

REVISIÓN SISTEMÁTICA:
**SEGURIDAD DE LOS OPIOIDES EN EL DOLOR MUSCULOES-
QUELÉTICO**

Revisores:

Francisco FM, Santos G

Revisor de contacto:

Félix M. Francisco Hernández
F.E.A. Reumatología
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas
E-mail: ffrancisco@comlp.es

Fecha: 22/07/2005

Fuentes de Financiación: Fundación Española de Reumatología, España

Synopsis

Pruebas de los ensayos controlados aleatorios y estudios de cohortes mostraron que los opioides menores y mayores son seguros en el tratamiento del dolor de las enfermedades musculoesqueléticas (EME). Los opioides mejor estudiados fueron la codeína, la morfina, el fentanilo y la oxycodona. Las EME estudiadas de forma individualizada fueron las lumbalgias de distinta etiología y la artrosis. Para el tratamiento del dolor se utiliza con frecuencia una combinación de fármacos, como los analgésicos no opioides y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero su uso está limitado por los efectos secundarios y la dosis techo. Con los opioides pueden ocurrir efectos secundarios pero éstos son reversibles y no son potencialmente mortales. Se necesitan más investigaciones que analicen la seguridad de los distintos opioides y los comparen entre sí en diferentes EME.

RESUMEN

Introducción. El dolor es el síntoma más frecuente de los pacientes con enfermedades reumáticas (más del 95%) y su tratamiento uno de los objetivos fundamentales. Las principales causas de dolor por las que los pacientes acuden a consultas de reumatología son las patologías de partes blandas, el dolor raquídeo, la artrosis, la artritis y la osteoporosis. Más del 50% de los pacientes reciben AINEs y/o analgésicos sin lograr controlar su dolor en más del 50% de los pacientes, a pesar de una toxicidad gastrointestinal, hepática y renal potencialmente importante en la población anciana. A pesar de ello, no llega al 6% los pacientes tratados con opioides menores o mayores. Los principales problemas para utilizar los opioides son la toxicidad, la tolerancia, la dependencia, la adicción o el abuso. Se dispone de pocos datos sobre la seguridad de su utilización en las EME.

Objetivos. El objetivo de esta revisión fue evaluar de forma sistemática los acontecimientos adversos (AA) de los opioides menores y mayores disponibles en España en el tratamiento del dolor musculoesquelético para comprobar su seguridad.

Estrategia de búsqueda. Dos revisores realizaron una búsqueda bibliográfica y posterior análisis mediante MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library y en los dos últimos congresos del ACR de aquellos metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o estudios de cohortes que se refirieran a los AA del tratamiento de distintas enfermedades musculoesqueléticas (artrosis, lumbalgia, fibromialgia, síndromes miofasciales, patologías de partes blandas, fracturas osteoporóticas, artritis, estenosis de canal lumbar) con los opioides menores (codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol por vía oral) y mayores (morfina y oxycodona oral y fentanilo y buprenorfina transdérmica).

Criterios de inclusión. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohortes con suficientes pacientes para obtener conclusiones. También se incluyeron estudios observacionales bien designados para valorar la frecuencia de AA que incluyeran un amplio número de pacientes y durante un periodo prolongado de tiempo. Los pacientes eran adultos ambulatorios de al me-

nos 18 años con dolor musculoesquelético agudo, crónico o recurrente subsidiarios de tratamiento con opioides dada la intensidad, refractariedad a analgésicos no opioides y AINEs o intolerancia o acontecimientos adversos con los mismo.

Recogida de datos y análisis. La búsqueda dio como resultado 373 referencias, pero sólo se analizaron 57 artículos después de excluir los no relacionados con el tema, las revisiones, las referencias en lenguas eslavas, orientales y alemán y de añadir los estudios de la búsqueda secundaria. Se incluyeron en el análisis 42 artículos que cumplían con los criterios de selección.

La calidad de los ensayos clínicos fue buena, aunque de duración heterogénea y la mayoría financiados por la industria farmacéutica.

Se valoraron 2 estudios de cohortes, que comparaban pacientes con distintas EME tratados con opioides, generalmente codeína, casi siempre asociada a paracetamol, y oxycodona; 2 ensayos clínicos que comparaban codeína con placebo en EME y en artrosis de rodilla y/o cadera, respectivamente, y 3 ensayos que comparaban el paracetamol-codeína con un control activo en lumbalgia aguda, artrosis o artritis reumatoide; 8 ensayos con tramadol y 5 con tramadol-paracetamol que comparaban con placebo en pacientes con artrosis, lumbalgia crónica y fibromialgia; 5 ensayos clínicos con que comparaban diferentes formulaciones de tramadol en pacientes con artrosis y lumbalgia crónica y otro que comparaba tramadol con control activo (diclofenaco) en pacientes con artrosis; un ensayo que comparaba morfina con placebo en artrosis de rodilla y/o cadera y 2 que la comparaban con un control activo en pacientes con cervicalgia, lumbalgia y síndrome miofascial; 2 estudios prospectivos con fentanilo en el tratamiento de distintas EME; 2 ensayos que comparaban oxycodona con placebo en pacientes con artrosis y uno que la comparaba oxycodona con un control activo en lumbalgia crónica; entre las comparaciones de opioides entre sí, encontramos un ensayo de dihidrocodeína con dextropropoxifeno-paracetamol en pacientes con artrosis de cadera, otro comparaba dihidrocodeína-paracetamol con pentazocina-paracetamol en pacientes con artrosis, dos que comparaban tramadol con dextropropoxifeno y tramadol con dihidrocodeína en pacientes con artrosis, otro que comparaba tramadol-paracetamol con paracetamol-codeína en pacientes con lumbalgia crónica, otro que comparaba fentanilo con morfina en diversas EME, 2 ensayos que comparaban oxycodona de liberación controlada con oxycodona de liberación inmediata en pacientes con lumbalgia crónica y, por último, otro ensayo que comparaba oxycodona-paracetamol con hidrocodona-ibuprofeno en pacientes con lumbalgia aguda.

Resultados principales. El número de pacientes en los diferentes estudios fue variable. En el conjunto de estudios se incluyeron 9374 pacientes con una edad media entre los 50 y 66 años, con predominio de mujeres. Abandonos: 2450 (28,8%) de 8500 pacientes abandonaron los estudios (entre un 3% y un 68%). Los pacientes tratados con opioides era más probable que abandonaran el tratamiento por AA en comparación con los tratados con placebo, oscilando entre un 11% y un 80%, mientras que en el grupo placebo fue por ineficacia. Acontecimientos adversos: (a) Acontecimientos adversos leves a moderados: Los tipos de AA fueron similares entre la codeína, para-

cetamol-codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, tramadol, tramadol-codeína, morfina, oxicodona y fentanilo: náuseas y vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia y prurito, que son generalmente leves, transitorios y fácilmente manejables. La prevalencia de cada tipo variaba entre los distintos opioides e incluso en el mismo opioide en distintos estudios. La incidencia de AA disminuía a lo largo del tiempo, excepto la incidencia de estreñimiento que no se modificaba, aunque en algún estudio parecía que la profilaxis podía disminuirlo. En pacientes tratados con tramadol y fentanilo, el tipo y la incidencia de efectos adversos fue similar en mayores (≥ 65 años) y en jóvenes (< 65 años). Las mujeres tratadas con oxicodona presentaron más náuseas (52% vs 31%) y prurito (42% vs 12%) y menos cefalea (10% vs 27%) que los hombres. (b) Mortal, amenaza para la vida o que requiera ingreso hospitalario o prolongación de la hospitalización: Sólo se encontró un caso de muerte atribuida al fentanilo ($<1\%$). Tanto opioides mayores como menores producían AA serios (0,7% al 7%): náuseas, vómitos, estreñimiento, deshidratación, diarrea, hiponatremia y somnolencia. La depresión respiratoria, la insuficiencia adrenal, la dependencia física, la tolerancia y la adicción aparecían en $<1\%$ de los casos y el síndrome de retirada de opioides en un 3%.

Conclusiones de los revisores. La codeína, el paracetamol-codeína, el tramadol, la morfina y la oxicodona por vía oral y el fentanilo transdérmica se han mostrado seguros en el tratamiento de EME, sobre todo, artrosis y lumbalgia, con un perfil de AA similar, predominando las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, los mareos y el prurito, que mejoran a lo largo del tiempo, excepto el estreñimiento. La depresión respiratoria, la insuficiencia adrenal, la dependencia física, la tolerancia y la adicción aparecían en menos del 1% de los casos y el síndrome de retirada de opioides en el 3%. Se necesitan más estudios que valoren la seguridad de los opioides en las EME.

INTRODUCCIÓN

El dolor es el síntoma más frecuente de los pacientes con enfermedades reumáticas, sean inflamatorias o no inflamatorias. La reducción del dolor es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento y con frecuencia es una medida de desenlace de los estudios que investigan la eficacia de los fármacos. El reumatólogo aborda el control del dolor de las enfermedades inflamatorias mediante fármacos que reducen los mediadores de la inflamación y de la destrucción tisular, como las terapias biológicas, los fármacos modificadores de enfermedad, los corticoides y los AINEs. En las enfermedades no inflamatorias no hay fármacos modificadores de enfermedad y el primer tratamiento para controlar el dolor y mejorar la función son los analgésicos no opioides y los AINEs. Las principales causas de dolor por las que los pacientes acudían a consultas de reumatología eran las patologías de partes blandas, el dolor raquídeo, la artrosis, la artritis y la osteoporosis (Collado 1996; Collado 2002). El estudio epidemiológico EPISER realizado en España en el año 2000 estima la prevalencia de las enfermedades reumáticas más frecuentes, objetivando que en mayores de 20 años el 14,8% de los pacientes tenían lumbalgia, el 10,2% gonartrosis, el 6,2% artrosis de manos, el 3,4% osteoporosis y el 2,4% fibromialgia. Además, el 20,6% de los pacientes habían consumido AINEs y el 18,2% analgésicos, con una frecuencia de acontecimientos adversos (AA) gastrointestinales entre los consumidores de AINEs del 23,7% de los casos, siendo causa de consultas médicas en un 7,2% (Ballina 2002). La toxicidad gastrointestinal, hepática y renal es particularmente importante en la población anciana.

El estudio EPIDOR, cuyo objetivo principal fue estimar la prevalencia de dolor en la población española de cualquier edad atendida en consultas generales de reumatología en el año 2002, encontró que la prevalencia del dolor en las primeras visitas, constituidas por el 31,9% de la muestra, era del 98,6% y en las revisiones del 95,1%. Estas cifras de prevalencia del dolor indican que cuando menos el tratamiento instaurado para el control del dolor es insuficiente. El 57,6% de los pacientes habían sido tratados con AINEs con un alivio del dolor bueno a excelente en el 54,7% y una tolerabilidad buena a excelente en el 81,8%. El 29,9% recibieron paracetamol y el 6,4% metamizol con un alivio del dolor bueno a excelente en el 46,8% y 41,7% , respectivamente, y una tolerabilidad buena a excelente en el 87,3% y 79,5%, respectivamente. Los pacientes recibieron AINEs o paracetamol durante una media de 21 semanas. El 5,6% de los pacientes fueron tratados con opioides durante media de 5 semanas con una mejoría buena a excelente en el 49,1% y una tolerabilidad buena a excelente en el 67,3%. Es decir, más 96% de los pacientes tenían dolor en la última semana, con una intensidad media de 56 mm en la escala EVA, sin embargo, sólo el 5,6% de ellos recibían opioides para el controlar su dolor a pesar de que casi la mitad de los pacientes dicen que el alivio obtenido es regular o malo. La tolerabilidad de estos medicamentos es elevada a juzgar por el 84% que dice tener una tolerabilidad buena a excelente.

En un estudio reciente de artritis reumatoide en Europa, dos tercios de los pacientes consideraban que no estaba adecuadamente controlado su dolor (Hill 2004).

Los opioides son unos fármacos derivados de la morfina que actúan sobre receptores centrales y periféricos. Son los medicamentos analgésicos disponibles más potentes para tratar la mayoría de los tipos de dolor severo.

Los principales problemas para utilizar los opioides son la toxicidad, la tolerancia, la dependencia, la adicción o el abuso. La experiencia del tratamiento del dolor en los pacientes con cáncer rara vez demuestra respuestas eufóricas con los opioides, y la tolerancia analgésica y la dependencia física rara vez constituyen un problema clínicamente importante. Además, la toxicidad neurológica (somnolencia o mareo), en ausencia de otra patología concomitante, no suele persistir. Quizás lo más importante, la adicción aparece en contadas ocasiones en los pacientes con cáncer en ausencia de historia previa de abuso de sustancias. A pesar del amplio uso de los opioides, hay pocos datos disponibles sobre la seguridad de su utilización en las EME.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar de forma sistemática los acontecimientos adversos de los opioides menores y mayores disponibles en España en el tratamiento del dolor musculoesquelético para comprobar su seguridad.

MÉTODOS

Criterios para considerar los estudios de esta revisión

Tipos de estudios: Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de cohortes con suficientes pacientes para obtener conclusiones. También se incluyeron estudios observacionales bien designados para valorar la frecuencia de AA que incluyeran un amplio número de pacientes y durante un periodo prolongado de tiempo.

Tipos de participantes: Se incluyeron pacientes adultos ambulatorios de al menos 18 años con dolor musculoesquelético agudo, crónico o recurrente subsidiarios de tratamiento con opioides dada la intensidad, refractariedad a analgésicos no opioides y AINEs o intolerancia o acontecimientos adversos con los mismos. Las EME fueron la artrosis y artritis en sus distintas variantes, fracturas osteoporóticas, lumbalgia, estenosis de canal vertebral, fibromialgia, patología de partes blandas y síndromes miofasciales. Se excluyeron los pacientes con dolor de origen neoplásico, traumático, ginecológico, dental o postquirúrgico, mujeres embarazadas o con posibilidad de estarlo o con lactancia, hipersensibilidad conocida a alguno de los fármacos en estudio y pacientes con insuficiencia renal, cardíaca, hepática, respiratorias o cutáneas severas. No se excluyeron los pacientes con historia de abuso de sustancias, si bien en la mayoría de los estudios se excluían sistemáticamente.

Tipos de intervenciones: Se investigaron opioides mayores y menores independientemente de la duración del tratamiento y de la dosis. Los opioides menores analizados fueron la codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno y tramadol por vía oral, algunos

de ellos combinados con paracetamol, como el paracetamol-codeína o tramadol-codeína. Los opioides mayores analizados fueron la morfina en sus diferentes tipos y oxycodona, administrados ambos por vía oral, y el fentanilo y la buprenorfina, administrados por vía transdérmica.

Se recogieron las comparaciones con placebo o con control activo (otro opioide, analgésicos, AINEs o fármacos no involucrados en el control del dolor) y la medicación coadyuvante o de rescate, se permitiera o no.

Se excluyeron los ensayos clínicos con opioides por vía parenteral, intraarticular o espinal.

Tipos de medidas de desenlace: Los datos analizados fueron el número y la frecuencia de acontecimientos adversos y el número y causa de los abandonos de los tratamientos, los tipos de acontecimientos adversos y, cuando era posible, la intensidad. Se revisaron específicamente aquellos AA que se observaban con mayor frecuencia o que suponen una problema importante en la práctica clínica: abuso, adicción, náuseas, vómitos, estreñimiento, mareos, somnolencia, confusión, prurito, depresión respiratoria, convulsiones, tolerancia y dependencia. Se cuantificó la dosis media del fármaco a lo largo del estudio o en distintos momentos del mismo y la cantidad o media de medicación coadyuvante o de rescate.

Estrategia de búsqueda

Se identificaron ensayos clínicos, estudios de cohortes o estudios prospectivos abiertos publicados (castellano, inglés, italiano o francés) mediante búsquedas electrónicas: en MEDLINE (1949 - Junio 2005), EMBASE (1990 - Junio 2005) y Cochrane Library (Junio 2005).

A.- MEDLINE (1949 - Junio 2005) utilizando los términos de búsqueda de dos formas:

A1.- Búsqueda natural libre en MEDLINE:

((rheumatology OR musculoskeletal pain OR arthritis OR back pain OR low back pain OR fibromyalgia OR fibrositis OR osteoarthritis OR myofascial OR spinal stenosis OR osteoporosis OR soft tissue OR widespread chronic pain) NOT (toothache OR postoperative OR postsurgery OR gynecologic OR labor OR labour OR cancer OR neoplasm)) AND ((tramadol OR propoxyphene OR dextropropoxyphene OR codeine OR dihydrocodeine OR morphine OR fentanyl OR buprenorphine OR oxycodone) NOT (alfentanil OR sulfentanil OR epidural OR intravenous)) AND (adverse effects OR opiate addiction OR drug dependence OR tolerance OR death OR drug toxicity OR respiratory depression OR urine retention OR constipation OR vomiting OR nausea) AND (cohort study OR clinical trial). LIMITADO a HUMANOS.

Resultado 84 artículos

A2.- Búsqueda documental en MEDLINE:

("Rheumatology"[MeSH] OR ("Musculoskeletal Abnormalities"[MeSH] OR "Musculoskeletal Diseases"[MeSH]) OR ("Arthritis"[MeSH] OR "Arthritis, Reactive"[MeSH] OR "Arthritis, Infectious"[MeSH] OR "Arthritis, Juvenile Rheumatoid"[MeSH] OR "Arthritis, Psoriatic"[MeSH] OR "Arthritis, Gouty"[MeSH] OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH] OR "Spondylarthritis"[MeSH] OR

"Osteoarthritis"[MeSH] OR ("Back Pain"[MeSH] OR "Low Back Pain"[MeSH]) OR ("Fibromyalgia"[MeSH] OR "Fatigue Syndrome, Chronic"[MeSH]) OR "Myofascial Pain Syndromes"[MeSH] OR "Spinal Stenosis"[MeSH] OR ("Osteoporosis"[MeSH] OR "Osteoporosis, Postmenopausal"[MeSH]) OR ("Soft Tissue Injuries"[MeSH] OR "Neck Injuries"[MeSH])) NOT ("Toothache"[MeSH] OR ("Postoperative Period"[MeSH] OR "Pain, Postoperative"[MeSH]) OR "Genital Diseases, Female"[MeSH] OR ("Labor, Obstetric"[MeSH] OR "Labor Pain"[MeSH]) OR ("Neoplasms"[MeSH] OR "Neoplasms, Second Primary"[MeSH] OR "Brain Stem Neoplasms"[MeSH] OR "Spinal Cord Neoplasms"[MeSH])) AND (("Tramadol"[MeSH] OR "Propoxyphene"[MeSH] OR "Codeine"[MeSH] OR "dihydrocodeine"[Substance Name] OR "Morphine"[MeSH] OR "Fentanyl"[MeSH] OR "Buprenorphine"[MeSH] OR "Oxycodone"[MeSH]) NOT ("Alfentanil"[MeSH] OR "Sufentanil"[MeSH] OR ("Injections, Epidural"[MeSH] OR "Analgesia, Epidural"[MeSH] OR "Anesthesia, Epidural"[MeSH] OR "Anesthesia, Caudal"[MeSH] OR "Injections, Spinal"[MeSH])) AND ("adverse effects"[Subheading] OR "Opioid-Related Disorders"[MeSH] OR ("Substance-Related Disorders"[MeSH] OR "Behavior, Addictive"[MeSH] OR "Social Problems"[MeSH]) OR "Drug Tolerance"[MeSH] OR "Death"[MeSH] OR "Drug Toxicity"[MeSH] OR ("Respiratory Insufficiency"[MeSH] OR "Respiration Disorders"[MeSH]) OR "Urinary Retention"[MeSH] OR "Nausea"[MeSH] OR "Vomiting"[MeSH]) AND ("Cohort Studies"[MeSH] OR ("Clinical Trial"[Publication Type] OR "Clinical Trials"[MeSH] OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[MeSH])).

Resultado 67 artículos.

Después de eliminar los duplicados en MEDLINE quedaron 84 artículos.

