol 57% mayor que los pacientes con un dolor agudo (RP= 1,57); de igual manera, los pacientes que recibieron una única dosis de tramadol tienen una probabilidad de presentar un evento adverso a la medicación 54% mayor que los pacientes con múltiples dosis (RP=1,54); demás variables como edad, género, sometimiento a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas, fenotipo metabólico CYP2D6, vía de administración del tramadol, uso de otros medicamentos metabolizados por la vía CYP2D6 y el uso de metoclopramida no presentaron relación estadísticamente significativa con el desenlace de presentar efecto adverso (ver tabla 15).

**Tabla 15.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto Adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Edad	≥60 años	21	16	1,17	(0,79-1,62)	0,49
	<60 años	42	42	Ref.		
Género	Mujer	41	31	1,27	(0,87-1,87)	0,19
	Hombre	22	27	Ref.		
Temporalidad del dolor	Crónico	32	16	<b>1,57</b>	<b>(1,12-2,19)</b>	<b>**0,009</b>
	Agudo	31	42	Ref.		

**Tabla 15.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto Adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Posquirúrgico inmediato	Si	6	11	0,64	(0,33-1,25)	0,13
	No	57	47	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6	Anormal	7	6	1,04	(0,6-1,77)	0,892
	Normal	56	52	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol	Única	18	7	<b>1,54</b>	<b>(1,11-2,12)</b>	<b>**0,02</b>
	Múltiple	45	51	Ref.		
Vía de administración de Tramadol	Parenteral	34	40	0,74	(0,53-1,04)	0,09
	Enteral	29	18	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6	Si	10	11	0,89	(0,53-1,46)	0,65
	No	53	47	Ref.		
Uso de metoclopramida	Si	7	10	0,76	(0,42-1,39)	0,33
	No	56	48	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$

Respecto a las variables relacionadas a la ocurrencia de efectos adversos gastrointestinales a la administración de tramadol, se encontró que las dosis unitarias se veían implicadas, hallándose que los pacientes que recibieron una única dosis de tramadol tienen una probabilidad de presentar un evento adverso gastrointestinal a la medicación 81% mayor que los pacientes con múltiples dosis (RP=1,81); las demás variables no contaron con una relación estadísticamente significativa (ver tabla 16).

**Tabla 16.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de *CYP2D6*, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos gastrointestinales a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Edad	≥60 años	19	18	1,39	(0,9-2,12)	0,137
	<60 años	31	53	Ref.		
Género	Mujer	34	38	1,45	(0,9-2,31)	0,110
	Hombre	16	33	Ref.		
Temporalidad del dolor	Crónico	22	26	1,19	(1,78-1,82)	0,414
	Agudo	28	45	Ref.		
Posquirúrgico inmediato	Si	5	12	0,68	(0,31-1,47)	0,42 <sup>^</sup>
	No	45	59	Ref.		
Fenotipo metabólico <i>CYP2D6</i>	Anormal	5	8	0,92	(0,44-1,9)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	45	63	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol	Única	16	9	<b>1,81</b>	<b>(1,21-2,69)</b>	<b>**0,01</b>
	Múltiple	34	62	Ref.		
Vía de administración de Tramadol	Parenteral	30	44	0,95	(0,61-1,47)	0,82
	Enteral	20	27	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por <i>CYP2D6</i>	Si	7	14	0,77	(0,40-1,48)	0,41
	No	43	57	Ref.		
Uso de Metoclopramida	Si	5	12	0,68	(0,31-1,47)	0,42 <sup>^</sup>
	No	45	59	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ ; <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

De igual manera, se exploraron las variables relacionadas con la ocurrencia de eventos adversos neurológicos a la administración de tramadol, se encontró que los pacientes que cursaron un dolor crónico (mayor a 3 meses) tienen una probabilidad de presentar un evento adverso neurológico al tramadol 70% mayor que los pacientes con un dolor agudo (RP= 1,70); además, los pacientes que recibieron una única dosis de tramadol tienen una probabilidad de presentar un evento adverso neurológico a la medicación 161% mayor que los pacientes con múltiples dosis (RP=2,61); las demás variables no contaron con una relación estadísticamente significativa (ver tabla 17).

**Tabla 17.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos neurológicos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Edad	≥60 años	19	18	1,20	(0,80-1,79)	0,387
	<60 años	36	48	Ref.		
Género	Mujer	35	37	1,19	(0,78-1,80)	0,39
	Hombre	20	29	Ref.		
Temporalidad del dolor	Crónico	29	19	<b>1,70</b>	<b>(1,16-2,49)</b>	<b>**0,007</b>
	Agudo	26	47	Ref.		
Posquirúrgico inmediato	Si	4	13	0,48	(0,19-1,16)	0,066 <sup>^</sup>
	No	51	53	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6	Anormal	6	7	1,02	(0,54-1,9)	0,95
	Normal	49	59	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol	Única	14	0	<b>2,61</b>	<b>(2,05-3,32)</b>	<b>**0,001</b>
	Múltiple	41	66	Ref.		
Vía de administración de Tramadol	Parenteral	29	45	0,70	(0,48-1,04)	0,082
	Enteral	26	21	Ref.		

**Tabla 17.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de *CYP2D6*, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos neurológicos a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6	Si	7	14	0,69	(0,36-1,31)	0,22
	No	48	52	Ref.		
Uso de Metoclopramida	Si	4	13	0,48	(0,19-1,16)	0,06 <sup>^</sup>
	No	51	53	Ref.		

Nota: I.C. = Intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Respecto a las variables relacionadas con la ocurrencia de eventos adversos del sistema nervioso autónomo a la administración de tramadol no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa (ver tabla 18).

**Tabla 18.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de *CYP2D6*, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos en el sistema nervioso autónomo a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Edad	≥60 años	0	37	NA	NA	NA
	<60 años	5	79	Ref.		
Género	Mujer	4	68	2,72	(0,31-23,6)	0,64 <sup>^</sup>
	Hombre	1	48	Ref.		

**Tabla 18.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de *CYP2D6*, sociodemográficas y farmacológicas con la presencia de efectos adversos en el sistema nervioso autónomo a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Temporalidad del dolor	Crónico	0	48	NA	NA	NA
	Agudo	5	68	Ref.		
Posquirúrgico inmediato	Si	1	16	1,53	(0,18-12,9)	0,53 <sup>^</sup>
	No	4	100	Ref.		
Fenotipo metabólico <i>CYP2D6</i>	Anormal	0	13	NA	NA	NA
	Normal	5	103	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol	Única	2	12	5,10	(0,93-27,9)	0,102 <sup>^</sup>
	Múltiple	3	104	Ref.		
Vía de administración de Tramadol	Parenteral	3	71	0,95	(0,16-5,49)	1,0 <sup>^</sup>
	Enteral	2	45	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por <i>CYP2D6</i>	Si	1	20	1,19	(0,14-10,1)	1,0 <sup>^</sup>
	No	4	96	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Se exploraron las razones de prevalencia entre la edad agrupada y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa (ver tabla 19).

**Tabla 19.**

Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Edad Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Género</b>						
Mujer	≥60 años	15	5	1,5	(1,03-2,17)	0,068 <sup>^</sup>
	<60 años	26	26	Ref.		
Hombre	≥60 años	6	11	0,7	(0,34-1,47)	0,325
	<60 años	16	16	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	≥60 años	15	3	1,4	(1,01-2,14)	0,066 <sup>^</sup>
	<60 años	17	13	Ref.		
Agudo	≥60 años	6	13	0,6	(0,33-1,40)	0,264
	<60 años	25	29	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	≥60 años	1	3	0,65	(0,10-4,06)	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	5	8	Ref.		
No	≥60 años	20	13	1,1	(0,81-1,66)	0,418
	<60 años	37	34	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	≥60 años	1	1	0,5	(0,12-2,0)	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	1	0	Ref.		
No	≥60 años	20	15	1,1	(0,80-1,66)	0,442
	<60 años	41	42	Ref.		
<b>Fenotipo metabólico CYP2D6</b>						
Anormal	≥60 años	3	1	1,6	(0,67-4,25)	0,55 <sup>^</sup>
	<60 años	4	5	Ref.		
Normal	≥60 años	18	15	1,08	(0,73-1,58)	0,710
	<60 años	38	37	Ref.		

**Tabla 19.**

Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Edad Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	≥60 años	1	1	0,67	(0,16-2,76)	0,49 <sup>^</sup>
	<60 años	17	6	Ref.		
Múltiple	≥60 años	20	15	1,39	(0,9-2,1)	0,127
	<60 años	25	36	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	≥60 años	12	11	1,2	(0,73-2,00)	0,470
	<60 años	22	29	Ref.		
Enteral	≥60 años	9	5	1,06	(0,65-1,71)	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	20	13	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	≥60 años	4	4	1,08	(0,43-2,69)	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	6	7	Ref.		
No	≥60 años	17	12	1,16	(0,78-1,69)	0,472
	<60 años	36	35	Ref.		
Uso de Metoclopramida						
Si	≥60 años	2	3	0,96	(0,27-3,40)	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	5	7	Ref.		
No	≥60 años	19	13	1,15	(0,80-1,66)	0,451
	<60 años	37	35	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que las mujeres de 60 años y más cuentan con una probabilidad 113% mayor de presentar un evento adverso al tramadol que los hombres del mismo grupo etario (RP: 2,13); así mismo, las mujeres que cursaron con un dolor crónico ( mayor a 3 meses) contaban con una probabilidad 70% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los hombres con un dolor crónico (RP: 1,7); además, las mujeres que recibieron múltiples dosis de tramadol (mas de 1) presentaron una probabilidad 72% mayor de cursar un evento adverso al tramadol respecto a los hombres que recibieron múltiples dosis de igual forma (RP: 1,72); no se encontraron otras relaciones estadísticamente significativas (ver tabla 20).

**Tabla 20.**

Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Género Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Mujer	15	5	<b>2,13</b>	<b>(1,64-4,24)</b>	<b>**0,02<sup>^</sup></b>
	Hombre	6	11	Ref.		
<60 años	Mujer	26	26	1	(0,64-1,55)	1,0
	Hombre	16	16	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Mujer	22	5	<b>1,7</b>	<b>(1,05-2,77)</b>	<b>**0,02<sup>^</sup></b>
	Hombre	10	11	Ref.		
Agudo	Mujer	19	26	0,98	(0,57-1,70)	0,957
	Hombre	12	16	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Mujer	5	1	4,44	(0,64-30,4)	0,131 <sup>^</sup>
	Hombre	4	7	Ref.		
No	Mujer	36	27	1,12	(0,87-1,84)	0,553
	Hombre	21	20	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Mujer	2	0	NA	NA	NA
	Hombre	0	1	Ref.		

**Tabla 20.**

Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Género Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
No	Mujer	39	31	1,22	(0,83-1,76)	0,291
	Hombre	22	26	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6						
Anormal	Mujer	4	4	0,83	(0,30-2,26)	1,0 <sup>^</sup>
	Hombre	3	2	Ref.		
Normal	Mujer	37	27	1,33	(0,89-1,99)	0,171
	Hombre	19	25	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	Mujer	8	5	0,73	(0,44-1,22)	0,37 <sup>^</sup>
	Hombre	10	2	Ref.		
Múltiple	Mujer	33	26	<b>1,72</b>	<b>(1,02-2,89)</b>	<b>**0,035</b>
	Hombre	12	25	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Mujer	19	20	1,14	(0,68-1,87)	0,613
	Hombre	15	20	Ref.		
Enteral	Mujer	22	11	1,33	(0,74-2,37)	0,282
	Hombre	7	7	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Mujer	7	5	1,75	(0,61-4,95)	0,387 <sup>^</sup>
	Hombre	3	6	Ref.		
No	Mujer	34	26	1,19	(0,80-1,77)	0,368
	Hombre	19	21	Ref.		
Uso de Metoclopramida						
Si	Mujer	6	5	3,27	(0,50-21,2)	0,304 <sup>^</sup>
	Hombre	1	5	Ref.		
No	Mujer	35	26	1,17	(0,80-1,71)	0,390
	Hombre	21	22	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes mayores de 60 años que cursaban un dolor crónico cuentan con una probabilidad 164% mayor de presentar un evento adverso al tramadol que los individuos del mismo grupo etario con un dolor agudo (RP: 2,64); así mismo, las mujeres que cursaron con un dolor crónico contaban con una probabilidad 93% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto las mujeres con un dolor agudo (RP: 1,93); además, de los sujetos que no fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos en las últimas 24 horas y cursaban un dolor crónico presentaron una probabilidad 46% mayor de cursar un evento adverso al tramadol respecto al mismo grupo de personas que cursaron un dolor agudo (RP: 1,46); por su parte, los pacientes que no contaban con una enfermedad renal y cursaban con un dolor crónico contaban con una probabilidad 61% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos sin enfermedad renal con un dolor agudo (RP: 1,61%); a su vez, los pacientes que se someten a múltiples dosis de tramadol y cursan con un dolor crónico contaban con una probabilidad 123% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos con un dolor agudo y recibieron múltiples dosis (RP: 2,23%); también, se hayo que los pacientes que recibieron la medicación por vía enteral y cursaban un dolor crónico contaban con una probabilidad 94% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos que recibieron la medicación por vía enteral pero cursaban un dolor agudo (RP: 1,94); finalmente, de los individuos que tomaban otras medicaciones que se metabolizan por la vía CYP2D6 y cursaban un dolor crónico contaban con una probabilidad 200% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a quienes tomaban otras medicaciones que se metabolizan por la vía CYP2D6 y cursaban un dolor agudo (RP: 3,0) (ver tabla 21).

