

REVISIÓN SISTEMÁTICA:
**EFICACIA DE LOS OPIÁCEOS MENORES EN EL DOLOR
MUSCULOESQUELÉTICO**

Revisores:

Martínez López, JA; Abásolo, L.

Fecha: 03/07/2005

Revisor de contacto

Dr. Juan Antonio Martínez López
Residente
Servicio de Reumatología
Fundación Jiménez Díaz, Madrid
E-mail: jaml45@gmail.com

Fuentes internas de financiación: Fundación Española de Reumatología, ESPAÑA

Fuentes externas de financiación: Ninguna

Resumen

Ante el uso cada vez mayor de los opioides menores en los pacientes con dolor musculoesquelético se decidió revisar la eficacia de estos fármacos en este tipo de dolor. Se evaluaron de forma sistemática las pruebas procedentes de ensayos aleatorios controlados y estudios de cohortes. Realizamos una búsqueda sistemática de donde obtuvimos 63 artículos. De estos incluimos trece artículos. Se midió el control del dolor y la reducción de la intensidad del dolor. En siete de los artículos se compararon tramadol frente a placebo. Al comparar tres de los artículos y medir la intensidad de la reducción no hubo heterogeneidad de los resultados. En los otros cuatro ensayos tampoco se apreció heterogeneidad. Se observó un efecto beneficioso del tramadol frente a placebo en el control del dolor musculoesquelético.

Objetivos

El objetivo de esta revisión es evaluar de forma sistemática las pruebas obtenidas a partir de ensayos aleatorios controlados y estudios de cohortes, para comprobar la eficacia de los opiáceos menores (tramadol, codeína, dihidrocodeína y propoxifeno) en el tratamiento del dolor musculoesquelético.

Criterios para incluir estudios para esta revisión

Clases de estudios: Se incluyeron ensayos clínicos y/o estudios de cohortes de más de 100 pacientes.

Clases de participantes: Pacientes con dolor músculo-esquelético agudo (<6 semanas) ó crónico (>6 semanas) de todas las edades y sexo.

Clases de intervenciones: Intervención: tratamiento con opioides menores (tramadol, codeína, dihidrocodeína y propoxifeno) independientemente de la duración del tratamiento o del modo de administración. Control: placebo o cualquier otro analgésico.

Clases de medidas: cualquiera encaminada a medir la reducción del dolor:

Cualitativas:

- Mejoría del dolor en el 20% con respecto a la basal
- Mejoría del dolor en el 50% con respecto a la basal
- Mejoría del dolor en el 75% con respecto a la basal
- Mejoría del dolor: SI / NO (según se defina en los objetivos del artículo)
- Respondedores: % de pacientes con una disminución de al menos el 50% en la intensidad del dolor.
- Evaluación global del control dolor por el paciente: Esta la podemos dividir en 3 ó 5 categorías: bueno (muy bueno-bueno), regular y malo (malo - muy malo)
 - Intensidad del dolor medido por el paciente (0=no dolor; 1=Dolor leve; 2=dolor moderado; 3=Dolor severo)
 - Mejoría del dolor: 0=No mejoría 1= Mejoría leve 2=Mejoría moderada 3=Buena mejoría 4=Mejoría completa
- Evaluación global del dolor por el paciente: Esta la podemos dividir en 2 categorías: bueno (bueno, muy bueno excelente), malo (regular y malo).

- Analgésia de rescate (si/no)
- Reducción en el consumo (si / no) de otros analgésicos (definir el específico)

Continuas:

- Dosis de medicación de rescate. Medida en mg/día
- Escala visual analógica para el dolor: rango 0-100 (homogeneizar), (en el Brief pain inventory va de 0 a 10): En reposo, en actividad
- Mejoría del dolor: 0% a 100%
- Mejoría del dolor: adecuada/ no adecuada
- Score del dolor (escala verbal de 0-10)
- Control estable del dolor: % de pacientes que manten una intensidad del dolor \leq 1,5 en 48h y no toman más de 2 dosis/24h de medicación de rescate
- Mejoría del dolor: Expresado como el % de mejoría en la intensidad de dolor postintervención con respecto al basal
- Tiempo medio hasta lograr un control estable del dolor, medido en días.
- NPS: Dimensiones múltiple de dolor neuropático. (cada score va de 0 a 100)

Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

Se realizaron búsquedas de ensayos aleatorios y cuasialeatorios en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE (desde 1990 hasta abril de 2005), EMBASE (desde 1990 hasta abril de 2005) y Cochrane Library (abril 2005).