B.- EMBASE (1990 - Junio 2005) utilizando los términos de búsqueda:

1. rheumatology.mp. or exp RHEUMATOLOGY/
2. musculoskeletal.mp. or exp MUSCULOSKELETAL SYSTEM MALFORMATION/ or exp MUSCULOSKELETAL DISEASE/ or exp MUSCULOSKELETAL INJURY/ or exp MUSCULOSKELETAL SYSTEM INFLAMMATION/
3. exp CHRONIC ARTHRITIS/ or exp ARTHRITIS/ or ARTHRITIS.mp.
4. back pain.mp. or exp Backache/
5. low back pain.mp. or exp Low Back Pain/
6. fibromyalgia.mp. or exp FIBROMYALGIA/
7. osteoarthritis.mp. or exp OSTEOARTHRTIS/
8. spinal stenosis.mp. or exp Vertebral Canal Stenosis/
9. exp POSTTRAUMATIC OSTEOPOROSIS/ or exp JUVENILE OSTEOPOROSIS/ or exp PRIMARY OSTEOPOROSIS/ or exp SENILE OSTEOPOROSIS/ or exp INVOLUTIONAL OSTEOPOROSIS/ or exp SECONDARY OSTEOPOROSIS/ or exp IDIOPATHIC OSTEOPOROSIS/ or exp OSTEOPOROSIS/ or exp CORTICOSTEROID INDUCED OSTEOPOROSIS/ or osteoporosis.mp. or exp POSTMENOPAUSE OSTEOPOROSIS/
10. widespread chronic pain.mp.
11. soft tissue.mp. or exp Soft Tissue/
12. fibrositis.mp. or exp FIBROSITIS/
13. exp MYOFASCIAL PAIN/ or myofascial.mp.
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. toothache.mp. or exp Tooth Pain/
16. exp POSTOPERATIVE PERIOD/ or exp POSTOPERATIVE INFLAMMATION/ or exp POSTOPERATIVE PAIN/ or exp POSTOPERATIVE COMPLICATION/ or postoperative.mp.
17. postsurgery.mp.
18. gynecologic.mp. or exp GYNECOLOGIC DISEASE/ or exp GYNECOLOGIC SURGERY/ or exp GYNECOLOGIC CANCER/ or exp GYNECOLOGIC INFECTION/
19. labour.mp. or Labor/
20. labor.mp. or exp LABOR/ or exp LABOR PAIN/
21. cancer.mp. or exp CANCER/
22. 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
23. 14 not 22

24. tramadol.mp. or exp TRAMADOL/
25. propoxiphenone.mp. or exp Dextropropoxyphene/
26. codeine.mp. or exp CODEINE PHOSPHATE/ or exp CODEINE/ or exp CODEINE IODIDE/ or exp CODEINE SULFATE/
27. dihydrocodeine.mp. or exp DIHYDROCODEINE/
28. exp MORPHINE/ or exp MORPHINE SULFATE/ or morphine.mp.
29. exp FENTANYL/ or fentanyl.mp.
30. buprenorphine.mp. or exp BUPRENORPHINE/
31. oxycodone.mp. or exp OXYCODONE/
32. 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31
33. alfentanil.mp. or exp ALFENTANIL/
34. sulfentanil.mp. or exp Sulfentanil/
35. epidural.mp. or exp Epidural Drug Administration/
36. 33 or 34 or 35
37. 32 not 36
38. adverse effects.mp. or exp Adverse Drug Reaction/
39. opioid related disorders.mp. or exp Opiate Addiction/
40. physical dependence.mp. or exp Drug Dependence/
41. addiction.mp. or exp MORPHINE ADDICTION/ or exp ADDICTION/ or exp OPIATE ADDICTION/
42. exp MORPHINE TOLERANCE/ or exp DRUG TOLERANCE/ or tolerance.mp.
43. death.mp. or exp DEATH/
44. exp "DRUG TOXICITY AND INTOXICATION"/ or toxicity.mp. or exp TOXICITY/ or exp "TOXICITY AND INTOXICATION"/ or exp DRUG TOXICITY/
45. respiratory depression.mp. or exp Respiration Depression/
46. urinary retention.mp. or exp Urine Retention/
47. constipation.mp. or exp CONSTIPATION/
48. nausea.mp. or exp "NAUSEA AND VOMITING"/ or exp NAUSEA/
49. vomiting.mp. or exp VOMITING/
50. 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49
51. Clinical Trial/
52. cohort study.mp. or exp Cohort Analysis/
53. 51 or 52
54. 23 and 37 and 50 and 53
55. limit 54 to human

Se obtienen 289 artículos.

C.- Cochrane Library (Junio 2005) utilizando los términos de búsqueda: codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, propoxifeno, tramadol, fentanilo, morfina, buprenorfina y oxycodona.

No se obtiene ninguna revisión.

Búsqueda manual en los *abstracts* del Congreso del Colegio Americano de Reumatología 2003 y 2004. En el año 2003, no se encuentran *abstracts* que hagan referencia al tema y, en el 2004, se encuentran 3 que se descartan porque uno es una entrevista telefónica a los reumatólogos pediátricos solicitando información sobre el uso de opioides en artritis idiopática juvenil; otro es un caso de coma por sobredosis de morfina y el último es un estudio piloto, no ensayo clínico aleatorizado.

Se consigue un total de 373 artículos. Se eliminan los artículos no relacionados con el tema, en lenguas alemana, eslavas, japonés y chino, las revisiones y el dolor traumático. Mediante búsqueda secundaria se encontraron 9 artículos y al final se consiguen y revisan 57 referencias.

Métodos 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 pertinentes para determinar si se adecuaba a los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con un tercer revisor.

Los ensayos que cumplían con el criterio de inclusión se clasificaron de forma independiente según la calidad metodológica. Esto incluyó el ocultamiento de la asignación clasificado mediante el sistema de Jadad (puntuando de 0 a 5 según cumplieran con ser aleatorizado, doble ciego, describir el método de aleatorización y de cegamiento y si especifica los abandonos y las retiradas). Dos revisores realizaron de forma independiente la recogida de las variables de interés en una planilla de obtención de datos diseñada con ese propósito.

Se realizó una prueba estadística formal de heterogeneidad entre los ensayos mediante el programa informático Review Manager 4.2.7 (RevMan). Los resultados de los ensayos se combinaron mediante un modelo de efectos fijos para calcular los riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC). De existir heterogeneidad significativa entre los ensayos que eran clínicamente similares, se excluían del análisis aquellos que divergían respecto al resto y, si persistía la heterogeneidad, los riesgos relativos se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios. Se determinó el número de pacientes que era necesario tratar para que apareciera un acontecimiento adverso (NNH). Se usó la calidad de los ensayos incluidos para explorar cualquier heterogeneidad significativa entre ellos. Se intentó realizar un análisis de subgrupos. Debido a que se utilizaron diferentes opioides en el tratamiento del dolor de distintas enfermedades reumáticas esto fue posible, sin embargo, no se pudo realizar con los distintos opioides en cada una de ellas. A su vez se analizaron los AA con una frecuencia superior al 5% con los distintos opioides en comparación con placebo y, en algunos casos, con otro opioide. Se utilizó un nivel de significación del 5% para todas las pruebas estadísticas.

RESULTADOS

Resultados de la búsqueda y descripción de los artículos

La búsqueda dio como resultado 373 artículos. Se analizaron 57 referencias después de excluir los no relacionados con el tema, las revisiones, las lenguas eslavas, orientales y alemán y de añadir las referencias de la búsqueda secundaria como mencionamos anteriormente.

Se incluyeron en el análisis 42 artículos que se pueden ver la "Tabla de estudios incluidos". Se excluyeron 15 estudios reflejados en la "Tabla de Estudios Excluidos".

Tabla 1. Características de los estudios excluidos.

Estudio	Motivo de exclusión
Biasi 1998	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado. Se excluyó porque se trataba de tratamiento con TMD endovenoso en dosis única.
Bohme 2003	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Alemania). Excluido porque no se puede cuantificar la frecuencia de los acontecimientos adversos en cada uno de los grupos. Financiado por Laboratorios Grünenthal. Calidad 3
Cherasse 2004	Estudio observacional prospectivo (Francia). No es un estudio de cohorte ni ensayo clínico aleatorizado. 75 pacientes con dolor musculoesquelético de distinta etiología: 49 pacientes (65,3%) presentaron dolor radicular y los restantes pacientes se distribuyeron en fracturas osteoporóticas vertebrales (8) y una miscelánea e enfermedades reumáticas (12). No financiado.
Gammaitoni 2003	Estudio prospectivo abierto no aleatorizado, multicéntrico (4 centros; USA). Excluido por no ser un ensayo clínico aleatorizado ni cohorte. Pocos pacientes (N=33). Financiado por Endo Pharmaceuticals Inc. Calidad 1
Innes 1998	ECA, doble ciego, control activo, multicéntrico (6; Canadá). Excluido porque no se cuantifican los AA. Financiado por Hoffmann La Roche. Calidad 5
Lovell 2004	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo. Se excluye porque tratan patología musculoesquelética aguda y no se especifica su etiología. Duración 24 horas y pocos pacientes (26 y 25 en cada grupo).
Pavelka 2004	Longitudinal, abierto, internacional (50 centros de 11 países). Se excluye porque no es un ensayo clínico aleatorizado y es de corta duración. Financiado por Janssen-Cilag. Calidad 1
Quiding 1992	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado (Suecia). Sólo se recogen resultados referentes a eficacia y ninguno de seguridad.
Ringe 2002	No se trata de un ensayo clínico aleatorizado ni una cohorte (Alemania). Estudian pocos pacientes (de los 64 incluidos en el estudio lo completaron 49) durante 4 semanas.
Rosenthal 2004	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (30 centros). Se excluyó porque los investigadores publicaron los datos de un subgrupo de 113 pacientes \geq 65 años tratados con tramadol-paracetamol para la artrosis de rodilla o cadera en terapia con AINEs o COXIB, que ya formaba parte del estudio de Silverfield 2002.
Russell 2003	No es un ensayo clínico aleatorizado ni una cohorte. Estudio observacional prospectivo en dos fases: fase de 2 semanas de tratamiento con paracetamol/codeína, seguido de una fase de 6 semanas con codeína de liberación controlada (Canadá). Financiado por Purdue Pharma. Calidad 1
Schofferman 1999	Estudio longitudinal en 2 etapas: estadio I, ensayo con un opioide; estadio II, seguimiento a largo plazo. Se incluyen 33 pacientes. 5 se retiran por efectos secundarios, 7 son no respondedores y de los 21 restantes, respondedores, sólo 3 están tratados con morfina de liberación controlada y el resto están con metadona (8), levorfanol (6) y otros opioides (4).
Simpson 1997	Estudio abierto prospectivo, no ensayo clínico aleatorizado ni cohorte. Pacientes con cirugía previa de columna y, la mayoría (68%), dos o más cirugías (USA) Financiado por Lab. Janssen. Calidad 1
Torres 2001	Estudio abierto prospectivo (México). No ensayo clínico aleatorizado ni cohorte. Constata de pocos pacientes, 25 artritis reumatoides y 5 artrosis tratadas con fentanilo TTS durante 3 semanas. Calidad 0
Zlnay 2001	Estudio abierto, no ensayo clínico aleatorizado ni cohorte, de 20 pacientes con artritis reumatoide tratados con dihidrocodeína.

A. Estudios de cohortes (Mahowald 2005; Ytterberg 1998), pertenecientes al mismo grupo investigador de un Centro de Veteranos, con recogida de la información en dos épocas diferentes (230 pacientes de Abril a Diciembre de 1997 y 644 pacientes de Abril a Diciembre de 1995, respectivamente, con distintas EME tratados con opioides, generalmente codeína, casi siempre asociada a paracetamol, y oxicodona, consumi-

dos durante menos de 3 meses con aquellos que los habían consumido 3 o más meses y con pacientes que no habían sido tratados con opioides.

B. CODEÍNA

B1. Estudios que comparaban codeína con placebo, realizados en 46 pacientes con distintas EME con una fase doble ciego cruzada de 7 días de duración (Arkinstall 1995) y en 103 pacientes con artrosis de rodilla y/o cadera durante 4 semanas (Peloso 2000).

B2. Estudios que comparaban paracetamol-codeína con un control activo realizados en 47 pacientes con lumbalgia aguda tratados durante 15 días y comparado con diflunisal (Brown 1986), 158 pacientes con artrosis de cadera tratados durante 4 semanas y comparado con paracetamol (Kjaersgaard-Anders 1) y 60 pacientes con artritis reumatoide tratados durante 7 días para demostrar la reducción de la necesidad de diclofenaco (Glowinski 1999).

C. TRAMADOL

C1. Estudios que comparaban TMD de liberación inmediata (TMD IR) con placebo (6 ensayos clínicos): Uno realiza una intervención a lo largo de 91 días en 129 pacientes (Fleischmann 2001), dos estudian 465 pacientes (Ruoff 1999) y 63 pacientes (Roth 1998) durante 14 días, otro 381 pacientes durante 8 semanas (Schnitzer 1999), todos ello con artrosis de rodilla; además, se dispuso de un ensayo de 380 pacientes con lumbalgia crónica tratados durante 4 semanas (Schnitzer 2000) y de otro con 100 pacientes con fibromialgia tratados 6 semanas (Russell 2000).

C2. Estudios que comparaban TMD de liberación sostenida cada 24 horas (TMD OD) con placebo (2 ensayos clínicos): Estudio realizado en 246 pacientes tratados durante 12 semanas (Babul 2004) y 230 pacientes tratados durante 14 días (Malonne 2004) en artrosis de miembros inferiores.

C3. Estudios que comparaban tramadol-paracetamol (TMD-PC) con placebo (5 ensayos clínicos): Uno efectuado con 313 pacientes con fibromialgia intervenidos durante 91 días (Bennett 2003), dos ensayos con 307 pacientes tratados durante 91 días (Emkey 2004) y 308 pacientes tratado 10 días (Silverfield 2002) en artrosis de rodilla y/o cadera y dos investigaciones en 338 pacientes (Peloso 2004) y 318 pacientes (Ruoff 2003) con lumbalgia crónica tratados durante 91 días.

C4. Estudios que comparaban dos formulaciones de TMD entre si (5 ensayos clínico):

Dos estudios que comparaban TMD IR con TMD OD en 279 pacientes tratados durante 4 semanas (Adler 2002) y en 134 pacientes tratados durante 6 días (Bodalia 2003) ambos con artrosis.

Dos estudios comparaban TMD de liberación controlada cada 12 horas (TMD BD) con TMD IR en 247 pacientes tratados durante 9 días (Raber 1999) y en 205 pacientes tratados durante 3 semanas (Sorge 1997) con lumbalgia crónica.

Un ensayo clínico comparaba el TMD OD con TMD BD en 431 pacientes con artrosis de rodilla tratados durante 12 semanas (Mongin 2004).

C5. Estudios que comparaban TMD con un control activo: Un ensayo clínico con 60 pacientes con artrosis de rodilla y/o cadera tratados durante 8 semanas en comparación con diclofenaco (Pavelka 1998).

D. MORFINA

D1. Estudios que comparan morfina con placebo (Caldwell 2002): Ensayo clínico aleatorizado con 295 pacientes con artrosis de rodilla y/o cadera tratados en la fase de doble ciego durante 4 semanas con morfina de liberación extendida (cada 24 horas) por la mañana o por la noche, morfina de liberación controlada (cada 12 horas) o placebo.

D2. Estudios que comparan morfina con un control activo (Moulin 1996): En este ensayo se comparaba la morfina de administración cada 12 horas con benzotropina en 61 pacientes con diversas EME (fundamentalmente cervicalgia, lumbalgia y síndrome miofascial) tratados durante 22 semanas.

E. FENTANILO

E1. Estudios prospectivos abiertos, uno de 532 pacientes con dolor crónico (256 con distintas EME) tratados durante 12 meses (Milligan 2001) y otro con 529 pacientes con dolor crónico no maligno de diversa etiología tratados hasta 4 años (Mystakidou 2003).

F. OXICODONA

F1. Estudios que comparan oxycodona con placebo: Con oxycodona de liberación controlada dispusimos de 2 ensayos clínicos, uno con 133 pacientes tratados en la fase de doble ciego durante 2 semanas (Roth 2000) y otro comparando la combinación oxycodona de liberación inmediata y paracetamol con placebo en 167 pacientes tratados en la fase de doble ciego durante 4 semanas (Caldwell 1999), ambos en artrosis.

F2. Estudios que comparan oxycodona con un control activo: En un ensayo la oxycodona se comparó con un control activo (naproxeno) en 48 pacientes con lumbalgia crónica tratados durante 52 semanas (Jamison 1998) y en otro se comparó la oxycodona-paracetamol con hidromorfona en 147 pacientes con lumbalgia aguda tratados durante 8 días (Palangio 2002). Se comparó la oxycodona de liberación inmediata con oxycodona de liberación controlada en 57 pacientes con lumbalgia crónica tratados durante la fase de doble ciego de 6 días (Hale 1999; Salzman 1999).

F3. Estudios que comparaban dos formulaciones de oxycodona: Se comparó la oxycodona de liberación inmediata con oxycodona de liberación controlada en 57 pacientes con lumbalgia crónica tratados durante la fase de doble ciego de 6 días (Hale 1999; Salzman 1999).

G. ESTUDIOS QUE COMPARAN OPIOIDES ENTRE SI

G1. Comparación dihidrocodeína de liberación controlada con dextropropoxifeno-paracetamol en 86 pacientes con artrosis de cadera tratados durante 2 semanas (Lloyd 1992).

G2. Comparación dihidrocodeína-paracetamol con pentazocina-paracetamol en 55 pacientes con artrosis tratados durante 15 días (Andrews 1976).

G3. Estudios que comparaban al TMD con otro opioide: Un ensayo clínico contrastaba el TMD IR con dextropropoxifeno en 264 pacientes durante 2 semanas (Jensen 1994) y otro comparaba el TMD BD con dihidrocodeína en 60 pacientes durante 4 semanas (Wilder-Smith 2001), ambos con artrosis, y otro comparaba el TMD-PC con paracetamol-codeína en 462 pacientes con lumbalgia crónica y/o artrosis durante 4 semanas (Mullican 2001).

G4. Comparación fentanilo con morfina: Ensayo clínico comparativo con morfina de administración cada 12 horas en 256 pacientes con dolor crónico (115 con distintas EME) tratados durante 8 semanas (Allan 2001).

G5. Comparación oxidodona-paracetamol con hidrocodona-ibuprofeno (Palangio 2002): Ensayo clínico de 8 días de duración en 147 pacientes con lumbalgia aguda .

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Disponimos de dos estudios de cohortes (Mahowald 2005; Ytterberg 1998), dos estudios prospectivos abiertos, multicéntricos e internacionales (Milligan 2001; Mystakidou 2003) y los 38 restantes eran ensayos clínicos aleatorizados. Todos los estudios son multicéntricos con la excepción de los dos estudios de cohortes (Mahowald 2005; Ytterberg 1998), Jamison 1998, Moulin 1996, Pavelka 1998, Roth 1998 y Wilder-Smith 2001. Además, los estudios de Milligan 2001, Mongin 2004, Mystakidou 2003 y Allan 2001 eran internacionales.

La calidad de los ensayos clínicos fue buena (≥ 3), con la excepción de Jamison 1998, Andrews 1976 y Salzman 1999 que no son estudios doble ciego ni describen el método de aleatorización.

En cuanto a las recomendaciones CONSORT para la comunicación de AA, que cuantifica la calidad de la recogida de la información de 0, como la peor, a 10 como la mejor, se observó que en 8 estudios la puntuación era < 4 (Andrews 1976; Moulin 1996; Mystakidou 2003; Palangio 2002; Peloso 2000; Russell 2000; Salzman 1999) y en 5 investigaciones fue ≥ 7 sobre 10 (Bodalia 2003; Caldwell 1999; Caldwell 2002; Jamison 1998; Lloyd 1992).

La duración de los estudios era muy heterogénea, desde 6-7 días (Adler 2002; Arkinstall 1995; Bodalia 2003; Glowinski 1999; Hale 1999; Russell 2000), de 2 a 4 semanas (Adler 2002; Caldwell 1999; Caldwell 2002; Kjaersgaard-Anders 1990; Malonne 2004; Mullican 2001; Peloso 2000; Roth 1998; Ruoff 1999; Schnitzer 2000; Sorge 1997; Wilder-Smith 2001) y hasta 4 años (Mystakidou 2001). Todos están financiados por la

industria farmacéutica, excepto los dos estudios de cohorte (Mahowald 2005; Ytterberg 1998), Andrews 1976, Caldwell 1999 y Mystakidou 2001.

Fuentes de sesgo

(1) Sesgo de selección

En tres ensayos (Allan 2001; Jamison 1998; Salzman 1999) ni los sujetos ni los investigadores estaban cegados. Excepto en el ensayo de Allan 2001, sus informes no establecieron cómo los sujetos se asignaron de forma aleatoria a los grupos. Además, en el estudio de Jamison y cols. se excluyeron los pacientes > 65 años. En otros ensayos (Andrews 1976; Lloyd 1992) no se describe el método de aleatorización ni de cegamiento.

Las asignaciones se revelaron sólo después de haberse completado el tratamiento. Sin embargo, en los estudios de Brown 1986, Caldwell 2002, Emkey 2004, Kjaersgaard-Anders 1990, Hale 1999, Moulin 1996, Peloso 2000, Raber 1999, Roth 2000, y Sorge 1997 no describieron el método de la asignación aleatoria.

Las dos cohortes (Mahowald 2005; Ytterberg 1998) fueron realizadas en un Centro de Veteranos en el que predominaban los varones (> 92%), así como en el estudio de Wilder-Smith 2001, realizado en Sudáfrica, en el que predominaban los varones (68%) mulatos.

Los pacientes excluidos sistemáticamente de los ensayos incluyeron reacciones alérgicas conocidas a los fármacos en estudio, intolerancia a paracetamol y opiáceos, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, embarazo o período de lactancia materna, epilepsia y insuficiencia hepática, renal o cardiopulmonar severa; depresión grave y, en algunos, el antecedente de abuso de sustancias. Constituyen una excepción los ensayos de Andrews (Allan 2001; Andrews 1976) y los dos estudios de cohortes en los que no figuran estos criterios de exclusión.

(2) Sesgo de realización

En tres ensayos (Allan 2001; Jamison 1998; Salzman 1999) ni los sujetos ni los observadores estaban cegados. Los otros ensayos clínicos fueron doble ciego.

(3) Sesgo de deserción

Encontramos un ensayo con TMD (Babul 2004) y 3 con TMD-PC (Bennett 2003; Peloso 2004; Ruoff 2003) con un porcentaje de abandonos del 40% al 51% de los pacientes incluidos, y de hasta el 64% en el grupo placebo (Peloso 2004), pero son intervenciones de larga duración, de 84 a 91 días; esta frecuencia es superior en el estudio de Fleischmann y cols. (Fleischmann 2001) del 68% en el grupo TMD y del 74% en el grupo placebo, con una duración del estudio de 91 días.

Lloyd y cols. (Lloyd 1992), a pesar de la corta duración del estudio (2 semanas), mostraron una proporción alta de abandonos en el grupo de dihidrocodeína (43%), la mayoría por AA, comparado con dextropropoxifeno-paracetamol (21%).

Moulin y cols. (Moulin 1996) comenzaron su estudio con 103 pacientes, 42 decidieron no participar y 15 se retiraron por ineficacia o efectos secundarios, completando las 22 semanas del estudio sólo 46 pacientes (45%).