**Tabla 21.**

Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Temporalidad del dolor Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Crónico	22	5	<b>2,64</b>	<b>(1,3-5,28)</b>	<b>**0,003<sup>^</sup></b>
	Agudo	19	26	Ref.		
<60 años	Crónico	10	11	1,22	(0,80-1,87)	0,362
	Agudo	12	16	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Crónico	22	5	<b>1,93</b>	<b>(1,3-2,84)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Agudo	10	11	Ref.		
Hombre	Crónico	19	26	1,11	(0,59-2,07)	0,740
	Agudo	12	16	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Crónico	2	1	2,33	(0,73-7,38)	0,515 <sup>^</sup>
	Agudo	4	10	Ref.		
No	Crónico	30	15	<b>1,46</b>	<b>(1,03-2,06)</b>	<b>**0,047</b>
	Agudo	27	32	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Crónico	1	1	0,5	(0,12-2,0)	1,0 <sup>^</sup>
	Agudo	1	0	Ref.		
No	Crónico	31	15	<b>1,61</b>	<b>(1,15-1,76)</b>	<b>**0,006</b>
	Agudo	30	42	Ref.		
<b>Fenotipo metabólico CYP2D6</b>						
Anormal	Crónico	6	1	5,14	(0,8-31,57)	<b>**0,02<sup>^</sup></b>
	Agudo	1	5	Ref.		
Normal	Crónico	26	15	1,42	(0,99-2,02)	0,060
	Agudo	30	37	Ref.		
<b>Dosis unitaria de Tramadol</b>						
Única	Crónico	3	2	0,8	(0,3-1,71)	0,59 <sup>^</sup>
	Agudo	15	5	Ref.		
Múltiple	Crónico	29	14	<b>2,23</b>	<b>(1,41-3,54)</b>	<b>**0,001</b>
	Agudo	16	37	Ref.		

**Tabla 21.**

Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Temporalidad del dolor Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Crónico	11	10	1,21	(0,72-2,01)	0,484
	Agudo	23	30	Ref.		
Enteral	Crónico	21	6	<b>1,94</b>	<b>(1,09-3,45)</b>	<b>**0,008</b>
	Agudo	8	12	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Crónico	6	1	<b>3,0</b>	<b>(1,24-7,2)</b>	<b>**0,024<sup>^</sup></b>
	Agudo	4	10	Ref.		
No	Crónico	26	15	1,39	(0,96-1,99)	0,082
	Agudo	27	32	Ref.		
Uso de Metoclopramida						
Si	Crónico	4	1	3,20	(1,09-9,3)	0,101 <sup>^</sup>
	Agudo	3	9	Ref.		
No	Crónico	28	15	1,42	(1,0-2,01)	0,053
	Agudo	28	33	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa (ver tabla 22).

**Tabla 22.**

Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Fenotipo metabólico CYP2D6 Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Anormal	3	1	1,37	(0,7-2,6)	0,618 <sup>^</sup>
	Normal	18	15	Ref.		
<60 años	Anormal	4	5	0,8	(0,4-1,88)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	38	37	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Anormal	4	4	0,86	(0,4-1,78)	0,719 <sup>^</sup>
	Normal	37	27	Ref.		
Hombre	Anormal	3	2	1,38	(0,6-3,07)	0,646 <sup>^</sup>
	Normal	19	25	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Anormal	1	3	1,65	(0,1-4,06)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	5	8	Ref.		
No	Anormal	6	3	1,24	(0,75-2,04)	0,508 <sup>^</sup>
	Normal	51	44	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Anormal	0	0	NA	(NA)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	2	1	Ref.		
No	Anormal	7	6	1,05	(0,61-1,79)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	54	51	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Anormal	6	1	1,35	(0,9-1,98)	0,39 <sup>^</sup>
	Normal	25	15	Ref.		
Agudo	Anormal	1	5	0,37	(0,06-2,27)	0,232 <sup>^</sup>
	Normal	30	37	Ref.		
<b>Dosis unitaria de Tramadol</b>						
Única	Anormal	1	0	1,41	(1,09-1,8)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	17	7	Ref.		
Múltiple	Anormal	6	6	1,08	(0,58-1,98)	0,81

**Tabla 22.**

Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado	Fenotipo metabólico CYP2D6	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Categoría	Categoría					
	Normal	39	45	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Anormal	3	6	0,69	(0,26-1,82)	0,49 <sup>^</sup>
	Normal	31	34	Ref.		
Enteral	Anormal	4	0	1,72	(1,33-2,22)	0,283 <sup>^</sup>
	Normal	25	18	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Anormal	2	3	1,80	(0,24-2,6)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	8	8	Ref.		
No	Anormal	5	3	1,19	(0,67-2,12)	0,71 <sup>^</sup>
	Normal	48	44	Ref.		
Uso de Metoclopramida						
Si	Anormal	2	2	1,30	(0,39-4,3)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	5	8	Ref.		
No	Anormal	5	4	1,03	(0,56-1,91)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	51	44	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes menores de 60 años que recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 84% mayor de presentar un evento adverso al tramadol que los individuos del mismo grupo etario con múltiples dosis del analgésico (RP: 1,84); así mismo, los hombres que recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 157% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto las mujeres que recibieron múltiples dosis (RP: 2,57); además,

de los sujetos que no fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos en las últimas 24 horas y recibieron una única dosis de tramadol presentaron una probabilidad 46% mayor de cursar un evento adverso al tramadol respecto al mismo grupo de personas que recibieron múltiples dosis del medicamento (RP: 1,46); por su parte, los pacientes que no contaban con una enfermedad renal y recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 56% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos sin enfermedad renal con múltiple dosis del analgésico (RP: 1,56); a su vez, los pacientes que cursaron un dolor agudo y recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 148% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos con un dolor agudo y recibieron múltiples dosis (RP: 2,48); en cuanto a los pacientes con fenotipo metabólico CYP2D6 normal encontramos que los que recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 53% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos de fenotipo metabólico CYP2D6 normal que recibieron múltiples dosis (RP: 1,53); también, se hayo que los pacientes que recibieron la medicación por vía parenteral y recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 200% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a los individuos que recibieron la medicación por vía parenteral y múltiples dosis del medicamento (RP:3,0); de otro lado, de los individuos que no tomaban otras medicaciones que se metabolizan por la vía CYP2D6 y recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 54% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a quienes no tomaban otras medicaciones que se metabolizan por la vía CYP2D6 y recibieron múltiples dosis del analgésico (RP: 1,54); finalmente, los pacientes que no recibieron metoclopramida y recibieron una única dosis de tramadol contaban con una probabilidad 50% mayor de presentar un evento adverso al tramadol respecto a quienes no recibieron metoclopramida y recibieron múltiples dosis del medicamento (RP: 1,50) (ver tabla 23).

**Tabla 23.**

Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Dosis unitaria de Tramadol Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Única	1	1	0,87	(0,22-3,6)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	20	15	Ref.		
<60 años	Única	17	6	<b>1,8</b>	<b>(1,22-2,6)</b>	<b>**0,013<sup>^</sup></b>
	Múltiple	25	36	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Única	8	5	1,10	(0,6-1,7)	0,76 <sup>^</sup>
	Múltiple	33	26	Ref.		
Hombre	Única	10	2	<b>2,57</b>	<b>(1,53-4,3)</b>	<b>**0,003<sup>^</sup></b>
	Múltiple	12	25	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	6	11	Ref.		
No	Única	18	7	<b>1,46</b>	<b>(1,05-2,0)</b>	<b>**0,048</b>
	Múltiple	39	40	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Única	0	0	NA	(NA)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	2	1	Ref.		
No	Única	18	7	<b>1,56</b>	<b>(1,1-2,1)</b>	<b>**0,022</b>
	Múltiple	45	51	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Única	3	2	0,89	(0,4-1,8)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	29	14	Ref.		
Agudo	Única	15	5	<b>2,48</b>	<b>(1,5-4,02)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Múltiple	16	37	Ref.		
<b>Fenotipo metabólico CYP2D6</b>						
Anormal	Única	1	0	2,0	(1,1-3,52)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	6	6	Ref.		
Normal	Única	7	6	<b>1,53</b>	<b>(1,08-2,1)</b>	<b>**0,035</b>
	Múltiple	39	45	Ref.		

**Tabla 23.**

Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Dosis unitaria de Tramadol Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Única	14	0	<b>3,0</b>	<b>(2,0-4,2)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Múltiple	20	40	Ref.		
Enteral	Única	4	7	0,52	(0,23-1,1)	0,076 <sup>^</sup>
	Múltiple	25	11	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	10	11	Ref.		
No	Única	18	7	<b>1,54</b>	<b>(1,09-2,1)</b>	<b>**0,028</b>
	Múltiple	35	40	Ref.		
Uso de Metoclopramida						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	7	10	Ref.		
No	Única	18	7	<b>1,50</b>	<b>(1,07-2,0)</b>	<b>**0,037</b>
	Múltiple	38	41	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la vía de administración de tramadol y la ocurrencia de efectos adversos a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes que fueron llevados a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas y recibieron tramadol por la vía parenteral contaban con una probabilidad 566% menor de presentar un evento adverso al tramadol que los individuos del mismo grupo y se les administró la medicación por vía enteral (RP: 0,15); por otra parte, de los pacientes que recibieron una única dosis de tramadol por vía parenteral contaron con una probabilidad 170% mayor de presentar un evento adverso al tramadol que los individuos que recibieron una única dosis por la vía enteral

(RP:2,7); también, de los pacientes que recibieron múltiples dosis de tramadol por vía parenteral contaron con una probabilidad 108% menor de presentar un evento adverso al tramadol que los individuos que recibieron múltiples dosis por la vía enteral (RP: 0,48) (ver tabla 24).

**Tabla 24.**

Razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol al paciente y la ocurrencia de efectos adversos, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Vía de administración Tramadol Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Parenteral	12	11	0,81	(0,46-1,4)	0,51 <sup>^</sup>
	Enteral	9	5	Ref.		
<60 años	Parenteral	22	29	0,71	(0,4-1,08)	0,118
	Enteral	20	13	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Parenteral	19	20	0,73	(0,4-1,09)	0,125
	Enteral	22	11	Ref.		
Hombre	Parenteral	15	20	0,85	(0,4-1,6)	0,650
	Enteral	7	7	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Parenteral	2	11	<b>0,15</b>	<b>(0,04-0,5)</b>	<b>**0,006<sup>^</sup></b>
	Enteral	4	0	Ref.		
No	Parenteral	32	29	0,9	(0,63-1,2)	0,566
	Enteral	25	18	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Parenteral	1	0	2,0	(0,5-8,0)	1,0 <sup>^</sup>
	Enteral	1	1	Ref.		
No	Parenteral	33	40	0,7	(0,5-1,02)	0,072
	Enteral	28	17	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Parenteral	11	10	0,67	(0,4-1,06)	0,064
	Enteral	21	6	Ref.		
Agudo	Parenteral	23	30	2,48	(0,58-2,0)	0,79
	Enteral	8	12	Ref.		

