



Unidad de Farmacovigilancia
Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica
Universidad de la República Oriental del Uruguay
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas

Julio 2024

Alerta Farmacovigilancia

Warfarina y tramadol: alerta por riesgo de interacciones

Asist. Dr. Ángel Leal, Asist. Dra. Maite Inthamoussu

La Agencia Regulatoria de Medicamentos de Reino Unido (MHRA, por sus siglas en inglés) emitió una alerta en junio del 2024 informando que la **coadministración de warfarina y tramadol podría determinar un aumento del índice internacional normalizado (INR)**, y por lo tanto, un mayor riesgo de hemorragias, que en algunos pacientes podrían ser mortales ⁽¹⁾.

Warfarina (código ATC B01AA03) es un anticoagulante oral que impide la formación en el hígado de los factores activos de la coagulación II, VII, IX y X mediante la inhibición de la gamma carboxilación de las proteínas precursoras mediada por la vitamina K ⁽²⁻⁴⁾.

Está aprobado por las agencias reguladoras (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) en en la profilaxis y/o tratamiento de trombosis venosas, embolismo pulmonar y complicaciones tromboembólicas asociadas con fibrilación auricular y/o sustitución de válvulas cardíacas. Así mismo, reduce el riesgo de muerte por infarto de miocardio recurrente así como ictus o embolización sistémica ^(2, 3).

Posee rápida absorción vía oral con concentraciones plasmáticas máximas en 1 - 9 horas con un volumen de distribución similar al espacio albuminar y más de 97% del fármaco se une a proteínas, siendo activo sólo el fármaco libre. La eliminación es casi exclusivamente por metabolismo hepático a través del sistema citocromo P450, y sus metabolitos tienen una débil actividad anticoagulante ^(2,,3).

Dado su mecanismo de acción, entre los efectos adversos descritos más frecuentemente se encuentra la hemorragia, que puede localizarse en cualquier tejido y ser potencialmente fatal ^(2, 3). Otros efectos adversos son menos frecuentes e incluyen vasculitis, hipersensibilidad, daño hepático, trastornos gastrointestinales y alopecia. Los datos de seguridad en población pediátrica son limitados y está contraindicado en embarazo, intervenciones quirúrgicas, hipersensibilidad, hipertensión grave, úlcera gastroduodenal o sangrado manifiesto ^(2, 3).

Warfarina presenta gran variabilidad interindividual en su respuesta, además de un rango terapéutico estrecho y alto riesgo de toxicidad. Esto determina la necesidad de realizar monitorización clínica y paraclínica frecuente, con ajuste de dosis según Índice Internacional Normalizado (INR). Al ser un anticoagulante con un estrecho rango terapéutico, pequeñas variaciones en la dosis pueden llevar a efectos adversos significativos o falta de efectividad en la prevención y/o tratamiento de eventos tromboembólicos ^(2, 3).

Dado que es un fármaco con importante metabolismo hepático, puede dar lugar a una gran cantidad de interacciones por distintos mecanismos y es preciso un riguroso control de la coagulación. De las interacciones que pueden potenciar el efecto anticoagulante incluyen alopurinol, antiarrítmicos, inhibidores de la secreción gástrica, antimicrobianos y analgésicos opioides como tramadol utilizados en el dolor moderado a severo ⁽⁵⁾.

Específicamente sobre la interacción entre tramadol y warfarina, el mecanismo no está completamente dilucidado. Se plantean interacciones farmacocinéticas por su metabolismo hepático así como farmacodinámicas. Éstas últimas estarían dadas por el mecanismo de acción de tramadol, que inhibe la recaptación de serotonina y aumentaría el riesgo de hemorragias ⁽⁶⁾.

Alerta actual

La MHRA emitió la alerta a raíz de un informe forense tras la muerte de un paciente que falleció debido a una hemorragia cerebral, después de recibir tratamiento concurrente con warfarina y tramadol ⁽¹⁾.

Los prospectos y fichas técnicas de warfarina aconsejan a los profesionales de la salud que consulten la información del producto de cualquier fármaco concomitante nuevo

para obtener orientación específica sobre el uso con warfarina y si se requiere un ajuste de dosis o monitoreo terapéutico adicional ^(2, 3).