Milligan y cols. (Milligan 2001) comenzaron su estudio de 12 meses de duración con 532 pacientes, de los cuales 231 (43%) se retiraron prematuramente debido a los AA (130 pacientes, 25%), ineficacia (39 pacientes, 7%) u otras razones.

En el ensayo de Roth cols. (Roth 2000) de los 133 pacientes iniciales, 70 (53%) suspendieron prematuramente, la mayoría por ineficacia [17 pacientes (38%) en el grupo de oxicodona y 22 (49%) en el grupo placebo] o AA [26 (59%) en el grupo oxicodona y (24%) en el grupo placebo].

Población incluida en los estudios

El número de pacientes en los diferentes estudios fue variable. Tres ensayos clínicos tenían menos de 50 pacientes (Arkininstall 1995; Borwn 1986; Jamison 1998); 9 estudios reclutaron entre 50 y 100 pacientes (Andrews 1976; Glowinski 1999; Lloyd 1992; Moulin 1996; Pavelka 1998; Roth 1998; Russell 2000; Salzman 1999; Wilder-Smith 2001); 8 estudios tenían entre 100 y 200 pacientes (Allan 2001; Bodalia 2003; Fleischmann 2001; Caldwell 1999; Kjaersgaard-Anders 1990; Palangio 2002; Peloso 2000; Roth 2000) y los restantes 22 investigaciones contenían más de 200 pacientes. El número de pacientes incluidos en todos los estudios fue de 9374, excluyendo uno de los ensayos Hale 1999 o Salzman 1999 porque parecen ser los mismos pacientes.

La edad media de los pacientes se situaba entre los 50 y 66 años, excepto en el estudio de Brown (Brown 1986). En una investigación la edad media fue de unos 29 años, en otros 3 ensayos clínicos (Jamison 1998; Moulin 1996; Palangio 2002) la edad media estaba entre los 40 y 45 años y en otro los pacientes eran mayores, con una edad media de 68 años (Jensen 1994). Sólo hubieron 5 referencias en las que predominaban los varones (Kjaersgaard-Anders 1990; Mahowald 2005; Palangio 2002; Ytterberg 1998; Wilder-Smith 2001), en el resto prevalecían las mujeres. La raza dominante, en todos los estudios que la mencionan, fue la caucásica, excepto en el de Wilder-Smith 2001, realizado en Sudáfrica, en el que predominaban los mulatos.

Las EME estudiadas fueron artrosis (Adler 2002; Andrews 1976; Babul 2004; Bodalia 2003; Brown 1986; Caldwell 2002; Caldwell 1999; Emkey 2004; Fleischmann 2001; Jensen 1994; Kjaersgaard-Anders 1990; Lloyd 1992; Malonne 2004; Mongin 2004; Pavelka 1998; Peloso 2000; Roth 2000; Ruoff 1999; Roth 1998; Schnitzer 1999; Wilder-Smith 2001), lumbalgia aguda (Palangio 2002) o crónica (Hale 1999; Jamison 1998; Peloso 2004; Raber 1999; Ruoff 2003; Salzman 1999; Schnitzer 2000; Sorge

1997), fibromialgia (Bennett 2003; Russell 2000), artritis reumatoide (Glowinski 1999) y, las restantes 8 referencias recogen distintas patologías.

Intervenciones utilizadas en los estudios incluidos

La dosis diaria de codeína fue de 200 a 400 mg (Arkininstall 1995; Peloso 2000). La dosis media de TMD fue de 200-276 mg/día (Babul 2004; Malonne 2004; Mongin 2004; Ruoff 1999; Schnitzer 2000) y la de TMD-PC (37,5 mg/325 mg) fue de unos 4 comprimidos al día (Bennett 2003; Emkey 2004; Peloso 2000; Ruoff 2003). La cantidad de morfina empleada osciló entre 30 y 49 mg/día (Caldwell 2002, aunque también se llegó a administrar una media de 83,5 mg/día (Moulin 1996). La dosis de fentanilo administrada cada 3 días varió entre 49 y 73 µg/h (Milligan 2001; Mystakidou 2003) y la dosis media diaria de oxicodona fue de 40 mg (Caldwell 1999; Hale 1999; Roth 2000).

Resultados: Abandonos

El número de pacientes que abandonaron las investigaciones fue 2450 (28,8%) de 8500 pacientes, después de excluir los 874 pacientes de las dos cohortes (Mahowald 2005; Ytterberger 1998) porque no se especificaba claramente los abandonos de la medicación. Sin embargo, el porcentaje de abandonos en los diferentes estudios era muy heterogéneo, en general desde un 5% a un 68%, sin observar diferencias entre los opioides mayores o menores. Los pacientes tratados con opioides era más probable que abandonaran el tratamiento en comparación con los tratados con placebo, excepto en algunos ensayos (Bennett 2003; Caldwell 1999; Fleischmann 2001; Peloso 2004; Roth 1998; Roth 2000; Ruoff 2003; Schnitzer 2000) en los que predominaban los abandonos en el grupo placebo. En general, en los estudios individuales, los abandonos por AA predominaban en los pacientes tratados con opioides, que oscilaban entre un 16,7% y un 89,3% de los abandonos, mientras que en el grupo placebo los abandonos solían ocurrir por ineficacia.

En algunos estudios se utiliza una fase de titulación o de prueba del opioide retirándose del estudio aquellos pacientes no respondedores o con AA, mientras que aquellos con AA menores o respondedores se aleatorizan comparando el opioide con placebo (Russell 2000; Schnitzer 2000).

Los principales AA por los cuales los pacientes abandonaron los estudios fueron las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, los mareos y la somnolencia. La proporción de abandonos en relación con la medicación entre ancianos (≥ 65 años) y jóvenes (< 65 años) fue similar (20% y 19%, respectivamente, Milligan 2001): náuseas (10% vs 7%, respectivamente), vómitos (3% vs 5%), somnolencia (7% vs 3%).

Abandonos por AA

En el tratamiento con **codeína** el RR de abandono comparado con placebo fue 1,4 (IC95%: 0,87-2,25), cuyo intervalo de confianza abarca márgenes desde un efecto protector a uno perjudicial. El RR de abandono por AA fue 3,86 (IC 95%: 1,52-9,80) y el número de pacientes que hay que tratar para que aparezca el evento (NNH) fue de 7 (IC 95%: 5 a 19).

En el tratamiento con TMD la mayoría de los abandonos se producían al inicio, en los primeros 20 días, y un aumento lento de la dosis podía reducir la frecuencia de retiradas (Fleischmann 2001; Ruoff 1999)

En el análisis de los abandonos por AA, con **TMD IR** encontramos que el RR fue 1,52 (IC 95%: 1,04-2,21) y el NNH de 22 pacientes (IC 95%: 12 a 334). Sin embargo, existe cierto grado de inconsistencia ($I^2=42,9\%$) y para mejorarla retiramos del análisis el ensayo de Roth 1998, que fue el estudio con un menor número de pacientes en la fase doble ciego (N=42) y tiempo de realización (14 días), y ahora el RR de abandonar el tratamiento con TMD IR por AA era 1,71 (IC 95%: 1,15-2,53) y el NNH era de 17 pacientes (IC 95%: 10 a 67). Con el **TMD OD** el RR de abandonar el estudio por AA en comparación con placebo fue de 5,32 (IC 95%: 2,83-9,67) con un NNH de 4 pacientes (IC 95%: 3 a 5); pero los 2 estudios eran heterogéneos (Babul 2004; Malonne 2004),

por cual realizó el análisis mediante el modelo de efectos aleatorios y, ahora, el RR era 5,88 (IC 95%: 1,68-20,52). En el grupo TMD IR y TMD OD, no se logró mejorar la heterogeneidad a pesar de excluir los estudios en distintas combinaciones, por lo cual se calculó el RR mediante un modelo de efectos aleatorios. Estos estudios diferían fundamentalmente en la mayor duración (12 semanas) del estudio con más abandonos (Babul 2004); por otra parte, ambos fueron realizados en artrosis con un número similar de pacientes y con una fase de titulación previa.

Todos los tipos de TMD mostraron un RR de abandonos por AA de 2,31 (IC 95%: 1,70-3,16) y el NNH fue de 11 (IC 95%: 8 a 16). Sin embargo, como los estudios mostraban heterogeneidad entre ellos, se excluyeron del análisis distintas comparaciones y no se consiguió mejorar la heterogeneidad, por otra parte justificada en los distintas formulaciones de TMD, duración de los estudios, patologías recopiladas y edad de los pacientes.

En los pacientes tratados con TMD, la mayoría de los abandonos (81%) se producían en la primera semana (Sorge 1997).

Con el **TMD-PC** el RR de abandonos por AA fue 2,69 (IC 95%: 1,99-3,62) y el NNH de 9 pacientes (IC 95%: 7 a 13).

No se observó que fuera diferente la proporción de abandonos por AA en los estudios que comparan el TMD OD (80%) y el TMD IR (77%) (Adler 2002), el TMD OD (58%) y el TMD BD (59%) (Mongin 2004) y el TMD-PC (12%) y el paracetamol-codeína (14%) (Mullican 2001).

El análisis de los 2 estudios con **oxicodona** se encontró que el RR de abandono era menor que en el grupo placebo, 0,6 (IC 95%: 0,41-0,88), NNH por cada 5 pacientes (IC 95%: 3 a 17) del grupo placebo que abandonaban, lo hacía uno del grupo oxicodona; el RR de abandono por AA fue 3,52 (IC 95%: 1,35-9,20) y un NNH por cada 7 pacientes (IC 95%: 4 a 24) del grupo placebo que abandonaban, lo hacía uno del grupo oxicodona; el RR de abandono por ineficacia fue 0,24 (IC 95%: 0,12-0,48) y el NNH por cada 4 pacientes (IC 95%: 3 a 5) del grupo placebo que abandonaban, lo hacía uno del grupo oxicodona.

En la comparación del paracetamol-codeína con paracetamol, encontramos que los pacientes tratados con paracetamol-codeína presentaban un RR de 2,32 (IC 95%: 1,47-3,67) veces superior de abandonar el tratamiento que los tratados con paracetamol.

El fentanilo presentaba una proporción de abandonos de casi el doble (30,2%) en comparación con la morfina de liberación mantenida (16,9%); en el 36,8% del grupo fentanilo, los abandonos son por AA comparado con el 22,7% del grupo morfina (Allan 2001).

Los abandonos por ineficacia era más probable que se produjeran en el grupo de pacientes tratado con placebo que en aquellos con TMD IR, TMD-PC u oxicodona con unos RR de 0,41 (IC 95%: 0,28-0,59), 0,48 (IC 95%: 0,40-0,57) y 0,35 (IC 95%: 0,22-

0,57), respectivamente, y para que un paciente tratado con TMD IR, TMD-PC y oxico-
dona abandonara el tratamiento por ineficacia había que tratar a 4 pacientes (IC 95%:
3 a 6), 5 pacientes (IC 95%: 4 a 6) y 4 pacientes (IC 95%: 3 a 8), respectivamente.

Resultados: Acontecimientos adversos

(a) Acontecimientos adversos leves a moderados:

(a1) Opioides menores:

En general, la mayoría de los AA adversos fueron leves o moderados en severidad y se resolvieron.

Arkinstall y cols. (Arkinstall 1995) encontraron que la dosis media de codeína de liberación controlada fue 353 (DE 141) mg para el control del dolor musculoesquelético y, de los AA, fueron significativos respecto al placebo sólo las náuseas (32,6% vs 11,9%). Sin embargo, Peloso y cols. (Peloso 2000) encontraron, en los pacientes con artrosis de rodillas y/o caderas, con una dosis media inicial y final de codeína de liberación controlada de 100 mg/día y 318 mg/día, respectivamente, que los AA más frecuentes fueron el estreñimiento (49%), los mareos (33%) y la somnolencia (39%), pero no las náuseas.

Kjaersgaard-Anders y cols. (Kjaersgaard-Anders 1990), realizado en pacientes con artrosis de cadera tratados con paracetamol-codeína, encontraron que los AA más frecuentes fueron las náuseas (41%) seguido por mareos (31%), vómitos (23%), estreñimiento (20%) y somnolencia (17%).

El estudio de Glowiski (Glowiski 1999), aunque contenía 30 pacientes en cada rama de tratamiento, presentó una frecuencia baja de AA. La conclusión principal del estudio fue que en pacientes con artritis reumatoide la combinación analgésica de paracetamol 500 mg y codeína 30 mg conseguía disminuir la dosis de AINE con una mejoría similar del dolor residual persistente.

Lloyd y cols. (Lloyd 1992) compararon dihidrocodeína de liberación controlada con dextropropoxifeno-paracetamol en pacientes con dolor por artrosis severa de caderas, y encontraron que las náuseas y los vómitos fueron más severos en el grupo de dihidrocodeína durante la primera semana pero al final del estudio no existieron diferencias; no se encontraron diferencias en la severidad del estreñimiento, que empeoró en la visita final en el grupo de dihidrocodeína; no hubieron diferencias en los mareos. Los pacientes con dextropropoxifeno-paracetamol presentaron más dificultad para concentrarse. La incidencia de AA no parece relacionado con la dosis.

Los AA más frecuentes en los pacientes con TMD IR fueron náuseas (18 a 35%), vómitos (8-10%), estreñimiento (13 a 45%), mareos (8-15%), somnolencia (15-25%), cefalea (5-9%) y prurito (10%) (Fleischmann 2001; Roth 1998; Ruoff 1999).

Los AA más frecuentes con TMD OD fueron náuseas (19-23%), vómitos (6-17%), estreñimiento (10-21%), mareos (8-27%), somnolencia (6-12%), cefaleas (6%) y prurito (6%) (Babul 2004; Malonne 2004).

Los pacientes tratados con TMD-PC presentaron con más frecuencia los siguientes AA: náuseas (12-20%), vómitos (6-9%), estreñimiento (5-10-11%), mareos (8-12%), somnolencia (7-9-12%), cefalea (9-14%) y prurito (6-7-12%) (Bennett 2003; Peloso 2004; Ruoff 2003; Silverfield 2002).

Al comparar TMD OD con TMD IR no se encontraron diferencias en los AA habituales de los opioides náuseas, estreñimiento, mareos, somnolencia, cefaleas (Adler 2002; Bodalia 2003), excepto la confusión y la depresión que fueron más frecuentes con el TMD IR ($p=0,04$ y $p=0,039$, respectivamente) (Adler 2002).

En otro estudio (Mongin 2004) se observó que los pacientes tratados con TMD BD presentaron mareos (37% vs 26%), vómitos (14% vs 8%) y cefalea (18% vs 13%) con más frecuencia que los tratados con TMD OD, pero se quejaban de menos somnolencia (21% vs 30%). Los pacientes tratados con TMD BD mostraron una severidad mayor de los vómitos (23% vs 2%, respectivamente) y los mareos (13% vs 2%, respectivamente). Los AA aparecía entre los 3 y 13 días y duraban entre 2 y 18 días dependiendo del AA. La incidencia de vómitos se estabilizó después de los 7 días de tratamiento, mientras que los mareos, las náuseas y la somnolencia requirieron 30 días. El estreñimiento se mantuvo a lo largo del estudio en ambos grupos.

Los dos estudios que comparaban el TMD BD con el TMD IR en pacientes con lumbalgia crónica, Raber y cols. encontraron que las náuseas eran significativamente menos frecuentes con TMD BD (21% vs 11%, respectivamente), además eran menos intensas (Raber 1999), pero Sorge y cols. no observaron diferencias en la incidencia de AA entre ambos grupos (Sorge 1997). También observaron que la mayoría de los AA, excepto la sudoración, el estreñimiento y la xerostomía, disminuían a lo largo de las 3 semanas de tratamiento (Sorge 1997).

Al comparar el TMD IR con el dextropropoxifeno, se objetivó que los pacientes tratados con TMD IR se quejaban de más AA, principalmente náuseas, vómitos y mareos (Jensen 1994). También se objetivó que los AA eran más frecuentes con TMD BD al compararlo con dihidrocodeína (Wilder-Smith 2001).

TMD-PC en comparación con paracetamol-codeína (Mullican 2001) presentaba una frecuencia reducida de estreñimiento (11% vs 21%, respectivamente) y de somnolencia (17 vs 24%, respectivamente).

La incidencia de estreñimiento, náuseas y mareos era similar en cualquier edad, pero los ancianos (≥ 65 años) presentaron menos somnolencia (2,9% vs 9,4%) y más vómitos (13% vs 7%) que los pacientes más jóvenes (Rosenthal 2004; Silverfield 2002).

Al efectuar el análisis de las náuseas, encontramos que con el TMD IR el RR era de 5,13 (IC 95%: 2,52-10,47) y el NNH 8 pacientes (IC 95%: 6 a 12); con el TMD OD el RR fue 3,12 (IC 95%: 1,89-5,15) y el NNH 7 pacientes (IC 95%: 5 a 11); para todos los

tipos de TMD el RR era 3,81 (IC 95%: 2,53-5,75) y el NNH 8 pacientes (IC 95%: 6 a 10); y para el TMD-PC el RR de náuseas fue 3,21 (IC 95%: 2,18-4,74) y el NNH 11 pacientes (IC 95%: 9 a 15).

Respecto a los vómitos, observamos que con el TMD IR el RR era 4,09 (IC 95%: 0,89-18,83) y el NNH 17 pacientes (IC 95%: 9 a 112); para todos los tipos de TMD el RR fue 8,87 (IC 95%: 2,81-28,04) y el NNH 10 pacientes (IC 95%: 7 a 16). No se encontraron diferencias en el RR de vómitos en pacientes tratados con TMD BD y con TMD IR [RR 1,09 (IC 95%: 0,60-1,96)] ni entre TMD OD y TMD IR [RR 1,0 (IC 95%: 0,76-1,32)].

Al estudiar el estreñimiento, encontramos que con la codeína el RR fue 1,69 (IC 95%: 1,08-2,64) y NNH 7 pacientes (IC 95%: 4 a 48); para el TMD OD el RR fue 4,8 (IC 95%: 2,41-9,56) y NNH 7 pacientes (IC 95%: 5 a 11); para todos los tipos de TMD el RR fue 4,82 (IC 95%: 2,58-9,00) y el NNH 8 pacientes (IC 95%: 6 a 12); y para el TMD-PC el RR fue 2,79 (IC 95%: 1,70-4,59) y el NNH 19 pacientes (IC 95%: 13 a 35).

En el análisis de los mareos, con respecto a la codeína el RR fue 2,48 (IC 95%: 1,30-4,73) y el NNH 7 pacientes (IC 95%: 4 a 18); para el TMD IR el RR fue 3,02 (IC 95%: 1,29-7,05) y el NNH 14 pacientes (IC 95%: 9 a 48); para el TMD OD el RR fue 2,93 (IC 95%: 1,77-4,86) y el NNH 8 pacientes (IC 95%: 5 a 13); para todos los tipos de TMD el RR fue 2,96 (IC 95%: 1,91-4,57) y el NNH 10 pacientes (IC 95%: 7 a 16); y para el TMD-PC el RR fue 3,06 (IC 95%: 1,86-5,03) y el NNH 18 pacientes (IC 95%: 13 a 29).

Cuando se analizó la somnolencia, observamos que con codeína el RR era 3,91 (IC 95%: 1,80-8,49) y el NNH 5 (IC 95%: 4 a 10); para todos los tipos de TMD el RR fue 4,50 (IC 95%: 1,86-10,89) y el NNH 11 pacientes (IC 95%: 7 a 19); y para el TMD-PC el RR fue 4,43 (IC 95%: 2,56-7,66) y el NNH 15 pacientes (IC 95%: 12 a 22).

En el análisis del prurito, con el TMD-PC encontramos un RR de 4,14 (IC 95%: 2,02-8,49) y un NNH 17 pacientes (IC 95%: 12 a 31).

No observó que existiera un riesgo de cefaleas con las diferentes formulaciones de TMD y TMD-PC respecto al placebo.

(a2) Opioides mayores:

Caldwell y cols. (Caldwell 2002) observaron que, con una dosis media de morfina de 30 mg/día en pacientes con artrosis de rodillas y/o caderas, los AA más frecuentes eran el estreñimiento (39%), náuseas (26%), somnolencia (14%), mareos (10%) y prurito (6%). Moulin (Moulin 1996), en un estudio de 9 semanas con distintas EME y una dosis media de morfina de 83,5 mg/día (máximo 120 mg/día), encuentran que los AA más frecuentes fueron vómitos (39%), mareos (37%), estreñimiento (41%), náuseas (39%), dolor abdominal (22%), astenia (22%), prurito (15%), xerostomía (17%) y somnolencia (13%). En ambos estudios no se detectaron dependencia psicológica ni parecía existir una conducta de adicción.

En un estudio abierto prospectivo (Milligan 2001), con diferentes EME tratadas con una dosis media de 73 µg/h de fentanilo transdérmico, los AA más frecuentes fueron náuseas (31%), estreñimiento (19%), somnolencia (18%), aumento de la sudoración (17%) y vómitos (15%). La incidencia de AA permaneció estable durante el estudio y no aumentó con el tratamiento prolongado. El tipo y la incidencia de efectos adversos fue similar en mayores (≥ 65 años) y en jóvenes (< 65 años). Se detectaron 3 casos de abuso de sustancias (2 moderados y 1 severo, alcohol, diazepam, morfina), 2 casos de dependencia física moderada o síndrome de retirada de opiodes (3%) y ningún caso de adicción. En un estudio abierto prospectivo de hasta 4 años de duración (Mys-takidou 2003), con pacientes con distintas EME tratados con fentanilo, se observó que la frecuencia de AA disminuye con el tiempo, aunque recibían progresivamente dosis más altas, pero sin diferencias significativas entre ellas, lo cual indicaría ausencia de tolerancia. Tampoco observaron adicción.