**Tabla 24.**

Razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol al paciente y la ocurrencia de efectos adversos, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Vía de administración Tramadol Categoría	Efecto adverso		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Fenotipo metabólico CYP2D6</b>						
Anormal	Parenteral	3	6	0,33	(0,13-0,8)	0,07 <sup>^</sup>
	Enteral	4	0	Ref.		
Normal	Parenteral	31	34	0,82	(0,5-1,1)	0,287
	Enteral	25	18	Ref.		
<b>Dosis unitaria de Tramadol</b>						
Única	Parenteral	14	0	<b>2,7</b>	<b>(1,2-6,0)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Enteral	4	7	Ref.		
Múltiple	Parenteral	20	40	<b>0,48</b>	<b>(0,3-0,7)</b>	<b>**0,001</b>
	Enteral	25	11	Ref.		
<b>Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6</b>						
Si	Parenteral	8	11	0,40	(0,2-0,7)	0,214 <sup>^</sup>
	Enteral	2	0	Ref.		
No	Parenteral	26	29	0,78	(0,5-1,1)	0,205
	Enteral	27	18	Ref.		
<b>Uso de Metoclopramida</b>						
Si	Parenteral	5	10	0,33	(0,16-0,6)	0,154 <sup>^</sup>
	Enteral	2	0	Ref.		
No	Parenteral	29	30	0,81	(0,5-1,1)	0,272
	Enteral	27	18	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo P<0,05, ^ = Test exacto de Fisher

#### 8.4.2. RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES FENOTÍPICAS METABÓLICAS DE CYP2D6, SOCIODEMOGRÁFICAS Y FARMACOLÓGICAS CON LA FALLA TERAPEUTICA A LA ADMINISTRACIÓN DE TRAMADOL

Al indagar la relación entre las variables independientes del estudio y la variable dependiente (ocurrencia de falla terapéutica) se encontró que los pacientes con edad mayor o igual de 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 212% mayor que los pacientes menores de 60 años (RP= 3,12); además los pacientes masculinos tenían una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 311% mayor que las pacientes femeninas (RP: 4,11); a su vez los pacientes que cursaron un dolor crónico (mayor a 3 meses) tenían una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 161% mayor que los pacientes con un dolor agudo (RP= 2,61); demás variables como sometimiento a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas, fenotipo metabólico CYP2D6, vía de administración del tramadol, uso de otros medicamentos metabolizados por la vía CYP2D6 y enfermedad renal no presentaron relación estadísticamente significativa con el desenlace de presentar falla terapéutica al uso de Tramadol (ver tabla 25).

**Tabla 25.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la falla terapéutica a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Edad	≥60 años	11	26	3,12	(1,37-7,12)	**0,005
	<60 años	8	76	Ref.		
Genero	Hombre	14	35	4,11	(1,58-10,7)	**0,001
	Mujer	5	67	Ref.		
Temporalidad del dolor	Crónico	12	36	2,61	(1,11-6,15)	**0,023
	Agudo	7	66	Ref.		
Posquirúrgico inmediato	Si	0	17	NA	NA	NA
	No	19	85	Ref.		

**Tabla 25.**

Razones de prevalencia entre las variables fenotípicas metabólicas de CYP2D6, sociodemográficas y farmacológicas con la falla terapéutica a la administración de Tramadol

Variable	Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Fenotipo metabólico CYP2D6	Anormal	4	9	2,22	(0,86-5,68)	0,122 <sup>^</sup>
	Normal	15	93	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol	Única	5	20	1,37	(0,54-3,45)	0,54 <sup>^</sup>
	Múltiple	14	82	Ref.		
Vía de administración de Tramadol	Enteral	11	36	2,16	(0,94-4,99)	0,06
	Parenteral	8	66	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6	Si	3	18	0,89	(0,28-2,79)	1,0 <sup>^</sup>
	No	16	84	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , ^ = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la edad agrupada y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes masculinos con edad mayor o igual de 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 151% mayor que los pacientes del mismo género menores de 60 años (RP: 2,51); así mismo los pacientes que cursaban un dolor crónico y eran con edad mayor o igual a 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 230% mayor que los pacientes con dolor crónico menores de 60 años (RP: 3,3); además de los pacientes que no se sometieron a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas y con edad mayor o igual a 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 196% mayor que los pacientes que no se intervinieron quirúrgicamente y eran menores de 60 años (RP: 2,96); por su parte, los pacientes sin enfermedad renal con

edad mayor o igual a 60 años contaron con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 196% mayor que los pacientes sin enfermedad renal y menores de 60 años (RP: 2,96); por otra parte, los pacientes que presentaron un fenotipo metabólico CYP2D6 normal y con 60 años o más contaron con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 160% mayor que los pacientes con el mismo fenotipo metabólico y menores de 60 años (RP: 2,60); además, los pacientes que recibieron múltiples dosis de tramadol y tenían 60 años o más contaron con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 336% mayor que los pacientes que recibieron múltiples dosis y eran menores de 60 años (RP: 4,36); ver tabla 26.

**Tabla 26.**

Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Edad Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Género</b>						
Mujer	≥60 años	3	17	3,90	(0,7-21,6)	0,127 <sup>^</sup>
	<60 años	2	50	Ref.		
Hombre	≥60 años	8	9	<b>2,51</b>	<b>(1,04-6,05)</b>	<b>**0,037</b>
	<60 años	6	26	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	≥60 años	8	10	<b>3,3</b>	<b>(1,16-9,5)</b>	<b>**0,03<sup>^</sup></b>
	<60 años	4	26	Ref.		
Agudo	≥60 años	3	16	2,1	(0,52-8,67)	0,367 <sup>^</sup>
	<60 años	4	50	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	≥60 años	0	4	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	<60 años	0	13	Ref.		
No	≥60 años	11	22	<b>2,96</b>	<b>(1,31-6,66)</b>	<b>**0,007</b>
	<60 años	8	63	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	≥60 años	1	1	Inf.	NA	1,0 <sup>^</sup>

**Tabla 26.**

Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado	Edad	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
	<60 años	0	1	Ref.		
No	≥60 años	10	25	<b>2,96</b>	<b>(1,28-6,88)</b>	<b>**0,009</b>
	<60 años	8	75	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6						
Anormal	≥60 años	3	1	6,75	(0,97-46,6)	0,052 <sup>^</sup>
	<60 años	1	8	Ref.		
Normal	≥60 años	8	25	<b>2,6</b>	<b>(1,02-6,57)</b>	<b>**0,039</b>
	<60 años	7	68	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	≥60 años	1	1	2,88	(0,55-14,9)	0,269 <sup>^</sup>
	<60 años	4	19	Ref.		
Múltiple	≥60 años	10	25	<b>4,36</b>	<b>(1,4-12,8)</b>	<b>**0,006<sup>^</sup></b>
	<60 años	4	57	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	≥60 años	4	19	2,2	(0,6-8,1)	0,245 <sup>^</sup>
	<60 años	4	47	Ref.		
Enteral	≥60 años	7	7	<b>4,13</b>	<b>(1,4-11,8)</b>	<b>**0,009<sup>^</sup></b>
	<60 años	4	29	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	≥60 años	2	6	3,25	(0,3-30,3)	0,53 <sup>^</sup>
	<60 años	1	12	Ref.		
No	≥60 años	9	20	<b>3,15</b>	<b>(1,2-7,6)</b>	<b>**0,01<sup>^</sup></b>
	<60 años	7	64	Ref.		
Uso de otros analgésicos						
Si	≥60 años	5	8	3,21	(0,9-11,3)	0,94 <sup>^</sup>
	<60 años	3	22	Ref.		
No	≥60 años	6	18	2,95	(0,99-8,76)	0,07 <sup>^</sup>
	<60 años	5	54	Ref.		

**Tabla 26.**

Razones de prevalencia entre la edad y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Edad Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia; Inf= infinito

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ ; ^ = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes masculinos menores de 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 388% mayor que las pacientes menores de 60 años del género opuesto (RP: 4,88); además, los pacientes hombres que cursaron un dolor crónico contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 286% mayor que las pacientes femeninas con dolor crónico (RP: 3,86); por su parte, los pacientes masculinos que no se sometieron a una intervención quirúrgica en las últimas 24 horas contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 330% mayor que las pacientes femeninas en las mismas condiciones (RP: 4,33); por otro lado, los pacientes hombres sin enfermedad renal contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 279% menor que las pacientes mujeres sin enfermedad renal (RP: 3,79); a su vez, los pacientes masculinos con fenotipo metabólico CYP2D6 normal contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 300% mayor que las pacientes femeninas con el mismo fenotipo metabólico (RP: 4,00); ahora bien, los hombres que recibieron más de una dosis de tramadol durante su tratamiento analgésico contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 299% mayor que las mujeres que recibieron más de una dosis de tramadol (RP: 3,99); de igual modo los pacientes masculinos que recibieron Tramadol por vía enteral contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 529% mayor que las pacientes femeninas que se les suministró el medicamento de misma forma (RP: 6,23); en cuanto a los hombres que no se les administraba concomitantemente otros medicamentos que se metabolizan por la vía CYP2D6 contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 350% mayor que las

mujeres que no consumieron estos mismos tipos de medicamentos (RP:4,50); respecto a los pacientes masculinos que no empleaban otro tipo de analgésicos contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 1270% mayor que las pacientes femeninas que no emplearon otro tipo de analgesia (RP: 13,70); ver tabla 27.

**Tabla 27.**

Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Género Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Hombre	8	9	3,14	(0,9-9,9)	0,033 <sup>^</sup>
	Mujer	3	17	Ref.		
<60 años	Hombre	6	26	<b>4,88</b>	<b>(1,04-22,7)</b>	<b>**0,024<sup>^</sup></b>
	Mujer	2	50	Ref.		
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Hombre	9	12	<b>3,86</b>	<b>(1,19-12,5)</b>	<b>**0,01<sup>^</sup></b>
	Mujer	3	24	Ref.		
Agudo	Hombre	5	23	4,02	(0,83-19,3)	0,058 <sup>^</sup>
	Mujer	2	43	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Hombre	0	8	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Mujer	0	9	Ref.		
No	Hombre	14	27	<b>4,3</b>	<b>(1,68-11,0)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Mujer	5	58	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Hombre	1	0	NA	NA	0,83 <sup>^</sup>
	Mujer	0	2	Ref.		
No	Hombre	13	35	<b>3,79</b>	<b>(1,45-9,9)</b>	<b>**0,003<sup>^</sup></b>
	Mujer	5	65	Ref.		
<b>Fenotipo metabólico CYP2D6</b>						
Anormal	Hombre	3	2	4,8	(0,6-34,4)	0,07 <sup>^</sup>

**Tabla 27.**

Razones de prevalencia entre el género y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Género Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Normal	Mujer	1	7	Ref.		
	Hombre	11	33	<b>4,00</b>	<b>(1,3-11,8)</b>	<b>**0,006<sup>^</sup></b>
	Mujer	4	60	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	Hombre	4	8	4,33	(0,5-33,5)	0,109 <sup>^</sup>
	Mujer	1	12	Ref.		
Múltiple	Hombre	10	27	<b>3,99</b>	<b>(1,34-11,8)</b>	<b>**0,006<sup>^</sup></b>
	Mujer	4	55	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Hombre	6	29	3,34	(0,72-15,5)	0,097 <sup>^</sup>
	Mujer	2	37	Ref.		
Enteral	Hombre	8	6	<b>6,29</b>	<b>(1,9-20,3)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Mujer	3	30	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Hombre	2	7	2,67	(0,02-25,0)	0,368 <sup>^</sup>
	Mujer	1	11	Ref.		
No	Hombre	12	28	<b>4,50</b>	<b>(1,5-13,0)</b>	<b>**0,002<sup>^</sup></b>
	Mujer	4	56	Ref.		
Uso de otros analgésicos						
Si	Hombre	4	10	1,71	(0,5-5,8)	0,385 <sup>^</sup>
	Mujer	4	20	Ref.		
No	Hombre	10	25	<b>13,7</b>	<b>(1,8-102,2)</b>	<b>**0,001<sup>^</sup></b>
	Mujer	1	47	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , ^ = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los

pacientes que cursaron un dolor crónico y no presentaban enfermedad renal contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 146% mayor que los pacientes con dolor crónico y sin enfermedad renal (RP: 2,46); a su vez, los pacientes que cursaron un dolor crónico y fueron tratados con Tramadol múltiples veces contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 352% mayor que las pacientes femeninas (RP: 4,52); las demás variables como edad, género, sometimiento a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas, fenotipo metabólico CYP2D6, vía de administración del tramadol, uso de otros medicamentos metabolizados por la vía CYP2D6 y el uso de otros analgésicos no presentaron relación estadísticamente significativa con el desenlace de presentar falla terapéutica al uso de Tramadol (ver tabla 28).

**Tabla 28.**

Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Temporalidad del dolor Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Crónico	8	10	2,81	(0,88-8,9)	0,079 <sup>^</sup>
	Agudo	3	16	Ref.		
<60 años	Crónico	4	26	1,8	(0,48-6,6)	0,448 <sup>^</sup>
	Agudo	4	50	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Crónico	3	24	2,5	(0,4-14,0)	0,357 <sup>^</sup>
	Agudo	2	43	Ref.		
Hombre	Crónico	9	12	2,4	(0,9-6,12)	0,108 <sup>^</sup>
	Agudo	5	23	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Crónico	0	3	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Agudo	0	14	Ref.		
No	Crónico	12	33	2,25	(0,96-5,25)	0,073
	Agudo	7	52	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Crónico	1	1	Inf.	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Agudo	0	1	Ref.		