Se diseñó una estrategia de búsqueda para usar el MEDLINE y para que se pueda adaptar adecuadamente a las otras bases de datos. La estrategia combina texto libre y términos MeSH (ME) (Ver tabla 1). Se buscaron estudios pertinentes publicados en inglés o en español.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

#1	MUSCULOSKELETAL DISEASES: ME
#2	RHEUMATIC DISEASES: ME
#3	FIBROMYALGIA: ME
#4	MYOFASCIAL PAIN SYNDROMES: ME
#5	WIDESPREAD CHRONIC PAIN
#6	NERVE COMPRESSION SYNDROMES: ME
#7	RADICULOPATHY: ME
#8	BACK PAIN: ME
#9	VERTEBRAL FRACTURES
#10	SPINAL FRACTURES: ME
#11	OSTEOARTHRITIS: ME
#12	ARTHRITIS: ME
#13	RHEUMATOID ARTHRITIS: ME
#14	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13)
#15	PREGNANCY: ME
#16	POSTOPERATIVE PAIN: ME
#17	POSTTRAUMATIC PAIN: ME
#18	SURGERY: ME
#19	TOOTH PAIN: ME
#20	CANCER: ME
#21	(#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20)
#22	NARCOTICS: ME
#23	OPIOIDS: ME
#24	ANALGESIC OPIOID: ME

#25 TRAMADOL: ME
#26 CODEINE: ME
#27 DEHYDROCODEINE: ME
#28 PROPOXYPHENE: ME
#29 (#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28)
#30 CANNABINOIDS: ME
#31 HEROIN: ME
#32 METHADONE: ME
#33 (#30 OR #31 OR #32)
#34 (#29 NOT #33)
#35 PAIN: ME
#36 QUALITY OF LIFE: ME
#37 WORK DISABILITY: ME
#38 (#35 OR #36 OR #37)
#39 Cohort analysis: ME
#40 Clinical trial: ME
#41 (#39 OR #40)
#42 #14 AND #34 AND #38 NOT #21
#43 #42 AND #41 Limit to humans

Se realizaron búsquedas entre los resúmenes a los congresos internacionales ACR (año 2003 y 2004) y EULAR (año 2003 y 2004) así como búsquedas secundarias en las listas de referencias bibliográficas de todos los estudios identificados.

Metodología de la revisión

Dos revisores inspeccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias obtenidas a partir de la estrategia de búsqueda. Se evaluó de forma independiente el texto completo de los artículos seleccionados para determinar si se adecuaban a los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante consenso y revisión conjunta.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

De la estrategia de búsqueda obtuvimos 80 artículos en Pubmed y 167 artículos en Embase. Eliminamos los artículos que estaban duplicados. Eliminamos aquellos artículos relacionados con dolor por cáncer, embarazo, postoperatorio o dolor no musculoesquelético. Además eliminamos los artículos que eran revisiones. Posteriormente eliminamos los artículos cuyo título ó resumen no estaban relacionados con la eficacia de opiáceos menores en el dolor musculoesquelético. De estas dos bases de datos seleccionamos para revisar 63 artículos.

Además se identificaron tres revisiones sistemáticas en la Chocrane Library que finalmente fueron excluidas por los siguientes motivos: una por ser los AINES el objeto de la intervención, otra por ser los relajantes musculares y la tercera por no estar dirigida al dolor musculoesquelético.

Así, la búsqueda dio como resultado 44 artículos en principio relacionados con la eficacia de los opiodes débiles en dolor musculoesquelético. De estos 44 artículos se incluyeron definitivamente 13 estudios y se descartaron los demás (ver tabla de excluidos).

En la tabla de incluidos (tabla 3) se puede ver una descripción de los estudios finalmente analizados.

Tabla 2. Estudios excluidos.