Está descrito que la coadministración de warfarina y tramadol puede aumentar el INR y el riesgo de hemorragia por lo que hay preocupación de que esta interacción no sea bien conocida y se enfatiza en la necesidad de tenerla en cuenta a los profesionales de la salud.

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS VigiAccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), se informa al 15 de julio del 2024 228465 reportes de eventos adversos con tramadol, de los cuales un 2% (5633) corresponden a eventos adversos en “investigación”. De estos, un 3,5% (199) son correspondientes a aumento del INR* ⁽⁷⁾.

*(*La información en esta base de datos describe posibles eventos adversos que se han observado con el uso de un medicamento, mediante notificaciones espontáneas. No confirma ni establece causalidad entre el evento adverso observado y el uso del medicamento, así como tampoco determina su frecuencia.)*

Situación del medicamento en Uruguay

Warfarina se encuentra disponible en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) con indicaciones similares a las agencias reguladoras internacionales en presentación de comprimidos de 2 y 5 mg ⁽⁸⁾.

Es parte de los medicamentos que integra la lista de medicamentos no intercambiables y está amparado por la Ordenanza N° 497/002 del Ministerio de Salud Pública. Esto implica que deben ser prescritos por nombre comercial ⁽⁹⁾.

No hay alertas a nivel nacional sobre este riesgo.

Países como Argentina emitieron un comunicado de esta alerta a través de la Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA) ⁽¹⁰⁾.

Conclusiones

El riesgo de hemorragia por uso concomitante de warfarina y tramadol es una interacción descrita en su ficha técnica. Se recalca la importancia de realizar una estrecha monitorización terapéutica del tratamiento, considerando un seguimiento más periódico de INR e instruir al paciente del riesgo de hemorragia con el uso de ambos

fármacos, así mismo, considerar otras opciones terapéuticas (sobre todo analgésicas) que proporcionan más seguridad en el paciente según su situación clínica.

¿Qué hacer con esta información?

Se alienta a los y las prescriptores/as a realizar una anamnesis farmacológica detallada, consignando en la historia clínica los medicamentos, hierbas u otros tratamientos que esté recibiendo.

Considere mayor el riesgo de aumento del INR cuando se coadministran warfarina y tramadol, realizando una monitorización estrecha del tratamiento y disminuir la dosis de warfarina si detecta un aumento de INR.

Se recomienda informar a los pacientes sobre los síntomas y signos de sangrado y alentar a la consulta médica precoz.

Recordamos a los profesionales sanitarios y al público en general la importancia de realizar la notificación al [Ministerio de Salud Pública \(MSP\)](#) de cualquier evento adverso con el uso de estos fármacos.

Cómo citar este artículo

Leal A, Inthamoussu M. Warfarina y tramadol: alerta por riesgo de interacciones. Alerta Farmacovigilancia. [Internet]. 2024. [Citado: año, mes]. Disponible en: <https://www.farmacologia.hc.edu.uy/index.php/alertas-farmacovigilancia>

Bibliografía

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Warfarin: be alert to the risk of drug interactions with tramadol. 20 de junio 2024. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/warfarin-be-alert-to-the-risk-of-drug-interactions-with-tramadol>
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica warfarina. Consultada julio 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63063/FT_63063.html.pdf
3. Food and Drug Administration. Ficha técnica warfarina. Consultada julio 2024. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/009218s108lbl.pdf
4. Florez, J. Farmacología Humana. 6a edición, Masson, 2014.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica tramadol. Consultada julio 2024. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/65724/FT_65724.pdf

6. Veltri KT, Olsufka WA. Bleeding and Elevated INR Secondary to Concomitant Tramadol and Warfarin Administration. P T. 2019 Sep;44(9):546-548. PMID: 31485149; PMCID: PMC6705477.
7. Organización Mundial de la Salud. VigAccess. Consultado julio 2024.
8. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Consultado mes 202X. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/>
9. Dominguez V, Speranza N. Prescripción racional: Condiciones de venta de medicamentos en Uruguay y la importancia de la receta. Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2014-1/4_Prescripcin_racional.pdf
10. Fundación FEMEBA. Warfarina: alerta por el riesgo de interacción farmacológica con tramadol. Disponible en: <https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/warfarina-alerta-por-el-riesgo-de-interaccion-farmacologica-con-tramadol-52270#:~:text=Tomar%20warfarina%20y%20tramadol%20juntos,conjunto%20de%20tramadol%20y%20acenocumaryl>