Los AA más frecuentes en el estudio Roth y cols. (Roth 2000), realizado en pacientes con artrosis tratados con una dosis media de 40 (DE 2) mg/día de oxicodona, fueron las náuseas (34%), el estreñimiento (27%), la somnolencia (26%), los vómitos (17%), los mareos (25%), el prurito (17%) y la cefalea (10%). En el ensayo clínico de Caldwell (1999), con la misma dosis de oxicodona de liberación controlada en pacientes con artrosis, la frecuencia de náuseas (15%), vómitos (6%) y mareos (12%) fue menor y la de estreñimiento (71%), somnolencia (53%) y prurito (32%) fue superior.

Jamison y col. (1998) encontraron que sólo un paciente en la muestra de 36 pacientes demostraba una conducta compatible con adicción en tratamiento con oxicodona; la mayoría de los pacientes (94%) fueron responsables con el uso de opiodes, muchos (86%) los encontraron beneficiosos y no desarrollaron síndrome de abstinencia durante su retirada, aunque hay que recordar que es un estudio con pocos pacientes (3 grupos de tratamiento con 11, 12 y 13 pacientes en cada grupo).

Allan y cols. (Allan 2001), en un ensayo clínico aleatorizado cruzado, multicéntrico e internacional, que utilizó fentanilo o morfina para el tratamiento de 256 pacientes con dolor crónico, 115 con EME, observaron que la incidencia y la proporción de efectos adversos fueron similares en ambos grupos (74% vs 70%). Fentanilo se asoció con una mayor incidencia de náuseas (26% vs 18%) y la morfina con más estreñimiento (22% vs 16%). 41% de los pacientes con fentanilo presentaron lesiones cutáneas leves o moderadas. Se retiraron más pacientes del grupo fentanilo (10% vs 5%) por efectos secundarios. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que no habían recibido fentanilo o morfina, se observó igual número de retiradas por efectos adversos en ambos grupos (11% vs 10%).

Hale y cols. (Hale 1999), en su ensayo clínico cruzado realizado con 47 pacientes con lumbalgia crónica tratados con oxicodona de liberación controlada (dosis media 40 mg/d) o con oxicodona de liberación inmediata (dosis media 38,5 mg/d), observaron que la incidencia de AA disminuía a lo largo de las 3 fases del estudio: de 89% (51/57 pacientes) durante la titulación a 77% (36/47) en el periodo 1 y 62% (29/47) en el periodo 2 de la fase doble ciego. Los efectos adversos más frecuentes, náuseas, prurito,

somnolencia y mareo, disminuyeron con el tiempo; sin embargo, la incidencia de estreñimiento no se modificó.

El ensayo clínico de Salzman y cols. (Salzman 1999) constituido por 2 ensayos clínicos independientes de pacientes con dolor por cáncer y por lumbalgia crónica tratados con oxicodona de liberación inmediata o de liberación controlada, formaba parte de la fase de titulación del ensayo Hale 1999. La mayoría de los efectos adversos ocurrieron en el periodo de titulación y fueron leves o moderados (93%): náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, mareo y prurito. Más mujeres presentaron náuseas (52% vs 31%) y prurito (42% vs 12%) y menos cefalea (10% vs 27%) que los hombres. También observaron que la titulación se podía realizar tan rápidamente con oxicodona de liberación controlada oral como con oxicodona de liberación inmediata en pacientes con lumbalgia.

En una cohorte de pacientes con distintas enfermedades raquídeas (Mahowald 2005) tratados con opioides durante $< o \geq$ de 3 meses, se objetivó que el 58% de los pacientes presentaron AA en todos los grupos (opioides < 3 meses 59%, opioides ≥ 3 meses 73%, no tratados con opioides 37%). El estreñimiento (49%) y la sedación (31%) fueron los AA más frecuentes, generalmente leves, transitorios y fácilmente manejables. Los mareos, sedación, náuseas, prurito, y cefalea se produjeron en $< 15\%$ de los pacientes tratados con opioides. Ningún paciente tratado ≥ 3 meses suspendió los opioides por efectos adversos, sin embargo, 3 (4%) de grupo tratado < 3 meses suspendieron los opioides por confusión y sedación, dispepsia y estreñimiento.

En el análisis de las náuseas, mareos y prurito en los pacientes tratados con oxicodona nos encontramos con resultados contradictorios, producidos por la mayor presencia de esos síntomas en el grupo placebo (Caldwell 1999). Para el estreñimiento, los pacientes tratados con oxicodona tuvieron un RR de 2,10 (IC 95%: 1,38-3,20) y el NNH 4 pacientes (IC 95%: 3 a 10); para la somnolencia el RR fue de 2,1 (IC 95%: 1,26-3,50) y el NNH 6 pacientes (IC 95%: 3 a 17).

Otros AA, como prurito, cefalea, xerostomía, sudoración, astenia o dolor abdominal, no se analizaron porque no aparecían reflejados en los estudios.

(b) AA mortales, que supongan amenaza para la vida o que requieran ingreso hospitalario o prolongación de la hospitalización:

(b1) Opioides menores

Lloyd y cols. (Lloyd 1992) encontraron, en 43 pacientes de cada grupo, 9 casos de náuseas, 5 de vómitos, 1 de estreñimiento y 3 de mareos severos en los pacientes tratados con dihidrocodeína en la 2ª semana en comparación con 2, 0, 1 y 0 casos con dextropropoxifeno-paracetamol, respectivamente.

En la mayoría de los estudios realizados con TMD no se comunican AA serios, convulsiones o abuso y, en los casos que se comunican AA serios, no siempre estaban relacionados con la medicación. Así, se han detectado los siguientes AA serios en el grupo

tratado con TMD: 3 pacientes con colecistitis, neuropatía y angor (Ruoff 1999); 3 pacientes con TMD (dolor abdominal y úlcus gástrico; nerviosismo, cefalea y debilidad en hemicuerpo derecho; y gastroenteritis) y 2 del grupo placebo (celulitis y úlceras en piernas, después de un accidente de tráfico; y dolor torácico de características coronarias), ambos grupos tratados con naproxeno (Schnitzer 1999); 4 pacientes con IAM, isquemia miocárdica, cáncer de próstata y depresión (Schnitzer 2000) comunicaron 4 pacientes con IAM, isquemia miocárdica, cáncer de próstata y depresión. Malonne y cols. en un ensayo clínico con 230 pacientes con una edad media de 66,4 años con artrosis de cadera y/o rodilla, realizado durante 14 días, clasificaron como severos 37 de los 124 AA en el grupo TMD OD y uno de los 20 AA del grupo placebo, y notificaron una muerte súbita por causa no conocida en el grupo placebo (Malonne 2004).

También 4 pacientes tratados con TMD-PC presentaron AA serios (Pavelka 1998), aunque no se especifica su naturaleza. 2 pacientes precisaron hospitalización por lumbalgia incapacitante y obstrucción al flujo urinario (Adler 2002)

(b2) Opiodes mayores

No se encontraron casos de muertes relacionadas con los opioides, excepto en el estudio de Milligan y cols. (Milligan 2001) que encontraron 9 muertes en 532 pacientes tratados con fentanilo, sólo una atribuida a la medicación (bronconeumonía severa). En este mismo estudio los AA serios en 38 pacientes (7%) fueron náuseas (16%), vómitos (13%), somnolencia (11%) y agravamiento de la enfermedad (11%). Se encontraron 4 casos sugestivos de depresión respiratoria (1 intento de suicidio polimedcado; 1 bradipnea leve; 2 bradipnea leve e hipoventilación moderada), 3 casos de insuficiencia adrenal (2 posiblemente relacionados y 1 no relacionado), 3 casos de abuso de sustancias (2 moderados y 1 severo, alcohol, diazepam, morfina), 2 casos de dependencia física moderada, síndrome de retirada de opioides (3%) y ningún caso de adicción.

Caldwell y cols. (Caldwell 2002), con morfina, encontraron 4 pacientes de 158 con AA serios: 1) gastroenteritis; 2) deshidratación, diarrea, hiponatremia, náuseas y vómitos; 3) estreñimiento; y 4) deshidratación, sudoración y vómitos.

Roth y cols. (Roth 2000) encontraron que 5 pacientes tratados con oxiconona precisaron ingreso hospitalario por dolor abdominal (2), estreñimiento (1), síntomas de retirada (1) y una caída secundaria a confusión y deshidratación (tomaba muchos medicamentos activos sobre el SNC). En este estudio se produjeron 2 síndromes de retirada de opioides cuando estaban con dosis de 60-70 mg/día, pero no observaron un síndrome de abstinencia cuando se suspendía bruscamente a dosis < 60 mg/día.

Pocos pacientes con EME tratados con fentanilo o morfina (Allan 2001) se retiraron por AA serios (2,8% vs 3,8% para fentanilo y morfina, respectivamente) y sólo un paciente en el grupo de morfina tuvo hipoventilación.

En un ensayo clínico (Palangio 2002) hubo un caso de insuficiencia renal aguda mientras estaba en tratamiento con oxicodona-paracetamol que se juzgó como no relacionado con la medicación.

En una cohorte de pacientes que tomaron opioides (codeína y/o oxicodona) para distintas EME (Ytterberg 1998) durante < 3 meses o \geq 3 meses y hasta 3 años, se realizó una escalada de dosis en 32 pacientes que tomaron opioides \geq 3 meses y se atribuyó a un empeoramiento de la enfermedad subyacente o a complicación médica, excepto en 4 pacientes (3%) que probablemente desarrollaron tolerancia y mostraban rasgos de adicción. El riesgo de desarrollar adicción fue igual en pacientes con o sin historia de adicción o abuso de sustancias ($p=0,605$), RR 1,92, IC95% 0,75-2,05). No objetivaron dependencia física ni síndrome de abstinencia. En la otra cohorte (Mahowald 2005) se observó la aparición de tolerancia o adicción en 3 pacientes (5%) tratados con opioides \geq 3 meses; no se detectó que el riesgo de adicción fuera mayor en los pacientes con historia de abuso de sustancias ($p=0,57$, RR 2,5, IC95% 0,2-25).

DISCUSIÓN

Los reumatólogos siempre hemos tenido como objetivo del tratamiento de las EME el control del dolor y la mejoraría de la función y de la calidad de vida. Para ello disponemos de un variado arsenal terapéutico y en él también deben figurar los opioides menores y mayores, que son los analgésicos más potentes disponibles hasta la actualidad. Existe cierta reticencia a su utilización por el temor a la toxicidad, tolerancia, adicción, abuso o dependencia. Para valorar la seguridad de los opioides se realizó esta revisión sistemática constituida por 42 referencias.

El número de pacientes en los diferentes estudios fue variable así como las EME tratadas. El número de personas incluidas en todos los estudios fue de 9374 pacientes, con una edad media entre 50 y 66 años, que suele corresponder con la edad media de distintas EME, pero también había estudios en pacientes jóvenes con lumbalgia aguda; pero en general se adaptaban al espectro al cual se desea extrapolar los datos poblacionales. Los EME predominaban en mujeres y, en nuestro análisis, en sólo 5 de las investigaciones prevalecieron los hombres.

Las EME estudiadas fueron artrosis, lumbalgia aguda o crónica, fibromialgia, artritis reumatoide y, en 8 referencias se recogían distintas patologías. Sin embargo, a la hora de realizar el análisis sólo dispusimos de datos suficientes de los estudios de artrosis, lumbalgia y fibromialgia. En los que recogían distintas EME no pudimos extraer conclusiones para extrapolar a una determinada enfermedad, aunque sí pudimos obtener conclusiones sobre los AA.

Los fármacos de los que dispusimos de más ensayos clínicos y de mejor calidad fueron el TMD, el TMD-PC y la oxicodona. Con la codeína dispusimos de solamente dos ensayos clínicos controlados con placebo. No tuvimos acceso a ensayos clínicos controlados con placebo y en terapia con paracetamol-codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, TMD BD, fentanilo ni buprenorfina.

La dosis media habitual que se utilizó en estos estudios fue 200-400 mg/día de codeína, 200-276 mg/ día de TMD, 4 comprimidos/día de TMD-PC, 30-50 mg/día de morfina, 40 mg/día de oxicodona y 50-75 µg/h cada 72 horas de fentanilo.

Los estudios de cohortes (Mahowald 2005; Ytterberg 1998) comparaban pacientes con distintas EME tratados con opioides, generalmente codeína, casi siempre asociada a paracetamol, y oxicodona, consumidos durante menos de 3 meses con aquellos que los habían consumido 3 o más meses y con pacientes no tratados con opioides. Uno de los inconvenientes de estos estudios fueron la recogida de los AA, el sesgo de memoria de los pacientes para recordar las dosis y los AA presentados, y la diversidad de EME recogidas, ya que hubiéramos preferido que estuvieran agrupadas por enfermedades o, por lo menos, por síndromes.

A pesar de que la frecuencia de abandonos en los diferentes estudios fue muy heterogénea (entre un 5% y un 68%), la proporción total de abandonos fue del 29%. En general, estos abandonos se produjeron por AA en los grupos tratados con opioides, entre un 5% y 44%, sin observar diferencias entre opioides mayores y menores (21% vs 18%, respectivamente), mientras que los pacientes tratados con placebo solían abandonar por ineficacia (RR 2,0 a 2,8).

La mayoría de los abandonos por AA se producían durante el primer mes y la incidencia disminuía posteriormente con el paso del tiempo (Adler 2002), esto indicaría una tolerancia a los AA a lo largo del tiempo. Se ha deducido de estos estudios que la frecuencia de retiradas y de AA se puede aminorar con un incremento más lento de la medicación (Fleischmann 2001; Ruoff 1999), por lo menos a lo largo de 10 días.

Los principales AA por los cuales los pacientes abandonaron los estudios eran comunes a todos los opioides y fueron las náuseas, los vómitos, el estreñimiento, los mareos y la somnolencia. La proporción de abandonos en relación con la medicación entre ancianos (≥ 65 años) y jóvenes (< 65 años) fue similar.

Con la codeína se observó que el RR de abandonar el tratamiento por AA fue 4 veces superior que el placebo y el NNH de 7 pacientes, con el TMD IR el RR fue 1,7 y el NNH 17 pacientes, con el TMD OD el RR fue 6 veces superior al placebo y el NNH de 4 pacientes, con el TMD-PC el RR fue 2,7 y el NNH de 9 pacientes y para la oxicodona el RR fue 3,5 veces menos abandonos por AA que con placebo y por cada paciente tratado con oxicodona abandonan por AA 7 del grupo placebo, sin encontrar una justificación lógica y entendiendo como placebo la administración de una sustancia inactiva. Por lo cual, parece que el riesgo de abandonos por AA es menor en los pacientes tratados con oxicodona, seguidos por orden por TMD IR, TMD-PC, codeína y TMD OD.

No se observaron diferencias en la incidencia de abandonos por AA entre TMD OD y TMD IR, TMD OD y TMD BD y ni entre TMD-PC y paracetamol-codeína. El fentanilo presentaba una proporción de abandonos de casi el doble en comparación con la morfina de liberación mantenida, pero en un solo estudio.

Los AA de los opioides se relacionan con sus efectos sobre receptores del SN central y periférico y tracto gastrointestinal. El estreñimiento, la somnolencia, las náuseas, los vómitos, el prurito, los mareos o las alteraciones cognitivas pueden llegar a constituir un problema serio y una limitación para el uso del opioide. El estreñimiento parece ser el único AA persistente en pacientes con EME. No obstante, se ha observado que los AA en la mayoría de los casos fueron leves o moderados en su severidad y que se resolvían muchas veces sin necesidad de suspender la medicación.

Las alteraciones cognitivas son particularmente importantes en los pacientes con dolor crónico de las EME, ya que pueden impedir la realización de rehabilitación y sitúa al paciente en situaciones de riesgo (por ejemplo, caídas en los ancianos o durante la conducción). A veces estas alteraciones son tan sutiles que pueden no ser reconocidas por el paciente o por los demás. Hay que tener en cuenta que estos estudios se pueden ver interferidos por el tratamiento concomitante con otros fármacos activos a nivel central o la presencia de alteraciones cerebrales.

Aunque las alteraciones cognitivas y del funcionamiento psicomotor se observan con frecuencia tras la administración aguda de opioides a pacientes no tolerantes o durante las dosis de escalada en aquellos en tratamiento crónico, estos efectos típicamente aminoran con el tratamiento estable a largo plazo (Zacny 1995).

En el estudio de codeína de liberación controlada (Peloso 2000), los AA más frecuentes fueron el estreñimiento (49%), los mareos (33%) y la somnolencia (39%), pero no las náuseas; sin embargo, en otro estudio con codeína de liberación controlada (Arkinstall 1995), sólo las náuseas fueron significativamente más frecuentes respecto al grupo placebo, y no los otros AA. Ambos estudios son similares en las características demográficas de los pacientes, pero este último constaba de un escaso número de pacientes y de diversas EME.

En el ensayo de Kjaersgaard-Anders y cols. (Kjaersgaard-Anders 1990) que comparaba el paracetamol-codeína con el paracetamol, destacaba la alta proporción de abandonos (52%), sobre todo por AA, asimismo era de destacar la alta frecuencia de náuseas (41%), superior a lo esperado y mayor que con la codeína, y pudiera estar justificado por el uso de ibuprofeno como medicación de rescate.

Los pacientes con dolor por artrosis severa de caderas tratados con dihidrocodeína de liberación controlada aquejaron más náuseas y vómitos severos que el dextropropoxifeno-paracetamol durante la primera semana, pero como suele suceder con el tratamiento con opioides se crea tolerancia a los AA a lo largo del tiempo y al final del estudio no existieron diferencias (Lloyd 1992), excepto para el estreñimiento, que empeoró en la visita final en el grupo de dihidrocodeína.

Los AA más frecuentes en los pacientes con TMD IR, TMD OD y TMD-PC no difirieron del perfil habitual de los opioides y fueron náuseas (18 a 35%), vómitos (6-17%), estreñimiento (10 a 45%), mareos (8-27%), somnolencia (15-25%), cefalea (5-9%) y prurito (6-10%). Aparentemente sin diferencia en la incidencia entre las distintas formulaciones, excepto la somnolencia que parecía ser menos frecuente en los pacientes tra-

tados con TMD OD y las náuseas, mareos, la somnolencia y el estreñimiento en los pacientes tratados con TMD-PC, que se quejaban de más cefalea. Sin embargo, en el estudio que comparaba el TMD OD con TMD IR no se encontraron diferencias en los AA habituales náuseas, estreñimiento, mareos, somnolencia, cefaleas (Adler 2002; Bodalia 2003), excepto la confusión y la depresión que fueron más frecuentes con el TMD IR (Adler 2002); sería de esperar que existiera una diferencia mayor, a favor del TMD OD, porque una de las ventajas que presenta es evitar los picos plasmáticos responsables de los AA severos, aliviar el dolor durante 24 horas y facilitar potencialmente el cumplimiento por la simplificación de la dosificación.

Por otra parte, los pacientes tratados con TMD BD presentaron mareos (37% vs 26%), vómitos (14% vs 8%) y cefalea (18% vs 13%) con más frecuencia que los tratados con TMD OD, pero se quejaban de menos somnolencia (21% vs 30%). Los pacientes tratados con TMD BD mostraron una severidad mayor de los vómitos y los mareos.

Disponíamos de dos estudios que comparaban el TMD BD con el TMD IR en pacientes con lumbalgia crónica. Las náuseas eran significativamente menos frecuentes con TMD BD (21% vs 11%, respectivamente), además eran menos intensas que con TMD (Raber 1999), pero en el otro estudio no se observaron diferencias en la incidencia de AA entre ambos grupos (Sorge 1997). La mayoría de los AA, excepto la sudoración, el estreñimiento y la xerostomía, disminuían a lo largo de las 3 semanas de tratamiento (Sorge 1997).

Encontramos que para las náuseas, TMD IR tenía un RR de 5 veces mayor que el placebo y el NNH era de 8 pacientes; el TMD OD tenía un riesgo de 3 veces y el NNH 7 pacientes; para todos los tipos de TMD el RR era 4 y el NNH 8 pacientes; y para el TMD-PC el RR fue 3 y el NNH 11 pacientes. Con lo cual parecía que el menor riesgo de náuseas se producía con TMD-PC y TMD OD, seguido por el TMD IR.

El RR para los vómitos, con el TMD IR fue 4 veces superior respecto al placebo y el NNH 17 pacientes y para todos los tipos de TMD el RR fue 9 y el NNH 10 pacientes. No se encontraron diferencias en el RR de vómitos en pacientes tratados con TMD BD y con TMD IR ni entre TMD OD y TMD IR.

Respecto al estreñimiento, la codeína tuvo un riesgo 1,7 veces superior al placebo y NNH 7 pacientes, el TMD OD fue 5 veces superior y el NNH 7 pacientes, para todos los tipos de TMD el RR fue 5 y el NNH 8 pacientes y para el TMD-PC el RR fue 3 y el NNH 19 pacientes.

En el análisis de los mareos, con respecto a la codeína el RR fue 2,48 (IC 95%: 1,30-4,73) y el NNH 7 pacientes (IC 95%: 4 a 18); para el TMD IR el RR fue 3,02 (IC 95%: 1,29-7,05) y el NNH 14 pacientes (IC 95%: 9 a 48); para el TMD OD el RR fue 2,93 (IC 95%: 1,77-4,86) y el NNH 8 pacientes (IC 95%: 5 a 13); para todos los tipos de TMD el RR fue 2,96 (IC 95%: 1,91-4,57) y el NNH 10 pacientes (IC 95%: 7 a 16); y para el TMD-PC el RR fue 3,06 (IC 95%: 1,86-5,03) y el NNH 18 pacientes (IC 95%: 13 a 29).