Estudio	Motivos para la exclusión
Anonymous, 2004	Artículo de revisión.
Bianchi, 2003	No mide eficacia del tramadol.
Bouchier-Hayes, 1984	No se refiere a opiáceos débiles.
Brown, 1996	Ensayo clínico no controlado.
Carr, 2003	Artículo de revisión.
Cramer, 2000	No se refiere exclusivamente al dolor musculoesquelético.
Evans, 1980	Ensayo clínico no controlado.
Friedman, 1988	No se refiere al dolor musculoesquelético.
Gilbert, 1978	Mide las reacciones adversas.
Huskisson, 1974	Artículo de revisión.
Itoh, 2001	No se trata de un ensayo clínico que evalúe la eficacia de los opiodes débiles.
Jensen, 1994	Mide las reacciones adversas.
Keppinger, 1995	No se refiere a dolor musculoesquelético.
Kjaersgaard, 1990	Mide las reacciones adversas.
Krizanits-Weine, 1998	Artículo en alemán.
Lee, 2001	Ensayo sin ningún dato para poder evaluar.
Muncie, 1986	Se refiere a dolor musculoesquelético secundario a traumatismo.
Murphy, 1978	Ensayo clínico no controlado.
Oro, 1984	No se refiere exclusivamente al dolor musculoesquelético.
Pagliara, 1997	Se refiere a dolor musculoesquelético secundario a traumatismo.
Pavelkova, 2001	Artículo de revisión.
Riskin, 1989	No se refiere a opiáceos débiles.
Ruoff, 1999	Mide las reacciones adversas.
Schnitzer, 2003	No se refiere exclusivamente al dolor musculoesquelético.
Simmons, 1982	Se refiere a dolor musculoesquelético secundario a traumatismo.
Vlak, 1996	Muestras no homogéneas. Compara distintas enfermedades.
Waikakul, 1998	Se refiere a dolor neuropático secundario a traumatismo.
Wang, 1965	Artículo de revisión.
Whitney, 2000	Correspondencia.
Williams, 1997	Artículo de revisión.
Wolfe, 2000	Artículo de revisión.

Calidad metodológica de los 13 estudios incluidos

En Adler 2002 no se describe el proceso de aleatorización. Los pacientes se distribuyen en una proporción 2:1 (tramadol retard:tramadol inmediato). Los investigadores y los pacientes estaban cegados. Perdieron 92 sujetos de 188 (48.9%)

en el grupo tramadol retard y 47 de 91 (51.6%) en el grupo tramadol inmediato. La mayoría debido a efectos adversos (67 con tramadol retard y 28 con tramadol inmediato).

Babul 2004 describe el proceso de aleatorización (asignación de números aleatorios), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 63 sujetos de 124 en el grupo tratamiento y 59 de 122 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 33 sujetos en el grupo tratamiento y 9 en el grupo placebo. Por intervención ineficaz abandonaron 19 en el grupo tratamiento y 45 en el grupo placebo.

Bennett 2003 describe el proceso de aleatorización (usan una lista de códigos de medicación), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 29 sujetos de 156 en el grupo tratamiento y 18 de 157 en el grupo placebo. No detallan el motivo de los abandonos.

Emkey 2004 no describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 41 sujetos de 153 en el grupo tratamiento y 39 de 154 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 20 sujetos en el grupo tratamiento y 6 en el grupo placebo. Por intervención ineficaz abandonaron 13 en el grupo tratamiento y 26 en el grupo placebo.

Fleischmann 2001 describe el proceso de aleatorización (generación de números aleatorios por ordenador), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 43 sujetos de 63 en el grupo tratamiento y 49 de 66 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 14 sujetos en el grupo tratamiento y 10 en el grupo placebo. Por intervención ineficaz abandonaron 26 en el grupo tratamiento y 43 en el grupo placebo.

Innes 1997 (generación de números aleatorios por ordenador) describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. No detallan las pérdidas que se sufren.

Malonne 2004 no describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 24 sujetos de 111 en el grupo tratamiento y 2 de 119 en el grupo placebo. No se detallan los motivos de las pérdidas.

Peloso 2000 no describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 20 sujetos de 51 en el grupo tratamiento y 17 de 52 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 15 sujetos en el grupo tratamiento y 4 en el grupo placebo.