**Tabla 28.**

Razones de prevalencia entre la temporalidad del dolor y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Temporalidad del dolor Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
No	Crónico	11	35	<b>2,46</b>	<b>(1,03-5,86)</b>	<b>**0,037</b>
	Agudo	7	65	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6						
Anormal	Crónico	4	3	Inf	NA	0,07 <sup>^</sup>
	Agudo	0	6	Ref.		
Normal	Crónico	8	33	1,87	(0,73-4,77)	0,186
	Agudo	7	60	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	Crónico	1	4	1,0	(0,1-7,1)	1,0 <sup>^</sup>
	Agudo	4	16	Ref.		
Múltiple	Crónico	11	32	<b>4,52</b>	<b>(1,3-15,18)</b>	<b>**0,008<sup>^</sup></b>
	Agudo	3	50	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Crónico	3	18	1,51	(0,39-5,78)	0,680 <sup>^</sup>
	Agudo	5	48	Ref.		
Enteral	Crónico	9	18	3,3	(0,8-13,7)	0,086
	Agudo	2	18	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Crónico	2	5	4,0	(0,4-36,9)	0,247 <sup>^</sup>
	Agudo	1	13	Ref.		
No	Crónico	10	31	2,4	(0,94-6,08)	0,056
	Agudo	6	53	Ref.		
Uso de otros analgésicos						
Si	Crónico	5	9	2,8	(0,8-10,1)	0,117 <sup>^</sup>
	Agudo	3	21	Ref.		
No	Crónico	7	27	2,5	(0,8-7,95)	0,115 <sup>^</sup>
	Agudo	4	45	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables edad, genero, posquirúrgico inmediato, antecedente de enfermedad renal, temporalidad de dolor, dosis unitaria de tramadol, vía de administración del tramadol, uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6 y uso de otros analgésicos (ver tabla 29).

**Tabla 29.**

Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Fenotipo metabólico CYP2D6 Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Anormal	3	1	3,09	(1,3-7,07)	0,07 <sup>^</sup>
	Normal	8	25	Ref.		
<60 años	Anormal	1	8	1,19	(0,16-8,6)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	7	68	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Anormal	1	7	2,0	(0,2-15,7)	0,455 <sup>^</sup>
	Normal	4	60	Ref.		
Hombre	Anormal	3	2	2,4	(0,9-5,7)	0,133 <sup>^</sup>
	Normal	11	33	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Anormal	0	4	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	0	13	Ref.		
No	Anormal	4	5	2,8	(1,1-6,6)	0,056 <sup>^</sup>
	Normal	15	80	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Anormal	0	0	NA	(NA)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	1	2	Ref.		
No	Anormal	4	9	2,31	(0,89-5,97)	0,111 <sup>^</sup>
	Normal	14	91	Ref.		

**Tabla 29.**

Razones de prevalencia entre el fenotipo metabólico CYP2D6 y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Fenotipo metabólico CYP2D6 Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Temporalidad del dolor</b>						
Crónico	Anormal	4	3	2,93	(1,1-7,1)	0,55 <sup>^</sup>
	Normal	8	33	Ref.		
Agudo	Anormal	0	6	0	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	7	60	Ref.		
<b>Dosis unitaria de Tramadol</b>						
Única	Anormal	0	1	0	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	5	19	Ref.		
Múltiple	Anormal	4	8	2,8	(1,04-7,5)	0,071 <sup>^</sup>
	Normal	10	74	Ref.		
<b>Vía de administración de Tramadol</b>						
Parenteral	Anormal	2	7	2,41	(0,57-10,1)	0,249 <sup>^</sup>
	Normal	6	59	Ref.		
Enteral	Anormal	2	2	2,39	(0,76-7,46)	0,229 <sup>^</sup>
	Normal	9	34	Ref.		
<b>Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6</b>						
Si	Anormal	1	4	1,60	(0,1-14,1)	1,0 <sup>^</sup>
	Normal	2	14	Ref.		
No	Anormal	3	5	2,65	(0,95-7,4)	0,114 <sup>^</sup>
	Normal	13	79	Ref.		
<b>Uso de otros analgésicos</b>						
Si	Anormal	2	3	2,20	(0,60-8,0)	0,279 <sup>^</sup>
	Normal	6	27	Ref.		
No	Anormal	2	6	2,08	(0,54-8,0)	0,286 <sup>^</sup>
	Normal	9	66	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , ^ = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la dosis unitaria de Tramadol administrada y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión; no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa entre las variables edad, genero, posquirúrgico inmediato, antecedente de enfermedad renal, temporalidad de dolor, fenotipo metabólico de CYP2D6, vía de administración del tramadol, uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6 y uso de otros analgésicos (ver tabla 30).

**Tabla 30.**

Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Dosis unitaria de Tramadol Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Única	1	1	1,75	(0,39-7,7)	0,512 <sup>^</sup>
	Múltiple	10	25	Ref.		
<60 años	Única	4	19	2,65	(0,72-9,7)	0,206 <sup>^</sup>
	Múltiple	4	57	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Única	1	12	1,13	(0,13-9,3)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	4	55	Ref.		
Hombre	Única	4	8	1,23	(0,4-3,2)	0,721 <sup>^</sup>
	Múltiple	10	27	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	0	17	Ref.		
No	Única	5	20	1,13	(0,45-2,8)	0,773 <sup>^</sup>
	Múltiple	14	65	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	1	2	Ref.		
No	Única	5	20	1,43	(0,56-3,6)	0,532 <sup>^</sup>
	Múltiple	13	80	Ref.		

Temporalidad del dolor

**Tabla 30.**

Razones de prevalencia entre la dosis unitaria de tramadol administrada al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado	Dosis unitaria de Tramadol	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
Crónico	Única	1	4	0,78	(0,12-4,8)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	11	32	Ref.		
Agudo	Única	4	16	3,5	(0,8-14,4)	0,084 <sup>^</sup>
	Múltiple	3	50	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6						
Anormal	Única	0	1	0	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	4	8	Ref.		
Normal	Única	5	19	1,75	(0,66-4,6)	0,316 <sup>^</sup>
	Múltiple	10	74	Ref.		
Vía de administración de Tramadol						
Parenteral	Única	3	11	2,5	(0,69-9,5)	0,169 <sup>^</sup>
	Múltiple	5	55	Ref.		
Enteral	Única	2	9	0,52	(0,18-2,8)	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	9	27	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Única	0	0	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Múltiple	3	18	Ref.		
No	Única	5	20	1,36	(0,52-3,5)	0,538
	Múltiple	11	64	Ref.		
Uso de otros analgésicos						
Si	Única	1	7	0,53	(0,07-3,7)	0,660 <sup>^</sup>
	Múltiple	7	23	Ref.		
No	Única	4	13	2,2	(0,73-6,7)	0,224 <sup>^</sup>
	Múltiple	7	59	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , ^ = Test exacto de Fisher

Al estimar las razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de

Tramadol, estratificado por las variables de confusión; se encontró que los pacientes que eran masculinos y recibieron la medicación por vía enteral contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 233% mayor que los pacientes hombres que recibieron la medicación por vía parenteral (RP: 3,33); a su vez, los pacientes que recibieron Tramadol múltiples veces de vía enteral contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 200% mayor que los pacientes que recibieron múltiples dosis de Tramadol por vía parenteral (RP: 3,00); por otra parte, los pacientes que no emplearon otro tipo de analgesia concomitante y recibieron el Tramadol por vía enteral contaron con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 226% mayor que los pacientes que no emplearon otra analgesia y recibieron Tramadol por vía parenteral (RP: 3,26) (Ver tabla 31).

**Tabla 31.**

Razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Vía de administración Tramadol Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
<b>Edad</b>						
≥60 años	Enteral	7	7	2,88	(1,02-8,0)	0,063 <sup>^</sup>
	Parenteral	4	19	Ref.		
<60 años	Enteral	4	29	1,55	(0,4-5,7)	0,706 <sup>^</sup>
	Parenteral	4	47	Ref.		
<b>Género</b>						
Mujer	Enteral	3	30	1,77	(0,3-9,9)	0,65 <sup>^</sup>
	Parenteral	2	37	Ref.		
Hombre	Enteral	6	29	<b>3,33</b>	<b>(1,4-7,8)</b>	<b>0,012<sup>^</sup></b>
	Parenteral	8	6	Ref.		
<b>Posquirúrgico inmediato</b>						
Si	Enteral	0	4	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Parenteral	0	13	Ref.		
No	Enteral	11	32	1,95	(0,8-4,4)	0,105
	Parenteral	8	53	Ref.		
<b>Enfermedad renal</b>						
Si	Enteral	1	1	NA	NA	1,0 <sup>^</sup>

**Tabla 31.**

Razones de prevalencia entre la vía de administración del tramadol al paciente y la ocurrencia de falla terapéutica a la administración de Tramadol, estratificado por las variables de confusión

Estratificado Categoría	Vía de administración Tramadol Categoría	Falla terapéutica		RP	I.C. 95%	Valor P
		Si	No			
No	Parenteral	0	1	Ref.		
	Enteral	10	35	2,03	(0,8-4,7)	0,118
	Parenteral	8	65	Ref.		
Temporalidad del dolor						
Crónico	Enteral	9	18	2,33	(0,7-7,5)	0,185 <sup>^</sup>
	Parenteral	3	18	Ref.		
Agudo	Enteral	2	18	1,06	(0,22-5,0)	1,0 <sup>^</sup>
	Parenteral	5	48	Ref.		
Fenotipo metabólico CYP2D6						
Anormal	Enteral	2	2	2,25	(0,4-10,7)	0,53 <sup>^</sup>
	Parenteral	2	7	Ref.		
Normal	Enteral	9	34	2,27	(0,87-5,9)	0,085
	Parenteral	6	59	Ref.		
Dosis unitaria de Tramadol						
Única	Enteral	2	9	0,84	(0,1-4,2)	1,0 <sup>^</sup>
	Parenteral	3	11	Ref.		
Múltiple	Enteral	9	27	<b>3,00</b>	<b>(1,09-8,2)</b>	<b>**0,03<sup>^</sup></b>
	Parenteral	5	55	Ref.		
Uso de otros medicamentos metabolizados por CYP2D6						
Si	Enteral	0	2	0	NA	1,0 <sup>^</sup>
	Parenteral	3	16	Ref.		
No	Enteral	11	34	2,69	(1,0-7,1)	0,054 <sup>^</sup>
	Parenteral	5	50	Ref.		
Uso de otros analgésicos						
Si	Enteral	4	14	1,10	(0,32-3,8)	1,0 <sup>^</sup>
	Parenteral	4	16	Ref.		
No	Enteral	7	22	<b>3,26</b>	<b>(1,03-10,2)</b>	<b>**0,04<sup>^</sup></b>
	Parenteral	4	50	Ref.		

Nota: I.C. = intervalo de confianza; Ref.= referencia;

\*\* = estadísticamente significativo  $P < 0,05$ , <sup>^</sup> = Test exacto de Fisher

## 9. DISCUSIÓN

El presente estudio observacional de corte transversal tuvo como objetivo general determinar la relación entre los fenotipos metabólicos lentos y ultrarrápidos producto de los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* y la aparición de efectos adversos o falla terapéutica en la muestra de pacientes colombianos mayores de edad tratados con Tramadol; para ello se exploró una base de datos del CIGGUR que contaba con un total de 121 registros de pacientes, de los cuales la mayoría de los participantes fueron mujeres (59,5%) debido a que el estudio cuenta con pacientes de ginecológicas que son un 8,3% de la muestra, la mediana de edad fue 46 años, los diagnósticos más frecuentes fueron de ortopedia (44,6%) y neurología (14,9%) lo cual es congruente al tipo de estudio centrado en pacientes con dolor, el tipo de dolor más común fue somático (62%) el cual es un dato esperable debido que el tramadol se prescribe para este tipo de dolor de intensidad de moderada a severa (1) y el dolor agudo (60,3%) fue el más prevalente que el dolor crónico (49,7%) en esta muestra.

En este estudio se encontraron 10 diferentes genotipos de *CYP2D6* de los cuales el más prevalente fue \*1 Wt / \*1 Wt, siendo un 69,4% del total; al interpretar los fenotipos *CYP2D6* de los paciente se halló que un 89,3% de los pacientes contaba con un fenotipo metabólico normal (EM), un 6,6% presentó un fenotipo metabólico ultra rápido (UM) y el 4,1% un fenotipo metabólico lento (PM); lo cual es concordante con un estudio realizado previamente en Colombia realizado por Izasa y colaboradores a inicios de siglo en donde un 91,7% de los pacientes contaba con un fenotipo EM, un 1,7% presentó un fenotipo metabólico UM y el 6,6% un fenotipo PM (20); de igual forma es similar a los hallazgos en otras poblaciones, en Estados Unidos se reportó que los pacientes contaban con un fenotipo EM en un 81,4%, fenotipo UM en un 2,2%, fenotipo PM en un 5,7% y un fenotipo intermedio (IM) en un 10,7% (13), en Brasil se encontró que los sujetos de investigación presentaron con un fenotipo EM en un 83,5%, fenotipo UM en un 3,7%, fenotipo PM en un 2,5% y fenotipo IM en un 10,3% (14), y en Argentina un estudio reportó que los individuos presentaron un fenotipo EM en un 83,3%, fenotipo UM en un 11,5% y fenotipo PM en un 5,2% (15); en contraparte los fenotipos del presente estudio diverge a lo reportado en investigaciones de Ecuador donde el fenotipo EM se halló en un 99,2% de los pacientes, fenotipo UM en un 0% y fenotipo PM en un 0,8% (16), en Venezuela se publicó un estudio donde los sujetos con un fenotipo EM representaban un 67,8%, fenotipo UM un 0%, fenotipo PM en un 2% y fenotipo IM en un 30,2% (19), y en Chile se evidenció que los pacientes contaban con un fenotipo EM en un 47,8%, fenotipo UM en un 8,7%, fenotipo PM en un 8,7% y un fenotipo IM en un 34,8% (17).