Cuando se analizó la somnolencia, observamos que con codeína el RR era 3,91 (IC 95%: 1,80-8,49) y el NNH 5 (IC 95%: 4 a 10); para todos los tipos de TMD el RR fue

4,50 (IC 95%: 1,86-10,89) y el NNH 11 pacientes (IC 95%: 7 a 19); y para el TMD-PC el RR fue 4,43 (IC 95%: 2,56-7,66) y el NNH 15 pacientes (IC 95%: 12 a 22).

En el análisis del prurito, con el TMD-PC encontramos un RR de 4,14 (IC 95%: 2,02-8,49) y un NNH 17 pacientes (IC 95%: 12 a 31).

No observó que existiera un riesgo de cefaleas con las diferentes formulaciones de TMD y TMD-PC respecto al placebo.

Al comparar el TMD IR con el dextropropoxifeno, se objetivó que los pacientes tratados con TMD IR se quejaban de más AA, principalmente náuseas, vómitos y mareos (Jensen 1994). También se objetivó que los AA eran más frecuentes con TMD BD al compararlo con dihidrocodeína (Wilder-Smith 2001).

TMD-PC en comparación con paracetamol-codeína (Mullican 2001) presentaba una frecuencia reducida de estreñimiento (11% vs 21%, respectivamente) y de somnolencia (17 vs 24%, respectivamente).

La incidencia de estreñimiento, náuseas y mareos era similar en cualquier edad, pero los ancianos (≥ 65 años) presentaron menos somnolencia (2,9% vs 9,4%) y más vómitos (13% vs 7%) que los pacientes más jóvenes (Rosenthal 2004; Silverfield 2002).

El estudio de Wilder-Smith y cols. (Wilder-Smith 2001), realizado en Suráfrica es el único en el que predominaba otra raza no caucásica, en este caso eran mestizos de asiáticos y negros, que puede tener poco peso a la hora de los AA con tramadol o dihidrocodeína, ya que no se dispone de datos que sugieran que los requerimientos analgésicos y la propia analgesia sean por sí misma diferentes de la raza caucásica. La dihidrocodeína y el tramadol son metabolizados por el citocromo P450 2D6 a dihidromorfina y desmetiltramadol, respectivamente. Los asiáticos, y en menor grado los negros, presentan un metabolismo más lento de la CYP2D6 que en caucásicos, pero hay un amplio solapamiento (Bertillon 1995), y no se ha demostrado que esto sea clínicamente relevante.

Se ha observado que en pacientes seleccionados, comenzar con las dosis más bajas de tramadol (25-50 mg/día) y titular la dosis lentamente en 10 a 16 días (aumentar la dosis total diaria en 25-50 mg cada 3 días) puede reducir la frecuencia de abandonos por AA como las náuseas, los vómitos y los mareos (Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19:88-93. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:115-23). Se ha comunicado casos de convulsiones en pacientes en tratamiento con tramadol, y el riesgo puede aumentar con el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, opioides, inhibidores de la monoamino oxidasa, neurolépticos y otros fármacos que aumentan el umbral convulsivo. El tramadol posee una eficacia analgésica comparada a los

opioides mayores, pero a dosis terapéuticas le faltan los típicos AA de los opioides como el estreñimiento y la depresión respiratoria. Comparado con otros opioides, el tramadol tiene un bajo potencial de abuso y desarrollo de dependencia.

Emkey y cols. (Emkey 2004) encontraron una baja incidencia de estreñimiento (3,3%) y vómitos (1,3%) en pacientes con artrosis tratados con TMD-PC durante 91 días y en los que se realizó una escalada de dosis en 10 días.

Solamente dispusimos de un ensayo clínico aleatorizado comparado con placebo que comparaba la morfina administrada cada 24 horas con morfina de administración cada 12 horas y con placebo en 295 pacientes con artrosis de rodillas y/o caderas tratados durante 4 semanas en la fase de doble ciego (Caldwell 2002). La dosis media de morfina fue de 30 mg/día y los AA más frecuentes eran el estreñimiento (39%), náuseas (26%), somnolencia (14%), mareos (10%) y prurito (6%). En otro ensayo que comparaba la morfina de administración cada 12 horas con benzotropina en 61 pacientes con diversas EME (fundamentalmente cervicalgia, lumbalgia y síndrome miofascial) tratados durante 22 semanas (Moulin 1996) con una mayor dosis media de morfina de 83,5 mg/día (máximo 120 mg/día), se encontró una proporción superior de AA: vómitos (39%), mareos (37%), estreñimiento (41%), náuseas (39%), dolor abdominal (22%), astenia (22%), prurito (15%), xerostomía (17%) y somnolencia (13%).

Para la morfina, el NNH para las náuseas fue de 6 pacientes, para los vómitos 23, para el estreñimiento 3 pacientes, para los mareos 11, para la somnolencia 7, para el prurito 17, para la xerostomía 7 y para la astenia 19.

Respecto al fentanilo, en un estudio abierto prospectivo (Milligan 2001), con 256 pacientes con diferentes EME tratadas con una dosis media de 73 µg/h de fentanilo transdérmico durante 12 meses, los AA más frecuentes fueron náuseas (31%), estreñimiento (19%), somnolencia (18%), aumento de la sudoración (17%) y vómitos (15%). La incidencia de AA permaneció estable durante el estudio y no aumentó con el tratamiento prolongado, como ocurre con la mayoría de los opioides. No se observaron diferencias en cuanto al tipo y la incidencia de AA en los diferentes grupos de edad. En un estudio abierto prospectivo de hasta 4 años de duración (Mystakidou 2003), con 529 pacientes con distintas EME tratados con fentanilo, se observó que la frecuencia de AA disminuye con el tiempo, aunque recibían progresivamente dosis más altas, pero sin diferencias significativas entre ellas, lo cual indicaría ausencia de tolerancia.

Allan y cols. (Allan 2001), en un ensayo clínico aleatorizado cruzado, multicéntrico e internacional, 256 pacientes con dolor crónico, 115 con EME, observaron que la incidencia y la proporción de efectos adversos fueron similares en ambos grupos (74% vs 70%). Fentanilo se asoció con una mayor incidencia de náuseas (26% vs 18%) y la morfina con más estreñimiento (22% vs 16%). Se retiraron más pacientes del grupo fentanilo (10% vs 5%) por efectos secundarios, pero en el grupo virgen de fentanilo o morfina, no se observaron estas diferencias (11% vs 10%).

Para la comparación fentanilo con morfina, 12 pacientes del grupo fentanilo por cada uno del grupo morfina tenían náuseas, por cada paciente con fentanilo 16 tratados con

morfina presentaban estreñimiento, abandonaban 8 pacientes tratados con fentanilo por uno tratado con morfina y lo hacían por AA 14 pacientes tratados con fentanilo por cada uno tratado con morfina.

Por último, dispusimos de varios estudios con oxycodona, si bien no abarcaban todas las patologías investigadas, se ceñían a las lumbalgias y a la artrosis.

Los AA más frecuentes en el estudio Roth y cols. (Roth 2000), realizado en 133 pacientes con artrosis tratados con una dosis media de 40 (DE 2) mg/día de oxycodona durante 2 semanas, fueron las náuseas (34%), el estreñimiento (27%), la somnolencia (26%), los vómitos (17%), los mareos (25%), el prurito (17%) y la cefalea (10%). En el ensayo clínico de Caldwell (1999), con la misma dosis de oxycodona de liberación controlada en pacientes con artrosis, la frecuencia de náuseas (15%), vómitos (6%) y mareos (12%) fue menor y la de estreñimiento (71%), somnolencia (53%) y prurito (32%) fue superior. Estas diferencias en el porcentaje de AA, a pesar de ser pacientes con artrosis tratados con una dosis similar de oxycodona, parece radicar en que los pacientes del estudio de Roth son mayores (43% tienen 65 o más años frente al 32% del otro ensayo), tiene una duración de 2 semanas frente a 4 semanas, utilizaron profilaxis para el estreñimiento y está financiado por la industria farmacéutica. Fue curioso observar que en el estudio de Caldwell y cols. (Caldwell 1999) la frecuencia de mareos fue superior en el grupo placebo. Al comparar con el otro estudio comparativo de oxycodona con placebo (Roth 2000) observamos que la frecuencia de mareos es del doble de la observada en el ensayo de Caldwell y cols. No se sabe a que puedan deberse estas diferencias.

Hale y cols. (Hale 1999), observaron que la incidencia de AA disminuía a lo largo de las 3 fases del estudio, como hemos visto que ocurre con otros opioides. Los efectos adversos más frecuentes, náuseas, prurito, somnolencia y mareo, disminuyeron con el tiempo; sin embargo, la incidencia de estreñimiento no se modificó.

Cuando se analizaron los AA por subgrupos, en el ensayo clínico de pacientes con lumbalgia crónica tratados con oxycodona (Salzman 1999), más mujeres presentaron náuseas (52% vs 31%) y prurito (42% vs 12%) y menos cefalea (10% vs 27%) que los hombres. También observaron que la titulación se podía realizar tan rápidamente con oxycodona de liberación controlada oral como con oxycodona de liberación inmediata en pacientes con lumbalgia, explicado en parte por la absorción rápida inicial de la oxycodona de liberación controlada (38% de la dosis, vida media 37 minutos) seguido de una fase de absorción más lenta (62% restante de la dosis, vida media 6,2 horas).

Para la oxycodona, el NNH para las náuseas fue de 4-7 pacientes, para los vómitos 10-17, para el estreñimiento osciló entre 4-5 pacientes, para la somnolencia entre 5-6 y para el prurito 4-7.

No podemos concluir de forma clara la frecuencia de los AA con los distintos opioides, entre otros motivos, como hemos mencionado, por la ausencia de estudios, pero podemos decir con un alto porcentaje de error que la codeína produce más mareos, náuseas y estreñimiento; la morfina parece presentar más problemas de estreñimiento,

náuseas, somnolencia y xerostomía; la oxicodona de náuseas, estreñimiento, prurito y somnolencia y el fentanilo de náuseas y lesiones cutáneas.

Los AA severos oscilaban entre el 2,7% y el 7% (Caldwell 2002; Milligan 2001; Roth 2000) y fueron debidos a náuseas y vómitos, diarreas, deshidratación, hiponatremia y estreñimiento.

No se encontraron casos de muertes relacionadas con los opioides, excepto en el estudio de Milligan y cols. (Milligan 2001) que hallaron una muerte (bronconeumonía severa) en 532 pacientes atribuida al fentanilo, esto supone una frecuencia $< 1\%$ (0,2%). En este mismo estudio se encontraron 4 casos (0,8%) sugestivos de depresión respiratoria (1 por intento de suicidio), 3 casos de insuficiencia adrenal (0,6%), 3 casos de abuso de sustancias (0,6%), 2 casos de dependencia física moderada (0,4%) y 16 síndromes de retirada de opioides (3%) y ningún caso de adicción. En otro estudio (Allan 2001) sólo un paciente en el grupo de morfina tuvo hipoventilación ($< 1\%$).

Roth y cols. (Roth 2000) encontraron 2 síndromes de retirada de opioides (2,3%) con dosis de 60-70 mg/día de oxicodona, pero no observaron síndrome de abstinencia cuando se suspendía bruscamente < 60 mg/día.

En una cohorte de pacientes que tomaron codeína y/o oxicodona para distintas EME (Ytterberg 1998) durante 3 meses, 4 pacientes (3%) probablemente desarrollaron tolerancia y mostraban rasgos de adicción. El riesgo de desarrollar adicción fue igual en pacientes con o sin historia de abuso de sustancias ($p=0,605$), RR 1,92, IC95% 0,75-2,05). En la otra cohorte (Mahowald 2005) se observó la aparición de tolerancia o adicción en 3 pacientes (5%) tratados con opioides > 3 meses; no se detectó que el riesgo de adicción fuera mayor en los pacientes con historia de abuso de sustancias ($p=0,57$, RR 2,5, IC95% 0,2-25).

Podemos concluir que en los 3654 pacientes de todos los estudios, se presentaron 5 casos de depresión respiratoria (0,14%) y 3 casos de insuficiencia adrenal (0,08%). Considerando los 2884 pacientes que han estado en tratamiento con opioides durante > 2 semanas, encontramos 18 casos de síndrome de retirada (0,62%) y 7 de tolerancia o adicción (0,24%). En los estudios no parece existir o estar poco clara la distinción entre tolerancia y adicción, si bien mencionan que existen rasgos que hacen sugerir la presencia de adicción.

La dependencia física no se debe confundir con la adicción. La dependencia física es un fenómeno fisiológico definido únicamente por el desarrollo de un síndrome de abstinencia (retirada del opioide) al suspender bruscamente el fármaco, reducirlo de forma sustancial o a la administración de un fármaco antagonista. Se asume que los pacientes son físicamente dependientes después de unos pocos días de dosis repetidas de opioides.

La adicción es aquella situación caracterizada por el uso compulsivo, ansioso y continuado a pesar del posible perjuicio, posee componentes de dependencia física y tolerancia. La conducta es aberrante, con deterioro de la situación laboral, familiar o social o con repetidas visitas a otros médicos. A pesar de que la adicción es un problema

preocupante, el número de individuos que llegan a ser adictos es mínimo. El dilema se plantea en el caso de la pseudoadicción que requiere un aumento de la dosis por un alivio insuficiente del dolor.

El riesgo de abuso y dependencia con el tramadol se ha encontrado que es muy bajo (aproximadamente un caso comunicado por cada 100.000 persons expuestas). Los casos comunicados de abuso y dependencia han ocurrido predominantemente (97%) en personas con historia previa de abuso de sustancias y dependencia (Cicero 1999).

Esta revisión sistemática plantea algunas limitaciones importantes. La búsqueda dio como resultado 373 referencias, pero sólo se analizaron 56 artículos después de excluir los no relacionados con el tema, las revisiones, las lenguas eslavas, orientales y alemán y de añadir las referencias de la búsqueda secundaria como mencionamos anteriormente. Esta exclusión de referencias constituye un sesgo, porque se habrán excluido estudios de calidad que hacen referencia al tema en investigación desechadas por limitaciones del lenguaje. Otro problema lo constituye la duración heterogénea de los estudios, más de la mitad de las investigaciones duraron 4 semanas o menos, lo cual puede limitar la extrapolación de determinadas conclusiones. De las 20 investigaciones, 15 están subvencionadas por la industria farmacéutica.

Algunas investigaciones lucieron una frecuencia de abandonos superior al 40%, en general por AA o ineficacia. Los fármacos solían ser la codeína o la oxycodona, pero hay que tener en cuenta que de los 20 estudios, 13 fueron realizados con codeína u oxycodona.

No dispusimos de estudios que compararan el paracetamol-codeína, la dihidrocodeína, el dextropropoxifeno o el fentanilo con placebo; aunque hay que recordar que uno de los sesgos es el de la limitación de la lengua, y eliminamos aquellos estudios que pudieran contener alguna de estas comparaciones en un idioma que no domináramos

Otros AA, como prurito, cefalea, xerostomía, sudoración, astenia o dolor abdominal, no se analizaron porque no aparecían reflejados en los estudios.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Implicaciones para la práctica: Los reumatólogos debemos conceder al tratamiento del dolor la misma prioridad que damos a la reducción de las erosiones o normalización de los niveles de complemento. El tratamiento adecuado del dolor reduce la potencial modificación permanente del sistema nervioso que resulta en estados de dolor crónico. Su uso puede estar limitado por los efectos secundarios, pero éstos son reversibles y no son potencialmente mortales. Los opioides deberán usarse en aquellos pacientes que con los analgésicos no opioides no se controla el dolor, aparecen efectos secundarios o con opioides el riesgo de toxicidad es menor. Los opioides se suspenderán cuando no se alivia el dolor, toxicidad intolerable o incumplimiento persistente. Los opioides se pueden utilizar durante periodos cortos y suspenderlos y durante

periodos largos con eficacia y seguridad sin efectos deletéreos y para su suspensión requieren una reducción de la dosis.

Implicaciones para la investigación: De todos estos estudios es difícil extraer conclusiones acerca de los pacientes que se beneficiarían del tratamiento con opioides. Se necesitan más investigaciones para comparar los distintos opioides mayores y menores con diferentes enfermedades musculoesqueléticas en estudios a largo plazo comparados con placebo.