Peloso 2004 describe el proceso de aleatorización (generación de bloques de 8 sujetos aleatorios por ordenador), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 81 sujetos de 167 en el grupo tratamiento y 110 de 171 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 47 sujetos en el grupo tratamiento y 13 en el grupo placebo. Por intervención ineficaz abandonaron 30 en el grupo tratamiento y 82 en el grupo placebo.

Raber 1999 no describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 10 sujetos de 122 en el grupo tramadol inmediato y 12 de 125 en el grupo tramadol retard. No detallan los motivos de los abandonos.

Schnitzer 1999 describe el proceso de aleatorización (aleatorización y estratificación basada en el VAS de los sujetos), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. No se describe el número de sujetos perdidos ni la causa de las pérdidas.

Schnitzer 2000 describe el proceso de aleatorización (generación de números aleatorios por ordenador), tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. Perdieron 126 sujetos de 380 en la fase abierta (78 por efectos adversos y 23 por intervención ineficaz). En la fase de doble ciego perdieron 36 sujetos de 127 en el grupo tratamiento y 72 de 127 en el grupo placebo. Por efectos adversos se perdieron 5 sujetos en el grupo tratamiento y 6 en el grupo placebo. Por intervención ineficaz abandonaron 25 en el grupo tratamiento y 61 en el grupo placebo.

Sorge 1997 no describe el proceso de aleatorización, tanto los investigadores como los sujetos estaban cegados. No se detallan las pérdidas ni las razones de las mismas.

Resultados por comparaciones

Tramadol versus placebo

Siete ensayos estudiaron la eficacia del tramadol versus placebo en el dolor musculoesquelético. Cuatro utilizaron puntuaciones numéricas para analizar el control del dolor, que permitió el metaanálisis (Figura 1). En dos ensayos (Malonne 2004, Schnitzer 2000) alcanzaron más del 50% de control de dolor. Para medir la intensidad media del dolor usaron puntuaciones numéricas. En cuatro de los ensayos (Malonne 2004, Schnitzer 2000, Peloso PM 2004 y Fleischmann 2001) hay una disminución mayor del VAS en el grupo tratado con tramadol que en el grupo placebo, pero ninguno aporta los datos para poder analizarlo. En los ensayos de Bennett 2003 y Schnitzer 1999 no se alcanza el 50% de reducción de intensidad del dolor pero la reducción es significativamente mayor que con placebo (Figura 1). En el estudio de Emkey 2004 un 59,9% de los sujetos con tramadol tuvo una reducción de al menos un 30% frente a placebo. No se llegó a alcanzar una proporción mayor del 50% de control de dolor.

Todos los estudios también midieron la tolerabilidad al tramadol.

Codeína versus ketorolaco

En el ensayo de Innes 1998, se analizó el control de dolor utilizando una escala de puntuación numérica. Una proporción superior al 50% en ambos grupos tuvo un control bueno o muy bueno del dolor. No se detectaron diferencias significativas entre ambos fármacos (Alivio del dolor RR: 0,93 [IC 95%: 0,46 - 1,90]).

Tramadol retard versus tramadol de liberación inmediata

En el ensayo de Raber 1999 se midió la diferencia de medias de dolor. No se observó una diferencia significativa entre ambos tratamientos (Diferencias medias ponderadas en VAS de dolor: 0,40 [IC 95%: -4,59 - 5,39]).