Del presente estudio se halló que el 52,3% de los pacientes presentó algún efecto adverso al uso del Tramadol y un 15,7% una falla terapéutica del mismo, lo cual no discrepa de lo reportado en un estudio realizado por Jarensiripornkul y colaboradores en una población de Escocia donde la ocurrencia de efectos adversos fue en un 81% de los individuos y la falla terapéutica en un 20% de ellos (4). Los efectos secundarios al uso del Tramadol que más se presentaron en esta muestra de la población colombiana fueron mareo (39,7%), náuseas (38,8%), somnolencia (23,1%) y vómito (14,9%), en menor frecuencias se observó la ocurrencia de efectos secundarios como estreñimiento (0,8%), cefalea (3,3%), sequedad en la boca (0,8%), temblor (1,7%), distorsión del campo visual (1,7%), diaforesis (1,7%) , taquicardia (0,8%) y no se presentó ningún caso de depresión respiratoria; lo cual concuerda a lo reportado en un estudio realizado por Vazzana y colaboradores donde evidencian que los efectos adversos más comunes al uso del Tramadol son el mareo, seguido por el vómito, las náuseas y la somnolencia (1); de igual forma ocurre con lo obtenido de los estudios de Crossman y colaboradores donde son casi los mismos efectos secundarios más frecuentes al Tramadol pero en menor porcentaje, siendo los más comunes: náusea ( 5,5%), mareo ( 5,4%), sequedad bucal ( 2,1%) y somnolencia ( 1,8%) (7); en contraparte lo reportado en la investigación desarrollada por Jarensiripornkul y colaboradores son diferentes los síntomas más frecuentes, siendo los más prevalentes sequedad bucal (32,6%), dolor de cabeza ( 24,7%), estreñimiento ( 24,4%), insomnio ( 20,3%) y sudoración (20,1%) (4).

Al correlacionar las variables independientes con la primera variable de interés que fue ocurrencia de eventos adversos al uso del Tramadol, se encontró que : los pacientes que cursaron un dolor crónico (mayor a 3 meses) tienen una probabilidad de presentar un evento adverso al tramadol 57% mayor que los pacientes con un dolor agudo (RP= 1,57), esto puede ser explicado dado que la efectividad de los opiáceos usados a largo plazo, no cuentan con una buena efectividad, generan cambios neuroplásticos que favorecen la hiperalgesia y por ende se requiera de dosis mayores al día lo que conllevaría a que dichos pacientes tengan un mayor riesgo de presentar un evento adversos a dicha medicación (1); los pacientes que recibieron una única dosis de tramadol tienen una probabilidad de presentar un evento adverso a la medicación 54% mayor que los pacientes con múltiples dosis (RP=1,54), lo cual es un hallazgo que es contrario a lo reportado en el estudio de Crossman y colaboradores donde la mayor ocurrencia de efectos adversos ocurría en pacientes que recibían el Tramadol en múltiples dosis y no en el grupo que se le administraba la medicación en una sola ocasión (7), una posible explicación a que esto hubiera ocurrido es que es probable que los pacientes que emplearon la medicación una única vez y presentaron un evento adverso se les decidió suspender el uso del fármaco.

Posteriormente, al realizar las correlaciones de las variables independientes con la ocurrencia de eventos adversos al uso del Tramadol estratificadas por las variables de confusión se encontró que: las mujeres cuentan con una mayor riesgo de presentar un evento adverso al Tramadol respecto a los hombres en los casos de ser mayores de 60 años (RP: 2,13), cursar con dolor crónico (RP: 1,70) y emplear múltiples dosis de la medicación (RP: 1,72), lo cual es concordante a lo enmarcado en el estudio de Crossman y colaboradores donde se manifestó que las mujeres tienden a tener mayor ocurrencia de casos de eventos adversos respecto a los hombres (7); la vía de administración presentó ambivalencias respecto a lo encontrado en la literatura debido a que la vía parenteral en una única dosis de tramadol evidenció una mayor probabilidad de ocurrir un evento adverso respecto a la vía enteral en una única dosis (RP: 2,7) lo cual concuerda a lo reportado en el estudio realizado por Crossman y colaboradores donde reportan que la vía con menor probabilidad de ocurrencia de eventos adversos al Tramadol fue la vía enteral (7), pero en contraparte en el presente estudio la vía parenteral en múltiples dosis contaba con una menor probabilidad de ocurrencia de un evento adverso respecto a la vía enteral en múltiples dosis (RP: 0,48).

Además, al realizar la estratificación de las dos variables independientes que previamente demostraron correlación con la ocurrencia de eventos adversos al uso del Tramadol encontramos que: los pacientes que recibieron una única dosis cuentan con un mayor riesgo de presentar un evento adverso al Tramadol respecto a los pacientes que recibieron múltiples dosis en los casos de ser sujetos menores de los 60 años (RP:1,84), de ser solo hombres (RP: 2,57), de no haberse sometido a una intervención quirúrgica en las últimas 24 horas (RP: 1,46), de no tener de comorbilidad enfermedad renal (RP: 1,56), de cursar dolor agudo (RP: 2,48), de tener un fenotipo metabolizador CYP2D6 normal (RP: 1,53), de recibir la medicación por vía parenteral (RP: 3,0), lo cual evidencia que las variables de confusión no influenciaron en el resultado de que los pacientes con una única dosis de Tramadol cuentan con un mayor riesgo de presentar un evento adverso al Tramadol respecto a los pacientes que recibieron múltiples dosis, siendo un hallazgo opuesto a lo encontrado en la literatura, previamente mencionado; los pacientes que cursaron un dolor crónico cuentan con una mayor riesgo de presentar un evento adverso al Tramadol respecto a los sujetos tuvieron un dolor agudo en los casos de ser mayores de 60 años (RP: 2,64), de ser solo mujeres (RP: 1,93), de no haberse sometido a intervención quirúrgica en las últimas 24 horas (RP: 1,46), de no tener el antecedente de enfermedad renal (RP: 1,61), de recibir múltiples dosis (RP: 2,23), de emplear otras medicaciones que se metabolizan por vía CYP2D6 (RP: 3,0), lo cual evidencia que las variables de confusión no influenciaron en el resultado de que los pacientes con un dolor crónico cuentan con un mayor riesgo de presentar un evento adverso al Tramadol respecto a los pacientes con dolor agudo, siendo un hallazgo concordante a lo indicado en el estudio de Vazzana, previamente

mencionado.

Por otra parte, al realizar las correlaciones de las variables independientes con la segunda variable de interés que fue la ocurrencia de falla terapéutica al uso del Tramadol encontramos que: los pacientes con edad mayor o igual a 60 años contaban con una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 212% mayor que los pacientes menores de 60 años (RP= 3,12), lo cual es concordante a lo mencionado en el estudio de Crossman y colaboradores donde los pacientes de tercera edad, al contar con un metabolismo hepático disminuido, no contaban con la capacidad de transformar la medicación en O-Desmetiltramadol (M1) para cumplir su función analgésica (3, 7); además los pacientes masculinos tenían una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 311% mayor que las pacientes femeninas (RP: 4,11), lo cual es concordante a lo que Crossman y colaboradores reportaron en su estudio donde los hombres generaban una mayor tolerancia a la dosis administrada del Tramadol respecto a las mujeres (7); a su vez los pacientes que cursaron un dolor crónico (mayor a 3 meses) tenían una probabilidad de presentar una falla terapéutica a la administración de Tramadol 161% mayor que los pacientes con un dolor agudo (RP= 2,61), lo cual ocurre debido a los cambios neuroplásticos inducidos por el uso de opioides por largo plazo, donde existe una regulación positiva de la colecistoquinina en la medula ventromedial rostral, expresión de dinorfina, la activación paradójica de la adenilato ciclasa aumentando la cAMP y proteínas quinasas (PKC), aumento de los receptores NMDA, lo que en conjunto facilita un estado de hiperalgesia o de requerir mayores dosis para obtener un mismo efecto analgésico previo (1).

Seguidamente, al realizar las correlaciones de las variables independientes con la ocurrencia de falla terapéutica al uso del Tramadol estratificadas por las variables de confusión encontramos que: los pacientes que recibieron la medicación por vía enteral cuentan con un mayor riesgo de presentar una falla terapéutica al uso de Tramadol respecto a los pacientes que recibieron la dosificación por vía parenteral en los casos de ser solo masculinos (RP: 3,33), de recibir múltiples dosis de Tramadol (RP: 3,00), de no haber empleado otra medicación analgésica (RP: 3,26), lo cual es contradictorio a lo reportado en la literatura donde en el estudio de Crossman y colaboradores indicaron que la medicación por vía parenteral contaban con un mayor riesgo (7).

Al mismo tiempo, al realizar la estratificación de las tres variables independientes que previamente demostraron correlación con la ocurrencia de falla terapéutica al uso del Tramadol se encontró que: los pacientes masculinos cuentan con un mayor riesgo de presentar una falla terapéutica al Tramadol respecto a las pacientes femeninas en los casos de ser pacientes menores de 60 años (RP: 4,88), de haber cursado un dolor crónico (RP: 3,86), de no haberse sometido a una intervención quirúrgica en las últimas 24 horas (RP: 4,33), de no haber presentado una enfermedad renal (RP: 3,79), de tener un fenotipo metabólico

CYP2D6 normal (RP: 4,00), de haber empleado una única dosis de la medicación (RP: 3,99), de haber recibido la medicación por vía enteral (RP: 6,23), de emplear otra medicación que se metaboliza por la vía CYP2D6 (RP: 4,50) y de no emplear otros medicamentos analgésicos (RP: 13,70); los pacientes con dolor crónico cuentan con mayor riesgo de presentar una falla terapéutica al Tramadol respecto a los pacientes con dolor agudo en los casos de ser pacientes sin enfermedad renal (RP: 2,46) y de haber recibido múltiples dosis de Tramadol (RP: 4,52); los pacientes mayores de 60 años cuentan con un mayor riesgo de presentar una falla terapéutica al Tramadol respecto a los pacientes menores de 60 años en los casos de ser pacientes masculinos (RP: 2,51), de cursar un dolor crónico (RP: 3,33), de no haberse sometido a una intervención quirúrgica en las últimas 24 horas (RP: 2,96), de no haber cursado una enfermedad renal (RP: 2,96), de haber presentado un fenotipo metabólico de CYP2D6 normal (RP: 2,60), de haber recibido dosis múltiples del Tramadol (RP: 4,36). Lo cual evidencia que las variables de confusión no influenciaron en el resultado de correlación de las variables edad, género y temporalidad del dolor con la ocurrencia de falla terapéutica al uso de Tramadol, siendo un hallazgo concordante a lo indicado en los estudios de Vazzana y Crossman, previamente mencionado.

Finalmente, no se encontró una relación entre el fenotipo metabólico de CYP2D6 anormal con la ocurrencia de efecto adverso y falla terapéutica, lo cual es debido a la pequeña muestra con que contó el presente estudio (122 pacientes) y de los cuales pacientes con fenotipos anormales solo fueron 10,7% (13 pacientes) por la frecuencia poblacional de dichas alteraciones genéticas en la población; cabe mencionar que en la literatura se ha reportado que los fenotipos anormales de CYP2D6 como lo es el fenotipo lento o pobre (PM) que es propenso a los efectos secundarios producto del mecanismo de acción de los enantiómeros del Tramadol sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas, dado a la poca metabolización del profármaco y en cambio los fenotipos ultrarrápidos (UM) se han visto relacionados a cursar efectos adversos sobre el sistema nervioso central dado el aumento del metabolito M1 y su efecto sobre los receptores  $\mu$  (21); por otra parte los fenotipos UM tienen una alta tasa de metabolización del profármaco lo que hace que los enantiómeros lleguen a un punto de concentración máxima en menor tiempo y halla una biodisponibilidad de los mismos por menores períodos de tiempo, y por su lado los fenotipos metabólicos PM al tener una capacidad metabólica disminuida, son propensos a no cumplir la meta terapéutica por la baja tasa de conversión de los enantiómeros al metabolito M1 que es hasta 200 veces más analgésico (9,11).