Conflictos potenciales de interés

Ninguno

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Adler 2002	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Duración: Titulación de 7-10 días seguido por 31 días de tratamiento. Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad del tramadol una vez al día (TMD OD) con tramadol de liberación normal (TMD IR) en pacientes con dolor moderado a severo por artrosis. UK, 2002. Financiado por Napp Pharm.</p>	<p>279 pacientes ambulatorios con dolor moderado a severo por artrosis de rodilla, cadera y/o columna. Edad media 62 años. Mujeres 58%. Duración > 5 años. Criterios de inclusión: Signos radiológicos de artrosis. Criterios de exclusión: Otras condiciones dolorosas, probabilidad de prótesis, IMAO, alergia a paracetamol u opioides, embarazo o su probabilidad, lactancia, enfermedades o tratamientos que pudieran interferir con tramadol.</p>	<p>Titulación: TMD OD de 150 a 400mg/d vs TMD IR desde 50/8hs hasta 100mg/6h. Tratamiento: - TMD OD 24hs (N=188 pacientes). - TMD IR 50mg/4-6 h (N=91 pacientes).</p>	<p>Medida de EAV dolor diario, medicación de rescate, despertares y AA y su intensidad. Abandonos: TMD OD=92 (49%); TMD IR=47 (52%). Abandonos por AA: TMD OD=74 (80%); TMD IR=36 (77%). Aproximadamente la mitad de las retiradas ocurrieron durante el periodo de titulación y la incidencia disminuyó con el tiempo. AA: Los más frecuentes fueron náuseas, estreñimiento, vómitos, somnolencia, mareos y cefalea. La mayoría leves a moderados. El 63% de los pacientes refirieron AA del aparato gastrointestinal, y 49% del SNC. No hubo diferencias entre los grupos en la incidencia de AA, excepto la confusión y depresión más frecuentes en TMD IR. Se comunicaron 2 AA serios que requirieron hospitalización pero no se relacionaron con la medicación: lumbalgia incapacitante, y obstrucción al flujo urinario. Náuseas: TMD OD=68 (36%); TMD IR=33 (36%); Estreñimiento: TMD OD=43 (23%); TMD IR=28 (31%); Somnolencia: TMD OD=28 (15%); TMD IR=22 (24%); Mareos: TMD OD=38 (20%); TMD IR=15 (17%); Vómitos: TMD OD=36 (19%); TMD IR=16 (18%); Cefalea: TMD OD=34 (18%); TMD IR=14 (15%)</p>	<p>Ambos tratamientos se mostraron eficaces, sin diferencias entre ellos, con mejoría del dolor y del sueño y disminución de la medicación de rescate. Conclusiones: TMD OD fue al menos tan eficaz y bien tolerado como el TMD IR en el tratamiento del dolor de la artrosis. Sin embargo, el TMD OR ofrece la ventaja de la administración única, importante en ancianos. Limitaciones: Alta frecuencia de retiradas, no esperada. Calidad 5 Recomendaciones Consort: 4/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Allan 2001	<p>Ensayo clínico aleatorizado cruzado, multicéntrico (35 centros) e internacional (7 países)</p> <p>Duración 8 semanas (4 semanas cada cruce)</p> <p>Objetivo: Comparar la preferencia por fentanilo transdérmico o morfina de liberación mantenida, nivel de control del dolor y su calidad de vida después del tratamiento Canadá</p> <p>Financiado por Laboratorios Janssen-Cilag y Napp</p>	<p>Se incluyeron 256 pacientes (edad media 51,4; de 26 a 82 años; 58,1% mujeres) con dolor crónico de origen no neoplásico (nociceptivo, neuropático o mixto) que habían sido tratados con opioides potentes. No hay criterios de exclusión. El dolor crónico se clasificó según los diferentes ejes del IASP, era de distintos orígenes y en 115 pacientes era del tejido conectivo o musculoesquelético.</p> <p>Duración media del dolor en el grupo de fentanilo fue de 9,5 (0,74) (rango 0,2-50) años y en el grupo de morfina 9,1 (0,73) (rango 0,3-46) años.</p>	<p>Los pacientes fueron aleatorizados a cada grupo administrando la dosis equivalente del opioide que tomaban previamente:</p> <p>- Grupo 1: 130 pacientes. Morfina de liberación mantenida VO (10, 30, 60, 100 o 200 mg/12 h) durante 4 semanas seguido de fentanilo TTS (25, 50, 75 o 100 microg/h cada 72 horas) otras 4 semanas.</p> <p>- Grupo 2: 126 pacientes. Fentanilo TTS durante 4 semanas seguido de morfina de liberación mantenida otras 4 semanas.</p> <p>No hubo escalada de dosis. No se especifica la medicación de rescate.</p>	<p>Basal y a las 4 semanas.</p> <p>Abandonos: 60 pacientes se retiraron del estudio [38 pacientes (30,2%) del grupo fentanilo y 22 (16,9%) del grupo morfina]. De los cuales, 14 pacientes (36,8%) del grupo fentanilo y 5 (22,7%) del grupo morfina se retiraron por AA.</p> <p>AA: La incidencia y la proporción de efectos adversos fueron similares en ambos grupos (74% vs 70%). Fentanilo se asoció con una mayor incidencia de náuseas (26% vs 18%) y la morfina con más estreñimiento (22% vs 16%). 41% de los pacientes con fentanilo presentaron lesiones cutáneas leves o moderadas. Se retiraron más pacientes del grupo fentanilo (10% vs 5%) por efectos secundarios. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes que no habían recibido fentanilo o morfina, se observó igual número de retiradas por efectos adversos en ambos grupos (11% vs 10%). Pocos pacientes se retiraron por AA serios (2,8% vs 3,8% para fentanilo y morfina, respectivamente) y sólo un paciente en el grupo de morfina tuvo hipoventilación. No había muertes ni alteraciones en los signos vitales.</p> <p>AA Grupo fentanilo (n=126) Grupo morfina (n=130)</p> <p>Náuseas: Fentanilo n=33 (26%); Morfina n=23 (18%)</p> <p>Estreñimiento: Fentanilo n=20(16%); Morfina n=29 (22%)</p> <p>Hipoventilación: Fentanilo n=0 (0%); Morfina n=1 (0,8%)</p> <p>AA serios: Fentanilo n=4 (2,8%); Morfina n=5 (3,8%)</p> <p>Total de AA: Fentanilo n=93 (74%); Morfina n=91 (70%)</p>	<p>De 212 pacientes, 138 (65%) prefirieron fentanilo, 59 (28%) morfina y 15 (7%) no expresaron preferencias. El principal motivo para preferir el fentanilo fue el alivio del dolor en el 35% de los pacientes, con más pacientes con buen o muy buen control del dolor. Estos resultados fueron reflejados por la opinión de médicos y pacientes. Los pacientes con fentanilo tuvieron mayor calidad de vida. Más pacientes del grupo fentanilo tomaron medicación de rescate en comparación con la morfina (29,4 mg vs 23,6 mg, p<0,001).</p> <p>Conclusiones: La proporción de abandonos fue casi el doble en el grupo de fentanilo y la mayoría fueron por AA. La incidencia y proporción de AA fueron similares en ambos grupos (74% vs 70%), con mayor frecuencia de náuseas con el fentanilo y de estreñimiento con morfina.</p> <p>Limitaciones: No se define dolor crónico. Las enfermedades incluidas fueron de diversa índole; el 45% (n=115) debidas a enfermedades musculoesqueléticas o del tejido conectivo sin especificar. No es un estudio específicamente diseñado para recoger los acontecimientos adversos. Sólo se mencionan el estreñimiento y las náuseas como efectos secundarios, no se enumeran los motivos de suspensión por efectos secundarios en cada grupo.</p> <p>Calidad 3 (no es doble ciego y, por tanto, no describe el método de cegamiento) Consort para AA 3/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Andrews 1976	<p>Ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, control activo, cruzado</p> <p>Duración 14 días</p> <p>Objetivos: Comparar el paracetamol / dihidrocodeína (Paramol 118) con paracetamol / pentazocina (Fortagesic) en pacientes con dolor moderado por artrosis USA</p> <p>No financiado</p>	<p>N= 55 pacientes con dolor moderado por artrosis. 9 pacientes se excluyeron por tomar otros analgésicos y se aleatorizaron 46 pacientes.</p> <p>No hay otros criterios de inclusión ni de exclusión. No se saben las edades y sexo de los pacientes ni el tipo de artrosis.</p>	<p>- Grupo 1: Comprimidos de paracetamol 500 mg / dihidrocodeína 10 mg. Se administraron durante los 7 días, 2 comprimidos cuando lo precisaran pero no sobrepasando más una periodicidad de más de 4 horas y un máximo de 8 comprimidos al día.</p> <p>- Grupo 2: Comprimidos de paracetamol 500 mg / pentazocina 15 mg. Se administraron durante los 7 días, 2 comprimidos cuando lo precisaran pero no sobrepasando más una periodicidad de más de 4 horas y un máximo de 8 comprimidos al día.</p> <p>Variable principal: intensidad del dolor mediante EAV y preferencia por el tratamiento.</p>	<p>Basal, 7 y 14 días.</p> <p>No hubo diferencias entre el número de comprimidos que tomaron ni en la respuesta al dolor.</p> <p>Abandonos: Solamente hubo 1 abandono por AA con el Fortagesic.</p> <p>Efectos secundarios: 15 pacientes con Fortagesic (33%) y 22 con Paramol 118 (48%) tuvieron efectos secundarios, sin diferencias significativas. Lo más frecuente fueron las náuseas (Paramol 6, Fortageisc 4). Otros AA fueron mareos, estreñimiento, vómitos, somnolencia, cefalea y debilidad, sin especificar el número ni el grupo.</p>	<p>Limitaciones: No hay otros criterios de inclusión ni de exclusión. No se saben las edades y sexo de los pacientes ni el tipo de artrosis. No diseñado para recoger AA. Corta duración.</p> <p>Calidad 2 (no describe la aleatorización, no es doble ciego y, por tanto, no describe el método de cegamiento)</p> <p>Consort para AA 2/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Arkininstall 1995	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, cruzado, multicéntrico (4 centros)</p> <p>Fase pretratamiento de 3-7 días, fase de tratamiento de 7 días en cruzado para codeína o placebo y fase abierta (1-304 días)</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de la codeína de liberación controlada en el dolor crónico no maligno</p> <p>Canadá</p> <p>Financiado por Purdue Frederick Pharma LP</p>	<p>46 pacientes adultos con dolor crónico no maligno de intensidad al menos moderado. Se incluyeron en el análisis de eficacia a 30 pacientes (media 55,1 (DE 13,4); 17 mujeres): artrosis (9), AR (2), lumbalgias (9), fibromialgia (4), osteoporosis (1) y otros (5).</p> <p>Criterios de exclusión: hipersensibilidad a opioides, intolerancia a codeína o paracetamol, uso de otros opioides durante el estudio, cefalea, náuseas o vómitos intratables y sospecha o antecedentes de abuso de sustancias. Sólo se permitieron analgésicos no opioides y coadyuvantes a dosis estable. La duración media del consumo de opioides previo al estudio fue de 72,6 (DE 65,8) meses.</p>	<p>- Fase de familiarización de 3-7 días: toma de paracetamol/codeína a demanda.</p> <p>- Fase de estudio doble ciego: Se aleatorizaron los pacientes para recibir CLC (100, 150 o 200 mg cada 12 h) o placebo según la cantidad de paracetamol/codeína consumida la semana precedente. Aleatorización con placebo o CLC durante 7 días y luego se intercambiaban.</p> <p>- Los pacientes que querían completar una fase abierta de una media de 132 días recibiendo CLC.</p> <p>Sólo se permitió como medicación de rescate 1-2 comprimidos/4 h de paracetamol/codeína (300/30 mg) y analgésico (paracetamol, AINE) y adyuvantes (antidépresivos, anticomiciales, corticoides, etc) que estuvieran tomándolo durante la semana previa.</p> <p>Variable principal: intensidad del dolor mediante EAV y escala categórica. Se recogieron los AA que ocurrieron en más del 5% de los casos y la actividad física mediante Pain Disability Index.</p>	<p>Recogieron los acontecimientos en un diario y los comunicaron espontáneamente o por interrogatorio del investigador.</p> <p>La dosis media de CLC en los 30 pacientes que completaron las 2 fases del estudio fue 273 (DE 79) mg (rango 200- 400 mg). La dosis media de codeína de rescate fue de 135 (DE 71) mg (rango 43-319 mg) durante la fase placebo y 1080 (DE 1050) mg (rango 0-4470) durante la fase de CLC. La dosis diaria total de codeína recibida durante la fase de CLC fue 353 (DE 141) mg. Esto es aproximadamente 2,6 veces más de lo que recibieron de codeína de rescate durante la fase placebo.</p> <p>Abandonos: CLC: 9 (21%), 7 (44%) por efectos secundarios. Placebo: 4 (9%), 1 (25%) por efectos secundarios.</p> <p>Efectos adversos: estreñimiento, náuseas, mareo, boca seca, cefalea, somnolencia, vómitos, astenia, dolor abdominal y prurito, pero sólo las náuseas fueron significativamente más frecuentes que en el grupo control (32,6% vs 11,9%).</p> <p>Estreñimiento: CLC=10 (20,9%); Placebo=4 (9,5%)</p> <p>Náuseas: CLC=15 (32,6%); Placebo=5 (11,9%)</p> <p>Mareos: CLC=10 (20,9%); Placebo=7 (14,3%)</p> <p>Boca seca: CLC=6 (14,0%); Placebo=7 (14,3%)</p> <p>Cefalea: CLC=11 (23,3%); Placebo=7 (14,3%)</p> <p>Somnolencia: CLC=7 (16,3%); Placebo=2 (4,8%)</p> <p>Vómitos: CLC=6 (14,0%); Placebo=2 (4,8%)</p> <p>Astenia: CLC=4 (9,3%); Placebo=4 (9,5%)</p> <p>Dolor abdominal: CLC=4 (9,3%); Placebo=4 (9,5%)</p> <p>Prurito: CLC=3 (7,0%); Placebo=0 (0%)</p> <p>Sudoración: CLC=0 (0%); Placebo=2 (4,8%)</p>	<p>CLC mejoró la intensidad del dolor, disminuyó el consumo de analgésicos de rescate y la prefirieron con más frecuencia los pacientes y médicos.</p> <p>Conclusiones: La incidencia de náuseas fue significativamente mayor con CLC.</p> <p>Limitaciones: Definición de dolor crónico, pocos pacientes y de diversas patologías, corta duración del ECA.</p> <p>Paracetamol/codeína (600/60 mg) administrado 4 veces al día equivala aproximadamente a 15 mg de codeína de liberación controlada.</p> <p>Calidad 5</p> <p>Consort para AA 6/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Babul 2004	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Duración: 12 semanas, después de un período de lavado de 2-7 días. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del TMD OAD comparado con placebo en artrosis de rodillas. USA, 2004. Financiado por SCI-REX Corporation.</p>	<p>246 pacientes con dolor crónico moderado a severo por artrosis de rodillas, edad media de 61 años, 57-66% mujeres, duración media 12,9 años. Criterios de inclusión: ≥ 18 años, cumplir criterios ACR para artrosis de rodilla, EAV dolor ≥ 40 mm, tratados con analgésicos, opioides o AINEs ≥ 75 días. Criterios de exclusión: enfermedades no controladas, probabilidad de prótesis en el estudio, artritis, Paget, fibromialgia, no tomar analgésicos, AINEs o corticoides durante el estudio, corticoides IA o viscosuplementación, contraindicaciones para tramadol u opioides. No se excluyen la historia de abusos de sustancias.</p>	<p>- TMD OAD por la mañana (N=124). - Placebo por la mañana (N=122) Tratamiento: Titulación: inicio a 100mg y 200 al final de la 1ª sem y así hasta 400 Dosis media: 276 mg/día Medicación de rescate: paracetamol 2 gr/día durante < 3 días. Se permitió glucosamina y condroitín.</p>	<p>Medición de EAV dolor, las 3 subescalas del WOMAC, satisfacción global del paciente y del médico, sueño, retiradas por ineficacia y AA, en las semanas 1, 2, 4, 8 y 12. Abandonos: Total abandonos: TMD=63 (51%); Placebo=59 (48%) Abandonos por AA: TMD=33 (52%); Placebo=9 (15%). Abandonos por ineficacia: TMD=19 (30%); Placebo=45 (76%). AA: 98 pacientes (79%) de los pacientes del grupo de TMD frente a 78 (64%) de los pacientes del grupo placebo experimentaron algún AA. Los AA son diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, mareos, cefaleas, somnolencia y prurito. La severidad fue leve o moderada en el 90% de los casos. Mareos: TMD=41 (33%); Placebo= 15 (12%) Náuseas: TMD=30 (24%); Placebo= 10 (8%) Estreñimiento: TMD=32 (26%); Placebo= 7 (6%) Cefaleas: TMD=19 (15%); Placebo= 20 (16%) Somnolencia: TMD=10 (8%); Placebo= 2 (2%) Vómitos: TMD=9 (7%); Placebo= 0 (0%) Prurito: TMD=9 (7%); Placebo= 2 (2%) Sudoración: TMD=5 (4%); Placebo= 0 (0%) Xerostomía: TMD=4 (3%); Placebo= 1 (1%) Diarrea: TMD=12 (10%); Placebo= 5 (4%)</p>	<p>Los resultados de todas las medidas favorecieron al tramadol: dolor, WOMAC, sueño, valoración global. AA, así como su valoración por subgrupos y el riesgo absoluto. Calidad del estudio (Jadad): 5 /5 Recomendaciones Consort 6 /10.</p>
Bennett 2003	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (27 centros). Duración: 91 días. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de una combinación de TMD-paracetamol (TMD_PC) en pacientes con fibromialgia en comparación con placebo. USA, 2003. Financiado por Ortho McNeil Pharma.</p>	<p>313 pacientes con dolor por fibromialgia, edad media 50 ± 10 años, 294 mujeres (94%). Criterios de inclusión: Pacientes de 18 a 75 años con criterios ACR de 1990 para clasificación de fibromialgia con buena salud y dolor al menos moderado ≥ 40 mm (0-100). Criterios de exclusión: Embarazo o su posibilidad; fracaso del tratamiento previo con TMD; uso de TMD en los 30 días previos; dosis bajas y estables de ISRS, zolpidem y flurazepam; otros antidepresivos, ciclobenzaprina, antiépiléticos, acupuntura, TENS, hipnóticos, paracetamol, anestésicos tópicos o infiltraciones, corticoides sistémicos, relajantes musculares u otro fármaco en investigación en los 30 días previos.</p>	<p>Período de lavado de hasta 3 semanas. - TMD-PC: (N=156) - Placebo (N=157) Titulación: durante un período de 10 días: desde 1 comprimido por día hasta 1 cada 6 horas; y después hasta un máximo de 8 al día. Dosis media: TMD 151 mg/día y paracetamol 1238 mg/día (dosis media diaria $4,0 \pm 1,8$ comprimidos).</p>	<p>Medición del tiempo acumulado para su suspensión (análisis de Kaplan-Meier), dolor y alivio del dolor (Likert) durante las visitas los días 1, 14, 28, 56 y 91; total de puntos dolorosos, mialgia, SF-36, estado de salud, cuestionario del sueño y Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia (FIQ) las visitas inicial y final. Examen físico, constantes vitales, analítica y AA ($> 3\%$) según clasificación de la OMS. Abandonos: Total abandonos: TMD-PC=75 (48%); Placebo=97 (62%). Abandonos por AA: TMD-PC=29 (39%); Placebo=18 (19%). Abandonos por ineficacia: TMD-PC=45 (60%); Placebo=80 (82%) AA: Total de AA: TMD-PC= 118 (76%), Placebo=87 (56%). Náuseas: TMD-PC= 31 (20%), Placebo=18 (12%). Cefalea: TMD-PC= 22 (14%), Placebo=16 (10%). Prurito: TMD-PC= 19 (12%), Placebo=6 (4%). Mareos: TMD-PC= 15 (10%), Placebo=8 (5%). Estreñimiento: TMD-PC= 15 (10%), Placebo=5 (3%). Somnolencia: TMD-PC= 14 (9%), Placebo=7 (5%). No se comunicaron AA severos.</p>	<p>Al final del estudio los pacientes del grupo activo tenían significativamente menos dolor y mejor alivio del dolor, del FIQ, de la capacidad funcional y física. Conclusiones: Se produjeron más abandonos de cualquier tipo en el grupo placebo. La combinación TMD-PC fue eficaz para el tratamiento del dolor de la fibromialgia sin AA serios. El prurito y el estreñimiento fueron significativamente más frecuentes en el grupo TMD-PC. Calidad del estudio (Jadad): 5/5 Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Bodalia 2003	<p>La investigación constaba de 2 estudios:</p> <p>- ESTUDIO FARMACOCINÉTICO: aleatorizado, abierto con voluntarios sanos. Periodo de lavado de 7 días, seguido de la fase de tratamiento de 6 días.</p> <p>- ESTUDIO CLÍNICO: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, cruzado, multicéntrico (22 centros).</p> <p>Objetivos: Estudio farmacocinética y comparar la eficacia y tolerabilidad del 150 y 200 mg de TMD OD con TMD IR administrado 3 veces al día en pacientes con dolor artrósico moderado.</p> <p>Reino Unido Financiado por Napp Pharm.</p>	<p>ESTUDIO FARMACOCINÉTICO:</p> <p>- Criterios de inclusión: 22 voluntarios sanos (11 hombres), de 18 a 38 años.</p> <p>- Criterios de exclusión: enfermedades hepáticas, renales, respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinas o del SNC importantes o actuales; historia de abuso de sustancias; fumadores importantes; enfermedades psiquiátricas; embarazo o lactancia; participación reciente en otro ensayo clínico.</p> <p>ESTUDIO CLÍNICO:</p> <p>- Criterios de inclusión: 134 pacientes ambulatorios (edad media 60,9 años, 46% mujeres) con artrosis de columna (45%), cadera y/o rodilla confirmada radiológicamente y dolor moderado. Duración media de la enfermedad de al menos un año en la mayoría de pacientes (89%) (58% durante > 5 años).</p> <p>- Criterios de exclusión: enfermedades hepáticas, renales, respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales, endocrinas o del SNC importantes o actuales; otras fuentes de dolor; prótesis durante el estudio; historia de abuso de sustancias; fumadores importantes; enfermedades psiquiátricas; embarazo o lactancia; participación reciente en otro ensayo clínico; IMAO; AINEs en la última semana o hipersensibilidad conocida a opioides.</p>	<p>ESTUDIO FARMACOCINÉTICO:</p> <p>- Periodo de lavado de 7 días.</p> <p>- Administración de TMD OD o TMD IR durante 6 días.</p> <p>ESTUDIO CLÍNICO:</p> <p>Los pacientes fueron aleatorizados a una de las 6 secuencias de tratamiento.</p> <p>* Durante los primeros 2 días de cada tratamiento se uso paracetamol y se recogió el EAV del dolor.</p> <p>* Durante los siguientes 5 a 8 días recibieron: TMD OD 150 mg o 200 mg por la mañana o TMD IR 50 mg/8 h.</p> <p>Medicación de rescate: Se permitió paracetamol. No se permitieron otros analgésicos ni AINEs.</p>	<p>ESTUDIO FARMACOCINÉTICO: Determinaciones del fármaco en plasma y AA mediante listado.</p> <p>Abandonos: No se produjeron.</p> <p>AA:</p> <p>Total de AA: TMD OD 150 mg=4 (16%); TMD OD 200 mg=5 (22%); TMD IR=4 (19%). El perfil de AA fue similar en los tres tratamientos, los más frecuentes, náuseas, cefalea, mareos, vómitos y prurito. La mayoría (91%) de los AA fueron leves, excepto un sujeto que presentó vómitos severos con TMD OD 200 mg en 3 ocasiones.</p> <p>No se comunicaron AA serios.</p> <p>ESTUDIO CLÍNICO:</p> <p>Determinaciones del dolor EAV, antes de la medicación y después de la medicación de la mañana, por la tarde y al acostarse; se recogieron los AA mediante listado y su intensidad al inicio y final de cada periodo de tratamiento; preferencia por el tratamiento al final.</p> <p>Abandonos: 26 pacientes (20%), 19 durante el primer periodo de tratamiento. No había diferencias en el número de pacientes que se retiró de cada tratamiento.</p> <p>Abandonos por AA y/o ineficacia más pacientes estaban en tratamiento con TMD IR que con TMD OA 150 mg (7 vs 2). No se vio ninguna diferencia significativa entre TMD OA 200 mg y TMD IR, o entre los 3 tratamientos.</p> <p>AA: Más del 10% presentaron náuseas, prurito, somnolencia, mareos y cefalea. La mayoría de intensidad leve y sin diferencia significativa entre tratamientos.