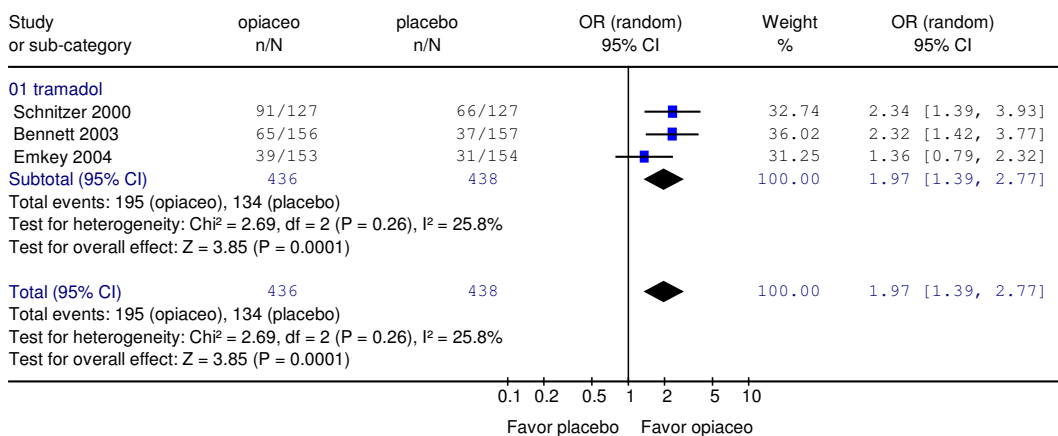
En Sorge 1997 se midió el control del dolor, consiguiendo en ambos grupos más del 50% de control del dolor. Un 88,1% para el tramadol retard y un 86% para el tramadol de liberación inmediata. No hay diferencias estadísticamente significativas (Alivio completo del dolor RR: 1,15 [IC 95%: 0,66 - 1,98]).

Figura1. Metaanálisis de tramadol frente a placebo. En la primera gráfica la variable de medida es reducción del dolor si/no y en la segunda el alivio completo del dolor.

Review: EFICACIA DE OPIACEOS MENORES EN DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Comparison:01 Opiaceos menores vs placebo

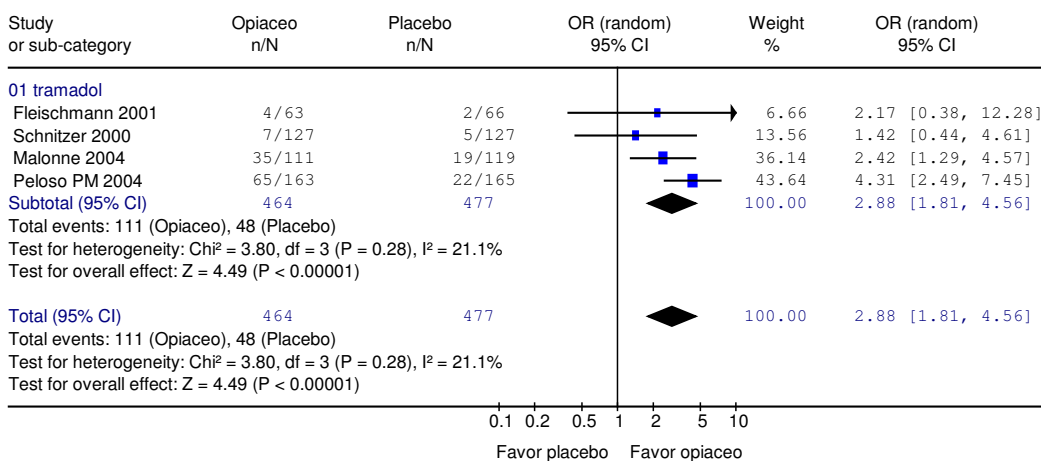
Outcome: 01 Reduccion dolor s/n



Review: EFICACIA DE OPIACEOS MENORES EN DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO

Comparison:01 Opiaceos menores vs placebo

Outcome: 03 Alivio completo dolor



DISCUSIÓN

Se encontraron siete estudios que compararon el tramadol con placebo. En tres de ellos la medida fue la intensidad de la reducción del dolor. No hubo pruebas de heterogeneidad entre estos estudios. Los tres valoraron la reducción del dolor con la misma escala. Los otros cuatro ensayos midieron el control del dolor. Tampoco hubo pruebas de heterogeneidad entre estos estudios. La valoración del control del dolor por parte de los cuatro estudios se hizo con la misma escala.

En dos ensayos (Peloso PM 2004 y Malonne 2004) se permitió el uso de medicación de rescate con paracetamol, aunque no se especifican las dosis medias recibidas. Si

nos indican que se consumió más paracetamol en el grupo placebo que en el control, lo que podría ocultar un efecto beneficioso para el tramadol.