## 10. LIMITACIONES

El presente estudio al haber sido observacional de tipo corte transversal tiene la imposibilidad de contar con una secuencia temporal para determinar la asociación entre las variables independientes y dependientes, además este estudio es un análisis secundario de una base de datos previamente construida lo cual significa que los muestra de pacientes ya había sido recolectada y existía la limitación de no poder profundizar en las variables previamente indagadas u obtener nuevas variables, también no fue factible aumentar el tamaño de muestra agregando nuevos pacientes debido a los sobrecostos implicados en las pruebas genéticas y la probabilidad de obtener la exposición de interés (fenotipo metabólico PM o UM de *CYP2D6*) que es menor al 9%.

## 11. CONCLUSIONES

El presente estudio es de los pocos estudios que busca demostrar la relación entre las múltiples variables tanto clínicas, sociodemográficas y farmacogenéticas con la ocurrencia de efectos adversos y falla terapéutica al uso del Tramadol; los resultados de la investigación mostraron que respecto a la ocurrencia de eventos adversos se encontraron relacionadas las variables: temporalidad del dolor siendo el dolor crónico, haber recibido una única dosis de Tramadol, ser de género femenino y haber recibido la medicación por vía enteral; por su parte las variables que se relacionaron a la ocurrencia a la falla terapéutica fueron: ser paciente mayor de 60 años, ser de género masculino, temporalidad del dolor siendo el dolor crónico y haber recibido la medicación por vía enteral. No se pudo demostrar relación entre los fenotipos metabólicos de *CYP2D6* anormales con la ocurrencia de falla terapéutica y evento adverso al uso de Tramadol debido a las limitaciones previamente descritas; se considera que se deberían hacer futuros estudios con diseños prospectivos y en los cuales se cuente con una muestra mas grande para poder determinar causalidad de dicha variable.

## 12. BIBLIOGRAFIA:

1. Vazzana M, Andreani T, Fangueiro J, Faggio C, Silva C, Santini A, et al. Tramadol hydrochloride: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, adverse side effects, co-administration of drugs and new drug delivery systems. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2015;70(C):234–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2015.01.022>
2. Lee J, Yoo HD, Bae JW, Lee S, Shin KH. Population pharmacokinetic analysis of tramadol and o-desmethyltramadol with genetic polymorphism of CYP2D6. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1751–61.
3. Miotto K, Cho AK, Khalil MA, Blanco K, Sasaki JD, Rawson R. Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism, and Misuse. *Anesth Analg*. 2017;124(1):44–51.
4. Jarernsiripornkul N, Krska J, Richards RME, Capps PAG. Patient reporting of adverse drug reactions: Useful information for pain management? *Eur J Pain*. 2003;7(3):219–24.
5. Allegaert K, Holford N, Anderson BJ, Holford S, Stuber F, Rochette A, et al. Tramadol and O-Desmethyl Tramadol Clearance Maturation and Disposition in Humans: A Pooled Pharmacokinetic Study. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(2):167–78.
6. Mikus G, Weiss J. Influence of CYP2D6 genetics on opioid kinetics, metabolism and response. *Curr Pharmacogenomics*. 2005;3(1):43–52.
7. Cossmann M, Kohnen C, Langford R, McCartney C. Tolerance et securite d'emploi du tramadol: Resultats des etudes internationales et donnees de la pharmacovigilance. *Drugs* [Internet]. 1997;53 Suppl 2:50–62. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=9190325](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9190325)
8. Yang Y, Botton MR, Scott ER, Scott SA. Sequencing the CYP2D6 gene: From variant allele discovery to clinical pharmacogenetic testing. *Pharmacogenomics*. 2017;18(7):673–85.
9. Zhou S-F. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and its Clinical Significance - Part 1. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):763–804.
10. Ramírez B, Niño-Orrego MJ, Cárdenas D, Ariza KE, Quintero K, Contreras Bravo NC, et al. Copy number variation profiling in pharmacogenetics CYP-450 and GST genes in Colombian population. *BMC Med Genomics*. 2019;12(1):1–9.
11. Dagostino C, Allegri M, Napolioni V, D'agnelli S, Bignami E, Mutti A, et al. CYP2D6 genotype can help to predict effectiveness and safety during opioid treatment for chronic low back pain: Results from a retrospective study in an italian cohort. *Pharmgenomics Pers Med*. 2018;11:179–91.
12. Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):391–6.
13. Del Tredici AL, Malhotra A, Dedek M, Espin F, Roach D, Zhu G dan, et al. Frequency of CYP2D6 alleles including structural variants in the United

- States. *Front Pharmacol.* 2018;9(APR).
14. Friedrich DC, Genro JP, Sortica VA, Suarez-Kurtz G, De Moraes ME, Pena SDJ, et al. Distribution of CYP2D6 alleles and phenotypes in the Brazilian population. *PLoS One.* 2014;9(10):5–12.
  15. Moya G, Dorado P, Ferreiro V, Naranjo MEG, Peñas-Lledó EM, Llerena A. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotypes in an Ashkenazi Jewish population from Argentina. *Pharmacogenomics J.* 2017;17(4):378–81.
  16. Dorado P, Heras N, Machín E, Hernández F, Teran E, Llerena A. CYP2D6 genotype and dextromethorphan hydroxylation phenotype in an Ecuadorian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):637–44.
  17. Varela N, Quiñones LA, Stojanova J, Garay J, Cáceres D, Cespedes S, et al. Characterization of the CYP2D6 drug metabolizing phenotypes of the Chilean mestizo population through polymorphism analyses. *Pharmacol Res.* 2015;101:124–9.
  18. Bailliet G, Santos MR, Alfaro EL, Dipierri JE, Demarchi DA, Carnese FR, et al. Allele and genotype frequencies of metabolic genes in Native Americans from Argentina and Paraguay. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2007;627(2):171–7.
  19. Moreno N, Flores-Angulo C, Villegas C, Mora Y. CYP2D6 variability in populations from Venezuela. *Drug Metab Pers Ther.* 2016;31(4):181–9.
  20. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2000;
  21. Jeong HC, Bae SH, Lee S, Kim A, Jang Y, Shin KH. Evaluation of the effect of CYP2D6 genotypes on tramadol and o-desmethyltramadol pharmacokinetic profiles in a Korean population using physiologically-based pharmacokinetic modeling. *Pharmaceutics.* 2019;11(11).
  22. Parkman HP, Mishra A, Jacobs M, Pathikonda M, Sachdeva P, Gaughan J, et al. Clinical response and side effects of metoclopramide: Associations with clinical, demographic, and pharmacogenetic parameters. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46(6):494–503.
  23. Osna NA, Donohue TM, Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res.* 2017;38(2):147–61.
  24. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening and Behavioral Counseling Interventions to Reduce Unhealthy Alcohol Use in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(18):1899–909.
  25. Frye RF, Zgheib NK, Matzke GR, Chaves-Gnecco D, Rabinovitz M, Shaikh OS, et al. Liver disease selectively modulates cytochrome P450-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(3):235–45.
  26. Goldfuss S, Wittmann S, Würschinger F, Bitzinger D, Seyfried T, Holzamer A, et al. Anaesthesia-related complications and side-effects in TAVI: A retrospective study in Germany. *BMJ Open.* 2019;9(4):1–9.

27. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci.* 2020;13(1):116–24.
28. Mohd Razali N, Bee Wah Y. Power comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling tests [Internet]. Vol. 2, *Journal of Statistical Modeling and Analytics.* 2011. Available from: <http://instatmy.org.my/downloads/e-jurnal/2/3.pdf> <https://www.nrc.gov/docs/ML1714/ML17143A100.pdf>
29. Congreso de la República de Colombia. Ley 23 De 1981 [Internet]. Congreso de la República de Colombia. 1981 p. 28. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/5230994.pdf>
30. Ministerio de Salud y Protección Social. Ministerio De Salud Resolucion Numero 8430 De 1993 [Internet]. Ministerio de Salud y Proteccion Social 1999 p. 1–19. Available from: [https://urosario.edu.co/Escuela-Medicina/Investigacion/Documentos-de-interes/Files/resolucion\\_008430\\_1993.pdf](https://urosario.edu.co/Escuela-Medicina/Investigacion/Documentos-de-interes/Files/resolucion_008430_1993.pdf)
31. Asamblea General de la Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Fortaleza: 64.a Asamblea General de la AMM [Internet]. Asociacion Medica Mundial. 2013. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
32. Asamblea General de la Asociación Médica Mundial. Declaración de la AMM sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud y los Biobancos. [Internet]. Asociación Médica Mundial. 2016. p. 10–2. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-la-amm-sobre-las-consideraciones-eticas-de-las-bases-de-datos-de-salud-y-los-biobancos/>
33. Reyes H, Palma J, Andresen M. Los criterios de autoría de trabajos científicos: traducción al castellano de la versión más reciente del documento “Requisitos Uniformes para los Manuscritos Sometidos a Revistas Biomédicas”. *Rev Med Chil* [Internet]. 2002;130(10):1177–8. Available from: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872002001000014](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872002001000014)

## 13. ANEXOS

### 13.1 Anexo 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



ANEXO I



COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE CIENCIAS  
BASICAS LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE MUESTRAS  
BIOLÓGICAS CON EL OBJETO DE REALIZAR UN TRABAJO DE  
INVESTIGACIÓN *POLIMORFISMOS GENÉTICOS RESPONSABLES DE  
REACCIONES ADVERSAS Y FALLOS TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON  
DOLOR TRATADOS CON TRAMADOL*

Usted (o su pariente) está invitado a participar en un estudio de investigación propuesto por la Unidad de Genética y Grupo de Neurociencias de la Universidad del Rosario- Hospital MEDERI con la participación de:

CARLOS RESTREPO, DORA FONSECA, CARLOS MORENO, JHON JAIRO HERNANDEZ, PABLO GONZALEZ, ANGELA ALVAREZ.

Es muy importante que usted lea y entienda ciertos puntos importantes en la realización de este estudio:

- (a) La participación en este estudio es totalmente voluntaria.
- (b) La naturaleza de esta investigación, su propósito, sus limitaciones, sus riesgos, sus inconvenientes, incomodidades y cualquier información pertinente al resultado de este, le será explicada por el equipo de atención clínica
- (c) Si tiene algún interrogante sobre el estudio por favor no dude en manifestarlo a alguno de los investigadores, quien con mucho gusto, le contestará sus preguntas
- (d) **CONFIDENCIALIDAD:** Los registros médicos de cada individuo permanecerán archivados en las Clínicas San Diego, Proseguir, MEDERI y de Dolor universidad del Rosario. Las historias médicas, los resultados de exámenes y la información que usted nos ha dado son de carácter absolutamente



Universidad del  
Rosario

Comité de Ética  
en Investigación

**APROBADO**

confidencial, de manera que, solamente usted y el equipo de atención clínica tendrá acceso a estos datos. Por ningún motivo se divulgará esta información sin su consentimiento.

- (e) De acuerdo con lo establecido en la resolución 008430 de 1993 ("Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud"), este estudio puede ser clasificado como una "Investigación con riesgo mínimo". Se cumplirá con lo establecido por el Ministerio de Protección Social colombiano (antiguo Ministerio de Salud), la ley 84 de 1989 y la ley 2381 de 1993

Cualquier información adicional usted puede obtenerla directamente con:

DORA FONSECA, JHON JAIRO HERNANDEZ, CARLOS MORENO

Instituto de Ciencias Básicas.

Facultad de Medicina.

Universidad del Rosario. Tel (57-1)3474570 (Ext266)

#### **A. EXPLICACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN AL INDIVIDUO**

##### **OBJETIVO:**

1 Analizar los polimorfismos genéticos de la enzima CYP2D6 en pacientes con dolor tratados con tramadol y evaluar la aparición en la población de estudio de efectos adversos y fallas terapéuticas.

##### **PROCEDIMIENTO:**

Se realizará una entrevista clínica con usted y se tomará una muestra de aproximadamente 10 ml de sangre mediante punción en vena periférica respectivamente. En caso de que sea necesario repetir los exámenes, usted será notificado para tomar las muestras nuevamente. Estas muestras serán manejadas y analizadas únicamente por personas involucradas directamente en este proyecto y almacenadas en nuestro laboratorio de Genética

**RIESGOS E INCOMODIDADES** La participación en este estudio representa riesgo mínimo para su salud e integridad y las molestias y efectos adversos estarán representadas exclusivamente por la toma de muestra referida en el procedimiento, algunas molestias pueden ser: hematomas, enrojecimiento y/o sensibilidad al tacto en el lugar de donde se extrae la muestra, sin embargo, estas serán de manera transitoria.

##### **BENEFICIOS ADICIONALES:**

Este estudio nos ayudará a determinar por que pacientes que sufren dolor y son tratados con tramadol presentan efectos adversos como nauseas, vómitos y demás o el tratamiento no tiene efecto es decir se da una falla terapéutica.