</p> <p>Náuseas: OD 150mg=19 (16%); OD 200 mg=27 (22%); IR=26 (22%); Vómitos: OD 150mg=5 (4%); OD 200 mg=7 (6%); IR=6 (5%); Somnolencia: OD 150mg=31 (27%); OD 200 mg=39 (32%); IR=33 (28%); Mareos: OD 150mg=17 (15%); OD 200 mg=24 (20%); IR=16 (13%); Cefalea: OD 150mg=22 (19%); OD 200 mg=25 (21%); IR=21 (18%); Prurito: OD 150mg=17 (15%); OD 200 mg=19 (16%); IR=20 (17%); Estreñimiento: OD 150mg=20 (17%); OD 200 mg=29 (24%); IR=30 (25%)</p> <p>No había AA serios.</p>	<p>Los 3 tratamientos aliviaron del dolor. No había diferencias entre los tratamientos en la media de la medicación de rescate necesaria.</p> <p>Limitaciones: Se excluyeron las enfermedades psiquiátricas. De los 22 voluntarios sanos, 2 (9%) comunicaban AA antes de iniciar el estudio y, en el grupo clínico, 11 (8%).</p> <p>Conclusiones: El TMD OD 150 y 200 mg proporcionaron una disponibilidad equivalente de tramadol comparado con el TMD IR 50 mg/8 horas. No había diferencias en la tolerabilidad entre el TMD OD y el TMD IR. La frecuencia de retiradas (19%) fue relativamente baja.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 4/5 (no se especifican los abandonos y las retiradas)</p> <p>Recomendaciones Consort: 8/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Brown 1986	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo. Duración: 15 días o menos si el dolor desaparecía completamente. Objetivos: Evaluar la eficacia, tolerabilidad y aceptación de diflunisal y paracetamol con codeína en pacientes con lumbalgia aguda inicial o recurrente de intensidad leve a moderada. USA Financiado por Laboratorios Merck Sharp & Dohme</p>	<p>Se reclutaron 47 pacientes y completaron el estudio 40 pacientes con una edad media de 29 años (18-59), 22 mujeres (55%) con una duración media del dolor de 3,35 días (1-7). Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios entre 18 y 59 años con lumbalgia aguda inicial o recurrente de intensidad leve a moderada. Criterios de exclusión: Embarazo o lactancia; alergias a aspirina, paracetamol, codeína, diflunisal u otros AINEs; historia de úlcera péptica, hemorragia gastrointestinal o de otro tipo; enfermedad cardiovascular, renal, hepática o HTA severas; dolor crónico recurrente; patología neurológica; fractura o fractura dislocación lumbosacra.</p>	<p>- Diflunisal v.o. (DIF): 1000 mg de entrada y luego 500 mg/12 h (N=19). - Paracetamol 300 mg/ codeína 30 mg v.o. (PC/C): 2 comprimidos de entrada y luego un comprimido cada 4 horas (N=21). Medidas coadyuvantes: Reposo completo y calor local durante 24 horas. Días 3 a 6: ejercicios posturales 2 veces al día durante 5 minutos. Días 7 a 15: ejercicios 3 veces al día durante 15 minutos. No se permitieron otros analgésicos o AINEs.</p>	<p>Se evaluaron los días 0, 1, 3, 5, 7, 9, 12 y 15 el grado de dolor y limitación funcional (Likert), AA, tolerancia y aceptación de la medicación por el paciente y al final la respuesta global al tratamiento. Abandonos: De los 47 pacientes, 7 no volvieron al seguimiento. AA: 8 pacientes presentaron AA del SNC y gastrointestinal (PC/C: 5/21, DIF 3/19). 3 pacientes del grupo PC/C tuvieron más de 1 AA y el total de AA fue de 10 en 21 pacientes con PC/C y 3 en los 19 pacientes de DIF.</p>	<p>Todos los pacientes mejoraron del dolor con una buena aceptación del tratamiento (excelente 1/21 de PC/C, 4/19 de DIF). Conclusiones: Ambos fármacos demostraron una eficacia analgésica equipotente, pero el diflunisal fue superior en tolerabilidad y aceptación. Los resultados demostraron que ambos fármacos eran eficaces en el tratamiento de la lumbalgia aguda de intensidad leve a moderada en pacientes ambulatorios. Limitaciones: Muy pocos pacientes para extraer las conclusiones del estudio. Calidad 4 (no describe el método de aleatorización) Consort para AA 4/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Caldwell 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (4 centros) con control activo y placebo</p> <p>Duración: fase de titulación (30 días) y fase de doble ciego (30 días)</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la oxidodona de liberación controlada (OLC) administrada cada 12 horas con oxidodona de liberación inmediata / paracetamol (OLI/PC) suministrada 4 veces al día en el dolor artrósico.</p> <p>USA No financiado</p>	<p>Se incluyeron 167 pacientes (edad media 58 años (29-85), 68% mujeres y >= 65 años 32%) con artrosis lumbar y cervical (49%) y rodilla (37%).</p> <p>Criterios de inclusión: Adultos con artrosis con dolor moderado-severo durante al menos un mes a pesar del uso regular de AINES. Criterios clínicos y Rx de artrosis. Sólo se permitieron AINES y corticoides a dosis estable a lo largo del estudio. Si tomaban opioides (101 pacientes, 60%) se suspendían.</p> <p>Criterios de exclusión: litigio, infiltraciones intraarticulares con corticoides en 6 semanas, contraindicaciones o alergias a paracetamol, oxidodona u opioides, cáncer activo, disfunción orgánica severa o historia de abuso de sustancias. Se aleatorizaron 107 pacientes para la fase de ensayo clínico.</p>	<p>Fase de titulación de dosis de OLI (30 días): (167 pacientes) 5 mg/6h v.o. con escalada de dosis hasta un máximo de 60 mg/d. No periodo lavado.</p> <p>Dosis media al final del periodo de titulación: 40 mg/d de oxidodona.</p> <p>Fase de ECA (30 días): (107 pacientes)</p> <p>A: OLC (n=34) (edad media 57 años (29-80), 53% mujeres): 10 mg/12 h a 30 mg/12 h v.o. Dosis media 39,9 mg/d. No escalada.</p> <p>B: OLI/paracetamol (n=37) (edad media 55 años (32-81), 65% mujeres): 10 mg/12 h a 30 mg/12 h v.o. Dosis media 40,3 mg/d de OLI y 2618 de paracetamol. No escalada.</p> <p>C: Placebo (n=36) (edad media 58 años (33-82), 69% mujeres). Dosis media de OLI que requirieron en la fase de titulación 37,8 mg/d. 39% de los pacientes eran >= 65 años.</p> <p>Continuaron con AINES a dosis fijas o corticoides si los tomaban. No se permitió otro analgésico.</p>	<p>Evaluaciones basal y a las 4 semanas en la fase de titulación y a las 2 y 4 semanas en la fase doble ciego.</p> <p>Fase de titulación: 60 pacientes abandonaron el estudio por AA (n=36, 6%), ineficacia (n=17, 10%), enfermedad intercurrente (n=2, 1%), violación del protocolo (n=2, 1%) y otros (n=3, 2%). Los AA motivo de suspensión fueron náuseas, vómitos, somnolencia, mareo y cefalea. Más de 2/3 de los pacientes que suspendieron por AA lo hicieron en las 2 primeras semanas de tratamiento y la mayoría estaban recibiendo 20 mg/d de OLI.</p> <p>Somnolencia: n=84 (50%); Estreñimiento: n=83 (50%); Náuseas: n=56 (34%); Prurito: n=51 (31%); Mareo: n=49 (29%); Boca seca: n=40 (24%); Vómitos: n=23 (14%); Fase doble ciego: 36 pacientes abandonaron el estudio por ineficacia (OLC n=3, OLI/paracetamol n=4 y placebo n=13), AA (OLC n=3, OLI/paracetamol n=5 y placebo n=3) y otros (OLC n=1, OLI/paracetamol n=2 y placebo n=2). Los AA causantes de suspensión del estudio fueron náuseas (2 OLC, 1 OLI/paracetamol y 2 placebo), somnolencia (1 en cada uno de los grupos), ataques de pánico (1 placebo) y gastritis, mareos y alteración emocional (1 en cada uno de ellos en OLI/paracetamol).</p> <p>Somnolencia: OLC n=18 (53%); OLI/paracetamol n=26 (70%); Placebo n=13 (36%); Estreñimiento: OLC n=24 (71%); OLI/paracetamol n=20 (54%); Placebo n=16 (44%); Náuseas: OLC n=5 (15%); OLI/paracetamol n=14 (38%); Placebo n=13 (36%); Prurito. OLC n=11 (32%); OLI/paracetamol n=14 (38%); Placebo n=19 (28%); Mareo: OLC n=4 (12%); OLI/placebo n=9 (24%); Placebo n=10 (28%); Boca seca: OLC n=11 (32%); OLI/placebo n=20 (54%); PPlacebo n=12 (33%); Vómitos: OLC n=2 (6%); OLI/paracetamol n=4 (11%); Placebo n=0 (0%); El perfil de efectos secundarios es similar en los grupos activos, pero las náuseas y la xerostomía fue menos frecuente con OLC. La mayoría de efectos adversos ocurre por igual en <65 años y ? 65 años, pero la cefalea (8%, 2%) y prurito (35%, 21%) se presentaron con menos frecuencia y los vómitos (11%, 19%) con más frecuencia en los ? 65 años.</p> <p>No evidencia de depresión respiratoria. No alteraciones en los signos vitales.</p>	<p>Fase de titulación: disminuyó la intensidad del dolor de 2,44 (DE 0,04) a 1,35 (DE 0,05), mejoró la calidad del sueño de 2,58 (DE 0,08) a 3,57 (DE 0,07). Fase de doble ciego: Mejoría en la intensidad del dolor y de la calidad del sueño en los grupos activos, sin diferencia entre ellos, y significativa respecto al grupo placebo.</p> <p>Conclusiones: OLC y OLI/paracetamol añadido a AINES era superior al placebo en la reducción del dolor y en la mejora de la calidad del sueño. Los grupos activos proporcionaron un control del dolor y de la calidad del sueño comparable. OLC se asoció con una menor incidencia de AA. OLC y OLI/paracetamol tienen un perfil de seguridad aceptable cuando se administran conjuntamente con AINES a dosis fija. La adición de un opioide puede beneficiar a los pacientes con artrosis cuyo dolor no se controla a la larga con AINES. Las necesidades de medicación fueron iguales durante el día que con la noche (71%) y, en los que eran distintas, 71% precisaron las dosis mayores por la mañana. Durante la fase de ECA los pacientes tuvieron más dolor, que parece indicar que se precisa un periodo mayor de titulación. Limitaciones: Había mayor proporción de mujeres (78%) en el grupo no aleatorizado. No realizar periodo de lavado podría ser causa de que algunos de los AA que ocurren durante la fase de doble ciego sean de la fase de titulación. Basalmente los pacientes tratados con OLC partían con una mejor calidad del sueño en comparación con OLI/paracetamol.</p> <p>Calidad 5 Consort para AA 7/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Caldwell 2002	<p>Ensayo clínico aleatorizado, control activo, multicéntrico (al menos 26 centros). FASE ABIERTA DE EXTENSIÓN.</p> <p>Duración: Fase de lavado: 7 días, Fase de doble ciego de 4 semanas y Fase abierta de extensión de 26 semanas.</p> <p>Objetivo: valorar la eficacia y seguridad de una dosis de morfina de liberación extendida (MLE) administrada por la mañana (QAM) o por la noche (QPM) en artrosis moderada-severa de rodilla y/o cadera.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Ligand Pharmaceuticals Inc y Elan Pharmaceuticals Research Corp.</p>	<p>FASE DOBLE CIEGO: N= 295 (edad media 62; 60% mujeres)</p> <p>Criterios de inclusión: Edad >= 40 años con artrosis radiológica de rodilla y/o cadera grado III-IV con una intensidad del dolor >40 (escala de 0 a 100) y poca respuesta a AINEs, paracetamol ó a tratamiento intermitente con opiáceos. 124 pacientes (42%) habían recibido previamente opioides.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad concomitante crónica y seria, cirugía o pendiente de cirugía de la articulación evaluada, peso <= 45 kg, uso de corticoides por cualquier vía el mes previo al inicio del estudio, viscosuplementación en los 6 meses previos, tratamiento con opioides más de 3 meses previo al inicio de estudio, historia de abuso de drogas, intolerancia o alergias a opioides, infiltraciones en 6 semanas previas al inicio del estudio.</p> <p>FASE ABIERTA DE EXTENSIÓN: 181 pacientes, que completaron las 4 semanas de la fase de doble ciego, participaron en la fase de extensión con MLE.</p>	<p>FASE DOBLE CIEGO:</p> <p>Se aleatorizaron 295 pacientes a uno de los 4 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MLE (n=73): 30 mg/d v.o. por la mañana QAM. - MLE (n=73): 30 mg/d v.o. por la noche QPM. - MLC (n=76): 15 mg/12h v.o. - Placebo (n=73) v.o. cada 12 horas. <p>En ningún grupo se escaló dosis.</p> <p>Cointervenciones: se permitió paracetamol (máximo 2 g/d por 3 días consecutivos). En la fase abierta se permitieron analgésicos tópicos y fisioterapia.</p> <p>Variable principal: dolor y función mediante WOMAC y EAV y efectos secundarios.</p> <p>Variabales secundarias: sueño.</p> <p>FASE ABIERTA DE EXTENSIÓN:</p> <p>Se aleatorizaron 181 pacientes a uno de los 2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - MLE QAM (n=91): 30 mg/d v.o. por la mañana QAM - MLE QPM (n=73): 30 mg/d v.o. por la noche QPM. <p>Se permitía escalada de dosis.</p> <p>Cointervenciones: se permitió paracetamol (máximo 4 g/d).</p> <p>En la fase abierta se permitieron analgésicos tópicos y terapia física.</p> <p>Variable principal: dolor y función mediante WOMAC y EAV y efectos secundarios.</p> <p>Variabales secundarias: sueño.</p>	<p>FASE DOBLE CIEGO/ Abandonos: 111 pacientes (38%): 37% del grupo MLE QAM, 42% en MLE QPM, 37% en MLC y 32% en placebo. Estos se debieron a AA (63% MLE QAM, 55% MLE QPM, 64% MLC y 22% placebo) e ineficacia (33% MLE QAM, 36% MLE QPM, 29% MLC y 61% placebo).</p> <p>AA: 197 pacientes (67%) experimentaron al menos un AA. Los más frecuentes fueron el estreñimiento y las náuseas, con frecuencia similar en grupos de morfina.</p> <p>Estreñimiento: MLE QAM (49%), MLE QPM (40%), MLC (29%) y placebo (4%); Náuseas: MLE QAM (21%), MLE QPM (32%), MLC (26%) y placebo (10%); Somnolencia: MLE QAM (16%), MLE QPM (12%), MLC (12%) y placebo (0%); Mareo: MLE QAM (10%), MLE QPM (10%), MLC (12%) y placebo (1%); Vómitos: MLE QAM (6%), MLE QPM (4%), MLC (7%) y placebo (6%); Cefalea: MLE QAM (6%), MLE QPM (4%), MLC (7%) y placebo (6%); Prurito: MLE QAM (6%), MLE QPM (10%), MLC (3%) y placebo (0%); Astenia: MLE QAM (1%), MLE QPM (6%), MLC (9%) y placebo (0%); Xerostomía: MLE QAM (3%), MLE QPM (4%), MLC (5%) y placebo (1%); No hubo muertes.</p> <p>FASE DE EXTENSIÓN / Abandonos: 95 pacientes (55%) se retiraron. La mayoría de las retiradas fueron por AA: MLE QAM (36%), MLE QPM (30%). Las retiradas por ineficacia fueron MLE QAM (11%) y MLE QPM (7%).</p> <p>AA: El estreñimiento y las náuseas fueron los más frecuentes. La incidencia fue similar entre MLE QAM y QPM. El número total de pacientes con AA fue similar en MLE QAM (n=75; 82%) y en MLE QPM (n=72; 80%). Estos AA fueron leves (n=33; 22%), moderados (n=78; 53%) y graves (n=24; 20%). Hubo más retiradas por AA en el grupo placebo (13%) y MLC (9%) comparado con los grupos MLE QAM (6%) o QPM (4%) en la fase doble ciego.</p> <p>Estreñimiento: QAM (37%) y QPM (32%); Náuseas: QAM (12%) y QPM (20%); Diarrea: QAM (15%) y QPM (10%); Somnolencia: QAM (15%) y QPM (10%); Mareo: QAM (6%) y QPM (12%); Dolor abdominal: QAM (8%) y QPM (9%); Dolor: QAM (6%) y QPM (11%); Cefalea: QAM (10%) y QPM (6%); Infección: QAM (7%) y QPM (8%); Insomnio: QAM (6%) y QPM (7%); Edema periférico: QAM (4%) y QPM (8%); Vómitos: QAM (4%) y QPM (8%); Xerostomía: QAM (3%) y QPM (6%); 4 pacientes presentaron AA serios: 1) gastroenteritis, 2) deshidratación, diarrea, hiponatremia, náuseas y vómitos, 3) estreñimiento, y 4) deshidratación, sudoración y vómitos.</p> <p>No había muertes ni alteraciones en las constantes vitales.</p>	<p>FASE DOBLE CIEGO:</p> <p>Visitas basal y a 4 semanas en ECA y a las 5, 8, 12, 18, 24 y 30 en la fase abierta. Ambas morfinas redujeron el dolor y mejoraron el sueño con una eficacia comparable; sin embargo, MLE demostró una mejoría superior en la calidad del sueño. No se observó una mejoría en la capacidad funcional (WOMAC).</p> <p>Conclusiones: La frecuencia de retiradas fue similar en todos los grupos. Los AA más frecuentes fueron el estreñimiento y las náuseas.</p> <p>Limitaciones: De los 6 AA serios, sólo 1 paciente (MLE QPM) fue ingresado por estreñimiento, pero los restantes no se sabe por qué se producen y en qué grupo. Calidad 4 (no describe el método de aleatorización)</p> <p>FASE ABIERTA DE EXTENSIÓN:</p> <p>De los que completaron el estudio, 42 (49%) continuaron tomando la misma dosis inicial de 30 mg/d y 7 la aumentaron a 120 mg/d. Todos los pacientes que había recibido placebo en la fase de doble ciego aumentaron la dosis de MLE hasta al menos 30 mg/d en la primera semana. La dosis media en la semana 30 fue de 49 mg/d (mediana 30 mg). La duración media del tratamiento durante la fase abierta fue de 113 días (4-235, mediana 121) para el grupo QAM y 115 días (2-217, mediana 170) para el grupo QPM. Se mantuvo la mejoría en la intensidad del dolor, rigidez y funcionamiento físico, manteniéndose estable de la 12 a la 30 semana. El sueño mejoró, pero no siempre se mantenía esa mejoría a lo largo del tiempo. Casi la mitad de los pacientes (49%) se mantuvieron con igual dosis de 30 mg/d siendo suficiente para controlar el dolor de la artrosis durante 30 semanas, indicando que no se produce tolerancia. Un factor de confusión pudiera ser la administración concomitante de AINEs y paracetamol. No se realizó profilaxis de náuseas ni vómitos. La incidencia de AA no dependía del momento de la administración de la MLE. Calidad 3 (ausencia de doble ciego y de método de cegamiento)</p> <p>Consort para AA 7/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Emkey 2004	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (28 centros). Duración: 91 días Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del TMD-paracetamol (TMD-PC) añadido al tratamiento de pacientes con artrosis de rodilla o cadera inadecuadamente controlados con COXIB (celecoxib o rofecoxib). USA Financiado por Ortho-McNeil Pharma.	307 pacientes ambulatorios con edad media de 61 (40-75) años, 209 (68%) mujeres, con dolor moderado (EAV \geq 50 mm) por artrosis de rodilla (77,5%) o cadera, confirmado por osteofitos en Rx, de \geq 1 año de evolución a pesar del tratamiento con celecoxib (\geq 200 mg/día) o rofecoxib (\geq 25 mg/día) o si no lo toleraban 12,5 mg/día durante 5 días durante al menos las 2 semanas anteriores. Utilizar un método anticonceptivo seguro. Criterios de exclusión: Antidepresivos, analgésicos, anestésicos tópicos, antiepilépticos, ciclobenzaprina, relajantes musculares, hipnóticos, infiltraciones con corticoides o hialuronato, fisioterapia o fármacos en investigación los últimos 30 días, historia de artritis, traumatismo, necrosis aséptica o deformidad anatómica, fracaso previo o intolerancia o tomó tramadol en el último mes, enfermedad psiquiátrica mayor o abuso de sustancias. Se permitieron los ISRS si los tomaban en el último mes.	- Periodo de lavado de COXIB: 3 semanas. - Titulación de dosis: aumentos de 1 compr. cada 3 días hasta un total de 4 compr./día el Día 10, y luego según necesidad hasta un máximo de 8 compr./día. TMD-PC: N=153. Placebo: N=154. Dosis media de TMD-PC: 4 comprimidos (154 mg de TMD y 1332 mg de PC).	Medida primaria: EAV del dolor. Medidas secundarias: proporción de alivio del dolor, valoración global por el investigador y el paciente, frecuencia y tiempo hasta la suspensión por ineficacia, WOMAC y SF-36. Abandonos: Total abandonos: TMD-PC=41(27%); Placebo=39 (25%) Abandonos por AA: TMD-PC=20 (49%); Placebo=6 (15%). Los motivos fueron náuseas (3,9%), estreñimiento (2,6%), mareos (2%) y somnolencia (2%) en el grupo TMD-PC. Abandonos por ineficacia: TMD-PC=13 (32%); Placebo=26 (67%) AA: Con TMD-PC los AA más frecuentes fueron somnolencia, náuseas y estreñimiento, mientras que el mareo fue el AA más frecuente con placebo. Somnolencia: TMD-PC=10 (6,5%); Placebo=1 (0,7%) Náuseas: TMD-PC=7 (4,6%); Placebo=1 (0,7%) Estreñimiento: TMD-PC=5 (3,3%); Placebo=0 (0%) Vómitos: TMD-PC=2 (1,3%); Placebo=0 (0%) Mareos: TMD-PC=1 (0,7%); Placebo=2 (1,3%) No se comunican AA severos. No evidencia de abuso, retirada o convulsiones.	Mejoría significativa del dolor. Conclusiones: TMD 37,5 mg/ PC 325 mg fueron eficaces y seguros cuando se añadían a los COX-2 para el tratamiento del dolor por artrosis. Baja incidencia de estreñimiento y vómitos. Calidad del estudio (Jadad): 3/5 (no describe métodos de aleatorización y cegamiento) Recomendaciones Consort: 6/10.
Fleischmann 2001	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (8 centros). Duración: 91 días. Objetivos: Valorar la eficacia y seguridad del tramadol frente al placebo en el tratamiento del dolor por artrosis de rodilla. USA Financiado por Ortho-McNeil Pharm.	129 pacientes ambulatorios entre 35 y 75 años (edad media 62,5 años, > 59% mujeres) con dolor moderado (\geq 2 en una escala de 0-4), por artrosis de rodillas (osteofitos en Rx) durante \geq 1 año y tratados con AINEs \geq 3 meses antes de entrar en el estudio, con buena salud. Duración media de la artrosis > 7 años. Criterios de exclusión: artritis de cualquier tipo, traumatismo, infección, necrosis avascular, deformidad anatómica, cirugía local o su posibilidad, infiltraciones con corticoides o hialuronato, glucosamina o a criterio del investigador.	- Periodo de lavado: 10 días. - Periodo de tratamiento doble ciego: 91 días. Fase de titulación: 7 días (incrementos de 50 mg cada 2 días hasta 200 mg/d). Fase de estudio: 84 días (se permitió aumentar la dosis hasta 400 mg/día si lo precisaban). + TMD N=63 + Placebo=66 No se permitió medicación de rescate. No se permitieron AINEs ni otros analgésicos.	Días 14, 18, 28, 56 y 91: dolor y alivio del dolor (Likert) y WOMAC. Eficacia global por el paciente y el investigador en la visita final. Abandonos: Total abandonos: TMD=43 (68%); Placebo=49 (74%) Abandonos por AA: TMD=14 (33%); Placebo=10 (20%) Abandonos por ineficacia: TMD=26 (60%); Placebo=43 (88%) La mayoría de abandonos del TMD y la mayoría de suspensiones por AA ocurrieron durante los primeros 20 días de tratamiento. No había AA serios, convulsiones o abuso. AA: Náuseas: TMD=11 (18%); Placebo=2 (3%) Estreñimiento: TMD=8 (13%); Placebo=0 (0%) Mareos: TMD=6 (10%); Placebo=2 (3%) Prurito: TMD=6 (10%); Placebo=0 (0%) Cefalea: TMD=5 (8%); Placebo=0 (0%)	Todos los parámetros investigados mejoraron significativamente en el grupo TMD. Permitieron glucosamina y fisioterapia. Conclusiones: 10 de los 14 pacientes que abandonaron por AA, lo hicieron durante los primeros 20 días, sugiriendo que una titulación más lenta podría reducir la frecuencia de retiradas. El TMD podría tolerarse mejor si la titulación se aumenta de 7 a 10 días. Limitaciones: Número importante de abandonos que podría deberse a la larga duración del estudio, prohibición del uso de medicación de rescate y la ausencia de respuesta al tratamiento. Calidad del estudio (Jadad): 5/5 Recomendaciones Consort: 5/10