Todos los ensayos salvo Malonne 2004 (14 días) midieron el dolor de manera basal y a los 91 días. Aquellos ensayos que informaron resultados en más de un periodo, mostraron poca diferencia en cuanto a la intensidad del alivio del dolor de cuatro semanas en adelante.

La revisión ha mostrado un efecto beneficioso definitivo del tramadol sobre el placebo para el tratamiento del dolor musculoesquelético.

Conclusiones del revisor

Implicaciones para la práctica: El tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor musculoesquelético agudo y crónico.

Implicaciones para la investigación: Se necesitan más investigaciones para comparar los opioides débiles entre si, con AINEs y con placebo.

REFERENCIAS

Adler L, McDonald C, O'Brien C, Wilson M. A comparison of once-daily tramadol with normal release tramadol in the treatment of pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2002;29(10):2196-9.

Anonymous. Tramadol - Biovail Corporation. *Drugs in R & D*. 2004;5(3):182-183.

Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(1):59-71.

Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114(7):537-45.

Bianchi M, Broggin M, Balzarini P et al. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *Int Immunopharmacol* 2003;3(13-14):1901-8.

Bouchier-Hayes T. Chlormezanone in low back pain and wry neck--an "analgesic sparing" effect. *Br J Clin Pract* 1984;38(7-8):259-62.

Brown FL Jr, Bodison S, Dixon J, Davis W, Nowoslawski J. Comparison of diflunisal and acetaminophen with codeine in the treatment of initial or recurrent acute low back strain. *Clin Ther* 1986;9 Suppl C:52-8.

Carr DB, Goudas LC, Dionne RA. Tramadol/Paracetamol: A viewpoint.. *Drugs*. 2003;63(11):1087-1088.

- Cramer GW, Galer BS, Mendelson MA, Thompson GD. A drug use evaluation of selected opioid and nonopioid analgesics in the nursing facility setting. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(4):398-404.
- Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(1):150-6.
- Evans DP, Burke MS, Newcombe RG. Medicines of choice in low back pain. *Curr Med Res Opin* 1980;6(8):540-7.
- Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. Vol. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001;62(2):113-128.
- Friedman AP, Boyles WF, Elkind AH et al. Fiorinal with codeine in the treatment of tension headache--the contribution of components to the combination drug. *Clin Ther* 1988;10(3):303-15.
- Gilbert MM, Sanzari NP, Losada M, Caruso FS. Double-blind oral analgesic study of butorphanol in musculoskeletal pain: a comparison with codeine and placebo. *J Int Med Res* 1978;6(1):14-23.
- Huskisson EC. Simple analgesics for arthritis. *Br Med J* 1974;4(5938):196-200.
- Innes GD, Croskerry P, Worthington J, Beveridge R, Jones D. Ketorolac versus acetaminophen-codeine in the emergency department treatment of acute low back pain. *J Emerg Med* 1998;16(4):549-56.
- Itoh T. Control of non-malignant chronic pain conditions in Japan and the possible future role of tramadol. *European Journal of Pain: Ejp*. 2001;5(SUPPL. A):87-89.
- Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis: A short term double-blind study. *Drug Investigation*. 1994;8(4):211-218.
- Kepplinger B, Schmid H, Rettensteiner G et al. Comparison between intramuscular and CT-controlled periradicularly applied Tramadol.. *Neuropsychiatrie*. 1995;9(4):196-200.
- Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A, Skov O et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain* 1990;43(3):309-18.
- Krizanits-Weine F, Frank M, Sturm M. Pain therapy with slow release dihydrocodeine.. *Zeitschrift Fur Allgemeinmedizin*. 1998;74(24):1201-1206.