#### **RESPONSABILIDAD DEL PACIENTE Y PRECAUCIONES**



Al tomar parte de este estudio es importante que usted contemple las siguientes responsabilidades y precauciones:

**El riesgo existente en una toma de muestra de sangre en vena periférica es muy bajo y por lo tanto no reviste riesgo en la salud del paciente.**

#### **MANEJO DE RESULTADOS**

Los resultados que se obtengan de la investigación sólo tendrán sentido si son tomados en forma conjunta y no tendrán validez en forma individual por lo tanto se entregaran en una charla informativa al final del estudio

#### **AUTORIZACION**

La utilización de la muestra en estudios posteriores nos podría ayudar en el futuro a entender las causas y/o el comportamiento de la(s) entidad(es) anteriormente mencionada(s). Se puede dar el caso en donde usted y su familia no se beneficien directamente de estos estudios, pero tanto su familia como otros individuos afectados podrían beneficiarse. Por lo tanto, por favor marque su decisión con respecto al almacenamiento de la muestra y su utilización en estudios de investigación posteriores:

Deseo que la muestra que me fue extraída sea **DESECHADA** una vez completado el estudio.

Autorizo conservar la muestra que me fue extraída con la posibilidad de emplearla junto con el resultado del estudio, en las situaciones señaladas a continuación:

- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, enviando la muestra al exterior a el(los) laboratorio(s) de el(los) instituto(s) antes mencionado(s).  Si  No
- En estudios complementarios de diagnóstico para mí o algún miembro de mi familia  Si  No
- En estudios de investigación específicos para la(s) entidad(es), objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación:  Si  No
- En estudios de investigación de entidades distintas a la(s) entidad(es) objeto de esta toma de muestra, siempre y cuando se conserve en anonimato mis datos de identificación  Si  No
- En estudios de investigación colaborativos con otras instituciones nacionales y/o internacionales, siempre y cuando exista acuerdo interinstitucional previo, aprobación del comité de ética y se conserve en anonimato mis datos de identificación  Si  No



Comité de Ética  
en Investigación

**APROBADO**

**AUTORIZACION PARA LA TOMA DE MUESTRAS E INCLUSION VOLUNTARIA EN EL ESTUDIO:  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS RESPONSABLES DE REACCIONES ADVERSAS Y FALLOS  
TERAPÉUTICOS EN PACIENTES CON DOLOR TRATADOS CON TRAMADOL**

Habiendo sido enterada(o) del contenido del presente estudio, se que los resultados me indicaran acerca de mi polimorfismo genético y como este determina como reacciono ante el tratamiento con tramadol, lo cual ayudara a sentirme mejor ante el tratamiento. Yo, \_\_\_\_\_ con documento de identificación número: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, acepto voluntariamente que se me tome una muestra de sangre, , con el fin de realizar el análisis mencionado. Así mismo, declaro que se me ha explicado la presencia de los riesgos y el manejo que se le dará al material de muestra.

Fecha: \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Teléfono \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

CC.

Firma \_\_\_\_\_

CC.

Dirección

Teléfono

Testigo 1

Firma \_\_\_\_\_

CC.

Dirección

Teléfono

Testigo 2



Universidad del  
Rosario  
Universidad del  
Rosario

Comité de Ética  
en Investigación

**APROBADO**

**13.2 ANEXO 2. HISTORIA CLINICA**

**HISTORIA CLINICA  
CENTRO INTEDISCIPLINARIO PARA ESTUDIO Y ALIVIO DEL DOLOR  
FACULTAD DE MEDICINA – UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

Nombre: \_\_\_\_\_ -  
\_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Documento No:  
\_\_\_\_\_

Sexo: masculino \_\_\_\_\_ femenino: \_\_\_\_\_ Fecha nacimiento:  
\_\_\_\_\_

Natural de: \_\_\_\_\_ Procedente de:  
\_\_\_\_\_

Profesión: \_\_\_\_\_ Ocupación:  
\_\_\_\_\_

Estado Civil: Soltero: \_\_\_ Casado: \_\_\_ Divorciado: \_\_\_ Viudo: \_\_\_ UL: \_\_\_\_\_

Remitido por:  
\_\_\_\_\_

Motivo de Consulta:  
\_\_\_\_\_

Enfermedad Actual: -  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tipo de Dolor:

---

Tiempo de Evolución: -

---

Constante \_\_\_\_ Ocasional \_\_\_\_ Paroxístico \_\_\_\_

Síntomas acompañantes antes de medicación:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Antecedentes patológicos enfocados hacia enfermedad hepática, alergias o toxicidad previa a medicamentos:

---

---

---

---

---

Antecedentes de abuso a drogas ilícitas y cuales consume o consumió:

---

---

---

---

Consume alcohol: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Si la respuesta es sí, con qué frecuencia lo hace: Soy alcohólico \_\_\_\_ Diariamente \_\_\_\_ Más de un día por semana \_\_\_\_ Semanalmente \_\_\_\_ Socialmente \_\_\_\_

Tratamientos Previos a esta consulta: Medicamentos: AINES: Diclofenaco \_\_\_\_ Ibuprofeno: \_\_\_\_ Naproxeno: \_\_\_\_ Doparon: \_\_\_\_ Acetaminofén: \_\_\_\_

Otro: \_\_\_\_ Cual?:

\_\_\_\_\_

Dosis y prescripción:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Opioides Débiles: Codeína \_\_\_\_ Hidrocodona \_\_\_\_ Otro \_\_\_\_

Dosis y prescripción:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Opioides Fuertes: Morfina \_\_\_\_ Hidromorfona \_\_\_\_ Metadona \_\_\_\_

Oxicodona \_\_\_\_ Fentanilo \_\_\_\_

Presentación, dosis y prescripción:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Relajantes Musculares: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_ Cual:

\_\_\_\_\_

Presentación, dosis y prescripción:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anticonvulsivantes: Carbamazepina \_\_\_\_ Fenitoína: \_\_\_\_ Oxcarbazepina

\_\_\_\_\_

Gabapentina \_\_\_\_ Pregabalina \_\_\_\_ Topiramato \_\_\_\_ Lamotrigina \_\_\_\_

¿Ácido Valproico \_\_\_\_ Levetiracetam \_\_\_\_ Otro \_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_

Presentación, dosis y prescripción:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antidepresivos: ¿Amitriptilina \_\_\_\_ Otro Tricíclico \_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_

Venlafaxina \_\_\_\_\_ Fluoxetina \_\_\_\_ Sertralina \_\_\_\_

¿Otro \_\_\_\_ Cual? \_\_\_\_

Presentación dosis y prescripción:

---

---

---

Otros Medicamentos: Ketamina \_\_\_\_ Clonidina \_\_\_\_ Bifosfonatos \_\_\_\_

¿Capsaicina \_\_\_\_ Lidocaína \_\_\_\_ Otros \_\_\_\_ Cuales? \_\_\_\_\_

Presentación, dosis y prescripción:

---

---

---

¿Se tomó los medicamentos tal y cual fueron prescritos?: Si \_\_\_\_ NO \_\_\_\_

¿Si la respuesta es no, cual fue la razón?:

---

---

---

Efectos secundarios de los medicamentos tomados y como los manejó:

---

---

---

---

---

¿Ha recibido o recibe Tramadol? Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Dosis: \_\_\_\_\_ Fue titulado: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Si fue titulado, como fue el proceso

---

---

---

---

---

Efectos adversos atribuidos al Tramadol:

Mareo \_\_\_\_\_ Náusea \_\_\_\_\_ Vómito \_\_\_\_\_ Estreñimiento \_\_\_\_\_

Somnolencia \_\_\_\_\_

Otro y cual

---

Dosis a la cual se presentó el evento adverso

---

---

Medicamentos que consumía concomitantes con el tramadol, y sus dosis, al momento del evento adverso:

---

---

---

---

---

Tipo de Tramadol que consumía (casa farmacéutica)

---

---

---

---

Como se manejó el evento adverso

---

---

---

---

Mejoría Del dolor: Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

Si ya no consume el tramadol, cual es la razón: Evento adverso \_\_\_\_\_

Culminación de tratamiento \_\_\_\_\_ Considera que no lo necesita \_\_\_\_\_ Por costos \_\_\_\_\_ No le servía \_\_\_\_\_ El médico lo cambio por otro analgésico \_\_\_\_\_

Examen Físico:

Estado de conciencia

---

Información confiable Si \_\_\_\_ No \_\_\_\_

TA: FC: FR Talla Peso T:

Examen General:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Examen neurológico:

---

---

---

---

---

---

---

---

Diagnóstico:

Sindromático (Incluyendo tipo de dolor)

---

---

---

Topográfico (localización y origen del dolor)

---

---

---

Etiológico

---

---

---

Nombre del examinador:

---

Número de Registro Médico \_\_\_\_\_

Firma responsable \_\_\_\_\_

### 13.3 ANEXO 3. TABLA DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICION	TIPO	ESCALA	CATEGORIA
<b>SOCIO-DEMOGRAFICAS</b>				
EDAD	Numero de años cumplidos en el momento de que se diligencio el anexo de historia clinica.	Cuantitativa	Razon Discreta	18-80 Años
SEXO	Caracteristicas biologicas y fisiologicas que definen al hombre y a la mujer	Cualitativa	Nominal	1.Hombre 2.Mujer
<b>DOLOR</b>				
DOLOR	Experiencia sensorial desagradable asociada a un daño tisular real.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
TIPO DEL DOLOR	El dolor se origina en estructuras como piel, huesos o musculos siendo facilmente localizado (Somatico); o en mucosas y serosas de los organos siendo de dificil localizacion por lo difuso que es (Viseral); o producto de lesion o alteracion del sistema nervioso (Neuropatico)	Cualitativa	Nominal	1.N.Somatico 2.N. Visceral 3.Neuropatico
DURACION DEL DOLOR	El cuadro de dolor que actualmente presenta, es un dolor que ha sido constante por mas o menos de 3 meses	Cualitativa	Nominal	1.Agudo 2.Cronico
<b>TRAMADOL</b>				
VIA ADMINISTRACION	La administracion del tramadol al paciente fue por medio de via oral, intravenosa o intramuscular	Cualitativa	Nominal	1.Oral 2.I.Venosa 3.I Muscular
DOSIS	Cantidad de tramadol administrada, expresada en miligramos en cada dia.	Cuantitativa	Razon Discreta	1-399 mg
<b>FENOTIPO METABOLIZADOR</b>				
METABOLIZADOR	Según los hallazgos genotipicos de los polimorfismos de CYP2D6, se clasifico el fenotipo como un metabolizador de medicamntos por dicha via como: lento, rapido o ultrarrapido	Cualitativa	Ordinal	1. PM 2. EM 3. UM
<b>QUIRURGICO</b>				
POSTQUIRURGICO INMEDIATO	Se ha sometido a procedimientos quirurgicos en las ultimas 24 horas	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
<b>EFEKTOS ADVERSOS</b>				
MAREO	Durante el manejo con Tramadol presento sensacion de vertigo o inestabilidad en la cabeza	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
SOMNOLENCIA	Durante el manejo con Tramadol presento sensacion de cansancio, pesades, sueño, embotamiento o torpeza de sus movimientos.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
TEMBLOR	Durante el manejo con Tramadol presento algun movimiento rapido, involuntario y continuo del cuerpo o en una parte de el.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
CEFALEA	Durante el manejo con Tramadol presento dolor de cabeza.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
DISTORSION DEL CAMPO VISUAL	Durante el manejo con Tramadol presento problemas con la vision, como lo es vision borrosa, vision en tunel, menor capacidad en persivir objetos al su alrededor	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO

NEUROLOGICO	Durante el manejo con Tramadol presento efectos adversos inespecificos neurologicos, como lo son: mareo, somnolencia, temblor, cefalea y distorsion del campo visual	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
NAUSEAS	Durante el manejo con Tramadol presento sensacion de malestar en el estomago, asociado a ganas de vomitar	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
VOMITO	Durante el manejo con Tramadol presento expulsion por la boca de contenido estomacal	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
ESTREÑIMIENTO	Durante el manejo con Tramadol presento disminucion de la frecuencia de defecaciones (menor o igual a 3 en una semana) y/o dificultad para defecar	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
GASTROINTESTINAL	Durante el manejo con Tramadol presento efectos adversos gastrointestinales como lo son: nausea, vomito y estreñimiento	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
SED	Durante el manejo con Tramadol presento deseo exagerado de ingerir liquidos	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
DIAFORESIS	Durante el manejo con Tramadol presento excesiva sudoracion	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
TAQUICARDIA	Durante el manejo con Tramadol presento sensacion de palpitations o pulso cardiaco por encima de 100 latidos por minuto	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
DEPRESION RESPIRATORIA	Durante el manejo con Tramadol presento una respiracion lenta e insuficiente que no proporciona la adecuada ventilacion a los pulmones	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
HIPOTENSION ARTERIAL	Durante el manejo con Tramadol presento una presion arterial por debajo de 90/60 mmHg	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO	Durante el manejo con Tramadol presento efectos adversos relacionados con el sistema nervioso autonomo como lo son: sed, diaforesis, taquicardia, depresion respiratoria e hipotension arterial	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
PRESENCIA DE EF. ADVERSO	Durante el manejo con Tramadol presento alguno de los efectos adversos previamente mencionados	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
TOTAL DE EF. ADVERSOS	Durante el manejo con Tramadol cuantos efectos adversos presento	Cuantitativa	Razon Discreta	0 al 13
<b>FALLA TERAPEUTICA</b>				
FALLA TERAPEUTICA	El paciente no tiene percepcion de mejoria de un 30% del dolor que presenta posterior al manejo con Tramadol.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
<b>MEDICAMENTOS CONCOMITANTES</b>				
METOCLOPRAMIDA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Metoclopramida	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
METOPROLOL	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Metoprolol	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
AMITRIPTILINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Amitriptilina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
OMEPRAZOL	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Omeprazol	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
ACETAMINOFÉN	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Acetaminofen	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO

NAPROXENO	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Naproxeno	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
DIPRONA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Dipirona	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
PREGABALINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Pregabalina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
METFORMINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Metformina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
FUROSEMIDA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Furosemida	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
OXACILINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Oxacilina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
ENALAPRIL	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Enalapril	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
PIPERACILINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Piperacilina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
RANITIDINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Ranitidina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
BROMURO DE IPRATROPIO	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Bromuro de Ipratropio	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
METRONIDAZOL	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Metronidazol	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
CEFALOTINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Cefalotina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
BISACODILO	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Bisacodilo	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
NADROPARINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento Nadroparina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
HEPARINAS	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamento del grupo de las heparinas	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
SOLUCIÓN SALINA	Durante el manejo con Tramadol, hizo se le administro solucion salina	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
TOTAL DE CONCOMITANTES	Durante el manejo con Tramadol, cuantos medicamentos de los previamente mencionados hizo uso	Cuantitativa	Razon Discreta	0 al 20
USO DE CONCOMITANTES	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso de algun medicamento previamente mencionado	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
USO DE MEDICAMENTO CYP2D6	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso de medicamentos metabolizados por CYP2D6, como lo son: Metoclopramida, Metoprolol, Amitriptilina u Omeprazol	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO
CANTIDAD DE MEDICAMENTOS CY	Durante el manejo con Tramadol, cuantos medicamentos metabolizados por CYP2D6 hizo uso (Metoclopramida, Metoprolol, Amitriptilina u Omeprazol).	Cuantitativa	Razon Discreta	0 al 4
USO DE ANALGESICOS	Durante el manejo con Tramadol, hizo uso del medicamentos con efecto analgesicos como lo son: Acetaminofen, Naproxeno, Dipirona o Pregabalina.	Cualitativa	Nominal	1.SI 2.NO

#### 13.4 ANEXO 4. GENETICA, PRUEBAS DE LABORATORIO Y DETERMINACION DEL GENEOTIPO DE CYP2D6

Los polimorfismos a estudiar de *CYP2D6* en los sujetos de estudio son: \*1 WT, \*3, \*4, \*5 y \*6; los alelos \*1 WT y \*2 está relacionado a una manifestación de fenotipo metabolizador extenso (EM) (por limitantes técnicas no se procesó el alelo 2), los otros alelos asociados EM se encuentran en menos de 1% de la población por lo cual no se indago en ellos; los alelos \*3, \*4, \*5, \*6 están relacionados con una actividad metabolizadora lenta (PM) y en conjunto se presentan en el 97% de individuos correspondientes a este grupo; la presencia de duplicaciones de alelos que fenotípicamente tienen una función normal como lo es \*1 WT, manifiesta una metabolización ultrarrápida (9).

Con previo consentimiento informado de los pacientes a analizar, se obtuvo 5 ml de sangre venosa, a partir de dicha muestra se realizó la extracción de ADN genómico de leucocitos de sangre periférica, mediante el proceso convencional de Salting-out y se verifico el resultado con la comprobación de la presencia de ADN en geles de Agarosa; las muestras de ADN se almacenan en refrigeradores a menos veinte grados centígrados, según lo protocolizado en el Centro de Investigación en Genética y Genómica de la Universidad del Rosario (CIGGUR).

Para determinar los dos alelos que cada individuo tiene del gen *CYP2D6* se realizó una amplificación de la muestra de ADN por PCR, se purifico y se secuencio directamente, los primers empleados son específicos para dicho gen basados en las secuencias almacenadas del gen en la base de datos de Ensembl ENST00000645361.2; los polimorfismos de *CYP2D6* estudiados son: \*1 WT, \*3 (1749 A>G), \*4 (4180G>C) o (1846 G>A), \*6 (1707delT).

Con el fin de evaluar la presencia de duplicaciones del gen (*CYP2D6* \* XN) o ausencia del mismo (*CYP2D6*\*5) en las muestras de los sujetos de estudio, se hizo uso de la amplificación múltiple por ligando dependiente (MLPA), prueba por la cual se abstrae de forma cuantitativa los números de copias amplificadas del gen a partir de un electroferograma y su cociente de dosis; el valor de lectura del gen es interpretado como duplicación, normal o delección de manera objetiva según la guía administrada por el proveedor. El kit empleado fue SALSA MLPA P128-C1, el cual es específico para determinar el número de copias de 14 genes correspondientes al complejo citocromo P450 y

GST; grupo al que pertenece *CYP2D6*, el paquete cuenta con 4 sondas asignadas para el análisis de este gen, específicamente diseñados para la región de los exones 1, 5, 6 y 9 del extremo 3´.

Debido a que los seres humanos poseemos dos copias de cada gen, para establecer el genotipo los sujetos de estudio se requirió determinar los dos alelos presentes en su genoma; una vez obtenida las secuenciaciones del gen *CYP2D6* de cada paciente, mediante el programa FinchTV versión 1,4 se hizo la lectura de las secuencias del ADN comparándolas con la secuencia de referencia (\*1WT) proveniente de la base de datos Ensembl ENST00000645361.2, para así evidenciar la presencia o no de variante de nucleótido simple (SNVs) en las muestras, dichos SNVs son los correspondientes a los cambios determinantes en los alelos de interés: \*3, \*4 y \*6.

Como segundo paso, se identificó los números de copias (CNVs) que presenta cada paciente de *CYP2D6* a partir de los resultados obtenidos de la amplificación múltiple por ligando dependiente (MLPA). Se empleó el software Coffalyser.Net.Ink para la lectura de los electroferogramas específicos de las sondas del gen provenientes del kit SALSA MLPA P128-C1; se determinó los CNVs de *CYP2D6* acorde los instructivos del proveedor, en el cual indica la interpretación del cociente de dosis de los electroferogramas de esta manera: DQ= 0 (Delección homocigota);  $0,40 < DQ < 0,65$  (Delección heterocigota);  $0,80 < DQ < 1,20$  (normal);  $1,30 < DQ < 1,65$  (Duplicación heterocigota);  $1,75 < DQ < 2,15$  (Duplicación homocigota); información disponible en el siguiente link: <https://support.mrcholland.com/downloads/files/coffalyser-net-reference-manual>. Para interpretar los datos de los pacientes que obtuvieron un valor indeterminado se contactó con un experto de la marca, quien mediante de procesos más elaborados dentro del programa determino a que grupo designar dichas muestras.

Por tanto, basados en estos dos métodos obtuvimos el genotipo *CYP2D6* de cada individuo, contando con los dos alelos correspondientes y el número de copias de este.

### 13.5 ANEXO 5. HOJA DE VIDA DE INVESTIGADORES PRINCIPALES

<b>Hoja de vida</b>
Autor: Ramirez Martinez Brian Andres. Fecha de nacimiento: 04/Septiembre/1996.
Contacto: brian.ramirez@urosario.edu.co
Estudios: Especialidad Médica: Medicina Aeroespacial - U. Nacional (2020 - Actualidad). Maestría Epidemiología - U. Rosario – U. CES (2019 – Actualidad). Médico – U. Rosario (2019).
Cargos: Estudiante.
<b>Hoja de vida</b>
Autora: Fonseca Mendoza Dora Janeth. Fecha de nacimiento: 23/Febrero/1971.
Contacto: dora.fonseca@urosario.edu.co
Estudios: Doctora en Ciencias Biomédicas - U. Rosario (2017). Magister en Biología con énfasis en Genética Humana - U. Javeriana (2002). Bióloga – U. Nacional de Colombia (1983).
Cargos: Docente principal e investigadora de la Unidad de Genética, Universidad del Rosario (CIGGUR).
<b>Hoja de vida</b>
Autor: Restrepo Fernández Carlos Martin. Fecha de nacimiento: 27/Octubre/1958.
Contacto: carlos.restrepo@urosario.edu.co
Estudios: Doctor en Genética Humana - U. de Guadalajara (2006). Magister en Genética Humana - U. de Guadalajara (1992). Médico Cirujano – U. Libre de Colombia (1983).
Cargos: jefe Unidad de Genética, Universidad del Rosario (CIGGUR).

## 13.6 ANEXO 6 APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA



### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD DEL ROSARIO SALA DE CIENCIAS DE LA VIDA

#### MIEMBROS

CARLOS ENRIQUE TRILLOS, PRESIDENTE  
MÉDICO CIRUJANO; MSc. EPIDEMIOLOGÍA

JUAN GUILLERMO PÉREZ CARREÑO  
MÉDICO BIOTECNISTA;  
SECRETARIO TÉCNICO

RAMON FAYAD NAFFAH  
LIC. EDUCACIÓN; PHD MATEMÁTICAS

CARLOS ALBERTO CALDERÓN  
MÉDICO; MSc. FARMACOLOGÍA

GLEIDY VANESSA ESPITA  
FONOAUDIÓLOGA, MSc Y PHD EN CIENCIAS

JAIID CONSTANZA ROJAS  
BACTERIOLOGA; MSc. SALUD PÚBLICA;  
MSc. BIOTECNIA

KATHERIN QUINTERO PARRA  
QUÍMICA FARMACÉUTICA

LUISA FERNANDA RAMÍREZ  
PSICÓLOGA- PHD PSICOLOGÍA SOCIAL Y DE LA SALUD

MAGDA MILENA GAVIRIA  
BIÓLOGA; MSc EN BIOLOGÍA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ  
FISIOTERAPEUTA, MSc BIOTECNIA

ANDREA TORRES RUIZ  
INGENIERA BIOMÉDICA; MSc. ING. ELECTRÓNICA Y DE  
COMPUTADORES

CESAR PAVAN GÓMEZ  
MÉDICO, MSc. GENÉTICA HUMANA; PHD CIENCIAS  
BÁSICAS

JESUS ORLANDO CROCE  
ABOGADO

KAREN JULIETH MORENO  
FISIOTERAPEUTA; ESP. EPIDEMIOLOGIA

MARTHA ISABEL BAUTISTA DUEÑAS  
AUXILIAR ADMINISTRATIVA



DVO005 1541-CV1399

Bogotá D. C., 03 de mayo de 2021

Doctor

**BRIAN ANDRÉS RAMÍREZ MARTÍNEZ**

Investigador Principal

Estudio: **“Fenotipos metabólicos de CYP2D6 relacionados a efectos adversos y falla terapéutica en pacientes colombianos tratados con Tramadol”.**

Bogotá, D. C.

Respetado Investigador:

El Comité de Ética en investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR) evaluó de forma expedita la segunda versión de su proyecto de investigación “Fenotipos metabólicos de CYP2D6 relacionados a efectos adversos y falla terapéutica en pacientes colombianos tratados con Tramadol”. Fecha de recepción: 10 de abril de 2021.

Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas por el CEI-UR, se APRUEBA el protocolo en referencia junto con la información anexa.

Para el Comité de Ética es importante acompañarlo durante la ejecución del estudio. Por favor no dude en contactarnos en caso de tener alguna inquietud o de necesitar apoyo para el análisis de alguna situación específica. De igual forma le recomendamos notificar cualquier modificación en la ejecución del estudio no expuesta en la aprobación inicial del proyecto.

Cordialmente,

**JUAN GUILLERMO PÉREZ MD, MSc**

Secretario Técnico  
(CEI-UR)

c.c. Archivo  
Proyectó: Martha Isabel Bautista

Este comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 8430 de 1993 y 2378 de 2008 del Ministerio de Salud y Protección Social. Igualmente, se siguen los acuerdos contemplados en la declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y de la Conferencia Internacional de Armonización para las Buenas Prácticas Clínicas. Recuerde visitar nuestra página web, en donde encontrará información actualizada de los procedimientos del Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario, así como cursos en ética de la investigación de acceso libre. <https://www.urosario.edu.co/Investigacion/Soporte-a-la-Investigacion/Comite-de-etica-en-investigacion/#id-tabs>

Carrera 24 N° 63C-69 Bogotá  
Teléfono: 2970200 Ext. 3295  
E-mail: [comite.etica@urosario.edu.co](mailto:comite.etica@urosario.edu.co)

DVO005 1541-CV1399  
Página 1 de 1