- Lee S, Han T. Clinical efficacy and safety of slow-release tramadol for chronic osteoarthritis in an outpatient pain clinic.. *European Journal of Pain: Ejp* 2001;5(SUPPL. A):131.
- Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2004;26(11):1774-82.
- Muncie HL Jr, King DE, DeForge B. Treatment of mild to moderate pain of acute soft tissue injury: diflunisal vs acetaminophen with codeine. *J Fam Pract* 1986;23(2):125-7.
- Murphy JE, Donald JF, Layes Molla A. Analgesic efficacy and acceptability of fenoprofen combined with paracetamol and compared with dihydrocodeine tartrate in general practice. *J Int Med Res* 1978;6(5):375-80.
- Oro L. A comparison between meptazinol and dextropropoxyphene plus paracetamol in elderly patients with musculoskeletal pains. *Curr Med Res Opin* 1984;9(4):240-5.
- Pagliara L, Tornago S, Metastasio J et al. Tramadol compared with diclofenac in traumatic musculoskeletal pain. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 1997;58(8):473-480.
- Pavelkova A, Pavelka K. Tramadol in the treatment of osteoarthritis.. *Ceska Revmatologie*. 2001;9(1):21-25.
- Peloso PM, Bellamy N, Bensen W et al. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 2000;27(3):764-71.
- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454-63.
- Raber M, Hofmann S, Junge K, Momberger H, Kuhn D. Analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release capsules in patients with moderate to severe chronic low back pain.. *Clinical Drug Investigation* 1999;17(6):415-423.
- Riskin WG, Gillings DB, Scarlett JA. Amiprilose hydrochloride for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1989;111(6):455-65.
- Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):88-93.
- Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen.. *European Journal of Anaesthesiology - Supplement*. 2003;20(28):13-17.

- Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain.. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(3):772-778.
- Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1999;42(7):1370-7.
- Simmons RL, Owen S, Abbott CJ, Bouchier-Hayes TA, Hunt HA. Naproxen sodium and paracetamol/dextropropoxyphene in sports injuries - a multicentre comparative study. *Br J Sports Med* 1982;16(2):91-5.
- Sorge J, Stadler Th. Comparison of the analgesic efficacy and tolerability of tramadol 100 mg sustained-release tablets and tramadol 50 mg capsules for the treatment of chronic low back pain. *Clinical Drug Investigation*. 1997;14(3):157-164.
- Vlak T. [Tramadol (Tramal) in the treatment of rheumatic diseases-- comparative study]. *Reumatizam* 1996;43(2):1-10.
- Waikakul S, Waikakul W, Penkitti P, Pausawasdi S. Comparison of analgesics for pain after brachial plexus injury: Tramadol vs paracetamol with codeine.. *The Pain Clinic*. 1998;11(2):119-124.
- Wang RI. Analgesic effectiveness of new propoxyphene preparations. *J New Drugs* 1965;5(3):171-6.
- Whitney E, Schnitzer TJ. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000; 27(12):2938.
- Williams HJ. Tramadol hydrochloride: Something new in oral analgesic therapy. *Curr Therap Res Clin Exp* 1997;58(4):215-226.
- Wolfe F. Is tramadol 'effective' in fibromyalgia? Implications for study design and clinical effectiveness. *J Clin Rheumatol* 2000; 6(5):237-238.

Tabla 3. Características de los estudios incluidos

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Adler 2002	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	279 pacientes con artrosis primaria (edad media 62.5; mujeres 57%).	Tramadol de liberación retardada 150mg-400mg (n = 188). Tramadol de liberación inmediata 150mg-400mg (n = 91).	Intensidad media del dolor (medida con EVA 0-100) medida basal y en la 4ª semana.	No se especifica por grupos las dosis recibidas, ni la cantidad de medicación de rescate (paracetamol) requerida. No hay diferencias significativas en eficacia entre grupos. Ambos tratamientos son eficaces.
Babul 2004	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	246 pacientes con artrosis de rodilla (edad media 61; mujeres 61%).	Tramadol de liberación retardada 100mg-400mg (n = 124) / Placebo (n = 122).	Basal y semanas 1, 2, 4, 8 y 12. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medida basal y en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12.	No se especifican dosis finales de tramadol ni medicación de rescate requerida en cada grupo. Beneficio significativo para tramadol.
Bennett 2003	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	N total al comienzo del estudio 443, n aleatorizados = 315 (edad media 50; mujeres 94%) con fibromialgia.	Tramadol / Paracetamol 37,5mg/325mg-300mg-2.600mg (n = 158) / Placebo (n = 157).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y días 1, 14, 28, 56 y 91. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y días 1, 14, 28, 56 y 91.	Beneficio significativo del tramadol/paracetamol.
Emkey 2004	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.	307 pacientes con artrosis de rodilla o cadera que toman celecoxib o rofecoxib (edad media 61; mujeres 68.3%).	Tramadol/Paracetamol 37.5mg/325mg-300mg-2600mg (n = 153) / Placebo (n = 154).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y día 91. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y día 91.	Beneficio significativo del tramadol/paracetamol en asociación con AINEs tipo COX-2.
Fleischmann 2001	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	129 pacientes con artrosis de rodilla (edad 62.5; mujeres 62%).	Tramadol 50mg-400mg (n = 63) / Placebo (n = 66).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y días 14, 28, 56 y 91. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y días 14, 28, 56 y 91.	Beneficio significativo del tramadol.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Innes 1998	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.	123 pacientes con dolor de espalda moderado o grave de menos de 72 horas de evolución (edad 34; mujeres 21%).	Ketorolaco 10mg-40mg (n = 63). Codeína / paracetamol 60mg/600mg-360mg/3600mg (n = 60).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y a los 30 min, 60 min, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas y días 1, 2, 3 y 4. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y a los 30 min, 60 min, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas y días 1, 2, 3 y 4.	No hay diferencias significativas en la eficacia entre grupos.
Malonne 2004	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	N total al comienzo del estudio = 250, n aleatorizados = 231 (edad 66; mujeres 72%) con artrosis de cadera o rodilla.	Tramadol liberación retardada 200mg (n = 111) / Placebo (n = 119)	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y los días 7 y 14. Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y los días 7 y 14.	Beneficio significativo del tramadol.
Peloso 2000	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	103 pacientes con artrosis de rodilla o cadera (edad 61; mujeres 62%).	Codeína liberación retardada 100mg-400mg (n = 51) / Placebo (n = 52)	Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-500) medido basal y la semana 4.	Beneficio significativo de la codeína.
Peloso PM 2004	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego.	338 pacientes con dolor lumbar crónico en tratamiento previo más de 3 meses (edad 57; mujeres 62%).	Tramadol/Paracetamol 37,5mg/325mg-150mg-1300mg (n = 167) / Placebo (n = 169).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y el día 91.	Beneficio significativo del tramadol.
Raber 1999	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	247 pacientes con dolor lumbar crónico moderado a grave.	Tramadol de liberación retardada 200mg (n = 125). Tramadol de liberación inmediata 200mg (n = 122).	Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 y 9.	No se aportan datos estadísticos de la población. No hay diferencias significativas en eficacia entre grupos. Ambos tratamientos son eficaces.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Mediciones	Comentarios
Schnitzer 2000	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Primera fase de 5 semanas abierto. Segunda fase de 8 semanas doble ciego.	N total al comienzo del estudio = 381, n aleatorizados = 240 (edad 61; mujeres 61%) con artrosis de rodilla en tratamiento con naproxeno.	Responden a naproxeno: Tramadol 200mg (n = 36) / Placebo (n = 54). No responden a naproxeno: Tramadol 200mg (n = 78) / Placebo (n = 68).	Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y las semanas 5 y 13. Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y las semanas 5 y 13.	Beneficio significativo del tramadol, permitiendo reducir la dosis de naproxeno usada.
Schnitzer TJ 1999	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego. Primera fase de lavado. Segunda fase de 3 semanas abierto. Tercera fase de 4 semanas doble ciego, aleatorizada.	N total al comienzo del estudio = 380, n aleatorizados = 254 (edad 47; mujeres 50%) con dolor lumbar crónico.	Tramadol segunda fase 50mg-200mg, incremento hasta 200mg-400mg (n = 380). Tramadol tercera fase 200mg-400mg (n = 127) / Placebo (n = 127).	Intensidad media del dolor (medida con VAS 0-100) medido basal y el día 21. Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y el día 21.	Beneficio significativo del tramadol.
Sorge 1997	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, diseño en paralelo.	205 pacientes con dolor lumbar crónico que persiste pese a tratamiento farmacológico (edad 49; mujeres 55%).	Tramadol de liberación retardada 200mg-400mg (n = 103). Tramadol de liberación inmediata 200mg-400mg (n = 102).	Control del dolor (bueno-muy bueno frente al resto) medido basal y el día 21.	No hay diferencias significativas en eficacia entre grupos. Ambos tratamientos son eficaces.