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Glowinski 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, grupos paralelos, multicéntrico (7 centros)</p> <p>Duración: 7 días</p> <p>Objetivo: Comparar paracetamol 500 mg/codeína 30 mg (3 veces al día) más diclofenaco 50 mg/d con diclofenaco 100 mg/d en pacientes con artritis reumatoide con dolor persistente residual a pesar del tratamiento básico adecuado.</p> <p>Francia</p> <p>Financiado por Lab. UPSA</p>	<p>60 pacientes con una edad media de 57 años (21-73 años, 50 mujeres) con artritis reumatoide.</p> <p>Criterios de inclusión: AR con criterios ACR estable durante al menos 2 meses con la medicación habitual; dolor residual a pesar del tratamiento analgésico; dolor moderado en un escala de 5 puntos cuando se suspendían los analgésicos durante 24 horas; suspensión de los analgésicos y AINEs previos y consentían participar.</p> <p>Criterios de exclusión: contraindicación para la codeína (insuficiencia respiratoria, convulsiones, hipertensión intracraneal, IMAO); historia de abuso de opioides; contraindicación para el paracetamol (hipersensibilidad conocida, insuficiencia hepática); cirugía, sinoviortesis o infiltración local; oxicam 48 horas antes del inicio del estudio y nivel intelectual adecuado para contestar los cuestionarios.</p>	<p>La aleatorización se realizó a uno de los grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol v.o. 500 mg y codeína 30 mg administrados 3 veces al día a horas fijas (8 am, 1 pm y 7 pm) junto con un placebo de diclofenaco a las 8 am y 50 mg de diclofenaco v.o. a las 7 pm (grupo PC): 30 pacientes [media 54,8 (DE 16,1) años, 26 mujeres, duración media de AR 10,6 (DE 9,6) años]. - Diclofenaco v.o. 50 mg a las 8 am y 7 pm junto con placebo de paracetamol-codeína administrado 3 veces al día (grupo DI): 30 pacientes [media 59,4 (DE 9,9) años, 24 mujeres, duración media de AR 7 (DE 4,8) años]. <p>Se permitió medicación de rescate siempre que lo comunicaran.</p>	<p>Se recogieron diariamente las medidas de eficacia (intensidad del dolor en EAV y Likert, capacidad de realizar actividades en Likert, número de despertares por dolor, rigidez matinal, eficacia global al final del estudio en Likert, deseo de continuar con la medicación y Ritchie) y tolerancia (efectos adversos, valoración de la tolerancia al final en Likert).</p> <p>Abandonos: No hubieron abandonos por ineficacia. Por AA abandonaron 3 pacientes del PC y 1 del DI.</p> <p>AA: El número de AA (PC=8, DI=9) y la valoración de la tolerancia global no fueron significativamente diferentes (buena o muy buena: PC=82%, DI=87%).</p> <p>Dolor abdominal: PC=3, DI=5</p> <p>Prurito: PC=1, DI=0</p> <p>Vómitos: PC=1, DI=0</p> <p>Somnolencia: PC=1, DI=0</p> <p>Estreñimiento: PC=1, DI=1</p> <p>Náuseas: PC=1, DI=0</p>	<p>La eficacia analgésica fue similar entre ambos grupos respecto a la eficacia global, al deseo de continuar con el tratamiento, intensidad del dolor, Ritchie, duración de la rigidez matinal y el número de despertares.</p> <p>Conclusiones: En AR, la combinación analgésica de paracetamol 500 mg y codeína 30 mg conseguía disminuir la dosis de AINE con una mejoría similar del dolor residual persistente.</p> <p>Limitaciones: No se mencionan corticoides ni FAMES en cada grupo. Son pocos pacientes. No se informa de la medicación de rescate utilizada. Corta duración.</p> <p>Calidad 4 (no menciona el método de aleatorización)</p> <p>Consort para AA 4/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Hale 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, cruzado, multicéntrico (5 centros).</p> <p>Consta de 2 fases: Fase de titulación de 10 días y fase de doble ciego durante 6 días cada una.</p> <p>Los resultados de la fase de titulación figuran en el estudio de Salzman RT 1999.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de oxycodona de liberación controlada (OLC) cada 12 horas con oxycodona de liberación inmediata (OLI) administrada 4 veces al día en pacientes con lumbalgia persistente.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Purdue Pharma LP.</p>	<p>57 pacientes con una edad media de 55 años (DE 2, 24 mujeres) con lumbalgia crónica moderada a severa a pesar de tratamiento analgésico. Se aleatorizaron 47 pacientes. La causa más frecuente de la lumbalgia fue la enfermedad discal intervertebral seguido por la artrosis.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes >= 18 años con lumbalgia crónica estable con intensidad moderada-severa de origen no maligno; tratados con la dosis máxima de analgésicos no opioides con o sin opioides.</p> <p>Criterios de exclusión: Historia de abuso de sustancias, litigio.</p>	<p>(1) Titulación de la dosis: 10 días. Dosis en escalada hasta que se conseguía una analgesia estable 48 horas (intensidad del dolor <= 1,5 en una escala de 4 puntos con mínimos o sin efectos adversos, uso de no más de 2 suplementos de OLI al día y una dosis total diaria <= 80 mg de oxycodona):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxycodona de liberación inmediata v.o.: 5 mg 4 veces al día. - Oxycodona de liberación controlada v.o.: 10 mg cada 12 horas. <p>Cuando se alcanzaba la analgesia estable en 10 días se aleatorizaban al ensayo doble ciego.</p> <p>(2) Ensayo doble ciego: 6 días con un fármaco y luego se intercambia con la otra medicación 6 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oxycodona de liberación inmediata v.o. a la dosis determinada durante la fase de titulación 4 veces al día. Dosis media 38,5 (DE4,0) mg/d. - Oxycodona de liberación controlada v.o. a la dosis determinada durante la fase de titulación cada 12 horas. Dosis media 40 (DE 4,2) mg/d. <p>Analgesia suplementaria: oxycodona de liberación inmediata 5 mg (para los pacientes que reciben 20-40 mg/d de oxycodona) o 10 mg (para los pacientes que reciben 60-80 mg/d de oxycodona).</p> <p>Se permitieron analgésicos no opioides a dosis estable.</p> <p>Variable primaria: Intensidad del dolor en una escala Likert de 4 puntos.</p>	<p>La intensidad del dolor disminuyó de moderado a severo basalmente a ligero al final de la titulación con ambas oxicononas y se mantuvo a lo largo del ensayo doble ciego. La dosis diaria de oxiconona fue de >= 40 mg en el 68% de pacientes. En la fase de titulación la dosis media de oxiconona para una analgesia estable fue de 40 mg (4,2 DE) para OLC y 38,5 mg (4,0 DE) para OLI.</p> <p>Abandonos: 13 pacientes. De ellos, 11 pacientes abandonaron por AA, sobre todo, náuseas y vómitos: 8 con OLC (6 en la fase de titulación y 2 en la fase de doble ciego) y 3 con OLI (2 en la fase de titulación y 1 en la fase de doble ciego). Durante la fase de titulación la causa de abandono fue por náuseas y vómitos y en la fase de doble ciego por náuseas y estreñimiento (OLC=2) y cefalea (OLI=1).</p> <p>AA: La incidencia de AA disminuyeron a lo largo de las 3 fases del estudio: de 89% (51/57 pacientes) durante la titulación a 77% (36/47) en el periodo 1 y 62% (29/47) en el periodo 2 de la fase doble ciego. Los efectos adversos más frecuentes fueron estreñimiento, náuseas, prurito, somnolencia y mareo disminuyeron con el tiempo, sin embargo, la incidencia de estreñimiento no se modificó.</p> <p>Náuseas: Periodo 1: OLC 4/25 (16%), OLI 9/22 (41%). Periodo 2: OLC 3/22 (14%), OLI 3/25 (12%)</p> <p>Estreñimiento: Periodo 1: OLC 8/25 (32%), OLI 10/22 (45%). Periodo 2: OLC 10/22 (45%), OLI 7/25 (28%)</p> <p>Mareo: Periodo 1: OLC 4/25 (16%), OLI 2/22 (9%). Periodo 2: OLC 2/22 (9%), OLI 2/25 (8%)</p> <p>Prurito: Periodo 1: OLC 7/25 (28%), OLI 6/22 (27%). Periodo 2: OLC 4/22 (18%), OLI 5/25 (20%)</p> <p>Somnolencia: Periodo 1: OLC 3/25 (12%), OLI 4/22 (18%). Periodo 2: OLC 2/22 (9%), OLI 1/25 (4%)</p> <p>Vómitos: Periodo 1: OLC 7/25 (28%), OLI 6/22 (27%). Periodo 2: OLC 4/22 (18%), OLI 5/25 (20%)</p> <p>Cefalea: Periodo 1: OLC 3/25 (12%), OLI 4/22 (18%). Periodo 2: OLC 2/22 (9%), OLI 1/25 (4%)</p>	<p>Conclusiones: La oxiconona de liberación controlada administrada cada 12 horas fue comparable con la oxiconona de liberación inmediata administrada 4 veces al día en eficacia y seguridad, y es un tratamiento adecuado, administrado dos veces al día a horas fijas, para pacientes seleccionados con lumbalgia persistente que están inadecuadamente controlados con no opioides.</p> <p>Limitaciones: No se hubo periodo de lavado entre tratamientos, no se conoce la edad media de los sujetos en cada grupo, más mujeres tomaron OLC (63%) que OLI (44%), no se permitió dosis analgésica no opioide a dosis estable y corta duración. Calidad 4 (no describe el método de aleatorización)</p> <p>Consort para AA 5/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Jamison 1998	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, prospectivo abierto a largo plazo con control activo (estudio en 5 fases): Duración: 52 semanas</p> <p>Objetivo: Examinar la seguridad y eficacia a largo plazo de un AINE (naproxeno) con dos pautas de oxycodona en 36 pacientes con lumbalgia crónica no maligna.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Roxane Laboratories</p>	<p>48 pacientes fueron elegidos para participar, pero 12 no decidieron no participar o no cumplían criterios. Se aleatorizaron 36 pacientes con una edad media de 42 años; 57% mujeres, con lumbalgia crónica de una media de 6,6±7,94 años (9-312meses) de evolución.</p> <p>Diagnósticos: Síndrome de cirugía fallida (14), síndrome miofascial (9), artrosis (7), radiculopatía (5) y dolor discogénico (1). Cirugía de columna en 74,3% y 39% diagnosticados de sindr. de cirugía fallida.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes con lumbalgia > 6 meses de evolución, entre 25-65 años, con EAV dolor >40 mm en una escala de 0-100 mm, sin respuesta al tratamiento habitual (incluido cirugía) y aceptar las normas del protocolo, captados de consultas externas y mediante anuncios en el Hospital, periódicos y TV. Media edad: 42,6 años. 57,1% mujeres. Duración de lumbalgia 6,6 años.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedades malignas, enfermedades óseas agudas u osteomielitis, estenosis de canal y claudicación neurógena, enfermedades psiquiátricas mayores, historia de abuso a drogas o alcohol, embarazo, hernia discal aguda de < 3 meses, embarazo, enfermedades inestables que interfirieran con el tratamiento.</p> <p>Medidas: intensidad del dolor, sueño, actividad, SF-36, SCL-90-R, entrevista telefónica, utilidad del tratamiento y efectos secundarios. Cociente de intensidad de síntomas=Intensidad del síntoma dividido por la frecuencia comunicada X 100.</p>	<p>Estudio en 5 fases:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lavado (4 semanas) sin opioides. - Fase experimental de asignación aleatoria (16 semanas): <p>+ A: Naproxeno v.o. (máximo 250 mg 4 veces al día) (N=12).</p> <p>+ B: Oxycodona v.o. (máximo 5 mg 4 veces al día) (N=13).</p> <p>+ C: Dosis de titulación de oxycodona y morfina de liberación mantenida v.o. (N=11). Máximo 200 mg/d de equivalente de morfina. Dosis media diaria 41,1±37,7 mg/d.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase de titulación (16 semanas) (todos) de oxycodona y morfina de liberación mantenida de acuerdo con la intensidad del dolor y la capacidad para tolerar la medicación. Máximo 200 mg/d de equivalente de morfina. Dosis media diaria 61,6±47,4 mg/d. - Fase de retirada gradual (12 semanas) (todos). - Fase lavado postratamiento (4 semanas) (todos). <p>A todos los pacientes se les permitió tomar naproxeno.</p>	<p>Semanalmente se recogió dolor, actividad, humor, medicación, horas de sueño, AA e intensidad y fueron investigados en busca de signos de abuso o no cumplimiento.</p> <p>Abandonos: Sólo 1 paciente abandonó después de 7 meses.</p> <p>En la fase experimental abandonaron por AA 2 pacientes del grupo B y 1 del grupo C. En la fase de titulación un paciente se perdió.</p> <p>AA: Fase experimental: Los principales fueron xerostomía, somnolencia, cefalea, estreñimiento y náuseas. Los menos frecuentes fueron alteraciones de la memoria, distorsiones visuales, palpitaciones y pesadillas. Los que tomaban opioides tenían más AA, el número de síntomas por paciente y año fue de 66±69 de media (1-283). Los que tenían más AA probablemente tenían mayor intensidad del dolor al inicio del tratamiento, recibían compensación económica, fumaban, ganaron peso desde el inicio del dolor y no trabajaban tras 1 año de estudio. La cuantificación la intensidad de cada AA fue mayor para el estreñimiento, sudoración, xerostomía, cefalea y prurito. La intensidad de los AA fue menor en el grupo de titulación que en los otros dos grupos.</p> <p>Fase de titulación: los pacientes que toman opioides tenían más AA. Los principales fueron estreñimiento, somnolencia y mareos. Se calculó un cociente de intensidad de síntomas (1-0). Los cocientes de intensidad fueron mayores para el estreñimiento, sudoración, xerostomía, cefalea y prurito. La intensidad de los síntomas fue menor en el grupo C.</p> <p>Menos dolor, ansiedad, irritabilidad y aumento de las horas de sueño en fase titulación comparado con la fase de lavado.</p> <p>Fase lavado postratamiento: Tendencia a menos dolor y mejor humor.</p> <p>Los pacientes catalogaron la oxicodeína como el más útil (por la rapidez de acción) y al naproxeno como el menos.</p> <p>Los pacientes más jóvenes, con alteraciones del sueño, apoyo limitado y con muchos tratamientos para el dolor, comunicaron una mayor beneficio con los opioides.</p> <p>La mayoría de los pacientes (94%) fueron responsables con su uso de opioides, muchos (86%) los encuentran beneficiosos y la mayoría (82%) estaban bien y no tenían síndrome de abstinencia durante su retirada. Se detectó un paciente con probable adicción (2,8%).</p> <p>Xerostomía: B=26%, C=35%, A=19%; Somnolencia: B=22%, C=37%, A=15%; Cefalea: B=20%, C=32%, A=15%; Estreñimiento: B=18%, C=30%, A=10%; Náuseas: B=14%, C=31%, A=5%; Prurito: B=15%, C=15%, A=9%; Mareos: B=19%, C=6%, A=9%; Sudoración: B=10%, C=3%, A=7%</p>	<p>En la fase de lavado pretratamiento: no se encontraron diferencias en el dolor, humor, actividad y sueño durante las 4 semanas de esta etapa. El grupo de no opioides tenía más ansiedad y el grupo de titulación de oxycodona pasaba menos horas de pie y más acostado.</p> <p>Fase experimental: Todos los grupos mejoraron el dolor, humor y actividad. El grupo C tenía menos dolor y menos distrés emocional que los otros dos grupos. Ambos grupos de opioides tenían menos dolor y menos distrés emocional que el grupo A. No se encontraron diferencias en los niveles de actividad ni horas de sueño.</p> <p>Fase de titulación: Presentaron menos dolor, ansiedad e irritabilidad y aumento de las horas de sueño.</p> <p>El grupo B de oxycodona fue el que percibió un mayor beneficio</p> <p>Sólo 1 paciente con litigio. 6 paciente volvieron a trabajar.</p> <p>La edad y el apoyo familiar fueron los mejores predictores para un mayor beneficio con los opioides. Los cambios en la dosis proporciona al paciente una sensación de menos dolor y mejor humor que la dosis estable.</p> <p>Conclusiones: El tratamiento con opioides alivia el dolor y mejora el humor, pero no afecta consistentemente el nivel de actividad y el sueño. El tratamiento crónico con opioides parece beneficiar a los pacientes sin aumentar el riesgo de abuso. Se precisa identificar aquellas cualidades que predicen un resultado positivo con el tratamiento crónico con opioides.</p> <p>Limitaciones: Se excluyen los >65 años y enfermedades psiquiátricas, el número de pacientes por grupo es pequeño.</p> <p>Calidad 2 (no describe la aleatorización, no es ciego y, por tanto, no se describe el método de cegamiento)</p> <p>Consort para AA 7/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Jensen 1994	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, multicéntrico (15 centros). Duración: 2 semanas. Objetivo: Valorar la eficacia seguridad del TMD en comparación con el dextropropoxifeno (DPF) en el tratamiento del dolor por artrosis.</p> <p>Dinamarca, Bélgica Financiado por Günenthal, Searle Scandinavia y Continental Phar/Searle.</p>	<p>264 pacientes, edad media 68 (32-87) años, 208 mujeres (79%), con dolor moderado o severo por artrosis de rodilla y/o cadera, confirmada con RX, refractario a dosis de 4 gr/día de paracetamol durante 3 a 7 días.</p> <p>Criterios de exclusión: Embarazo, lactancia, epilepsia, fracaso orgánico, otros tratamientos para la artrosis o el dolor, alergia a opioides, IMAO, abuso de sustancias.</p>	<p>- Periodo de lavado de 2-3 días: paracetamol 4 gr/día.</p> <p>- Estudio doble ciego:</p> <p>* TMD 100 mg/8 h (N=135)</p> <p>* DPF 100 mg/8 h (N=129)</p>	<p>Semana 1 y 2: dolor (EAV), dolor durante las actividades de la vida diaria y al caminar (Likert), dolor durante el sueño (Likert), capacidad funcional y, al final, valoración global del paciente y médico. También se recogieron los AA.</p> <p>Abandonos: Número de abandonos por AA significativamente superior en el grupo TMD: náuseas, mareos y vómitos. Los principales AA con DPF fueron náuseas, estreñimiento y mareos. Abandonos por AA: TMD=48 (36%); DPF=14 (11%) AA: Total AA: TMD=75 pacientes refirieron 142 AA; DPX=41 pacientes refirieron 71 AA. Náuseas: TMD=35 (26%); DPF=13 (10%) Vómitos: TMD=23 (17%); DPF=3 (2%) Mareos: TMD=23 (17%); DPF=6 (5%) Estreñimiento: TMD=11 (8%); DPF=11 (9%) Cualquier AA: TMD=75 (56%); DPF=41 (32%) No se comunicaron AA serios.</p>	<p>Al final de la segunda semana de tratamiento, 71,6 y 70,4% de los pacientes tratados con TMD y 53,2 y 50,5% de los tratados con DPF mejoró la sintomatología durante las actividades diarias y con la marcha, respectivamente. Una gran proporción de pacientes tratados con TMD también mejoró el dolor durante el sueño comparado con los tratados con DPF (44,3% vs 30,3%). Numéricamente el TMD también fue más eficaz en la mejoría del dolor en la EAV, aunque no alcanzó significación estadística (48 vs 42 pacientes). Conclusiones: TMD se asoció con un número significativamente mayor de AA; los más frecuentes fueron náuseas, mareos y vómitos, y se retiraron por AA más pacientes que tomaban TMD. El TMD fue más eficaz que el DPF en el tratamiento del dolor de la artrosis, pero el TMD se asociaba con más frecuencia a AA. Sin embargo, considerando la naturaleza no seria de los AA y el alto número de sobredosis fatales comunicadas en la literatura con DPF, el TMD parece una mejor alternativa.</p> <p>Limitaciones: Menos de un tercio de los pacientes consumieron paracetamol u otro analgésico la quincena previa a la inclusión en el estudio. Esto indica que los pacientes incluidos en el estudio tenían una intensidad del dolor inferior a lo entendido, por lo cual las dosis altas de TMD (100 mg 3 veces al día) de este estudio sean una sobredosis relativa en la mayoría de los pacientes.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5 / 5 Recomendaciones Consort: 5/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Kjaersgaard-Anders 1	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, multicéntrico (7). Duración: 4 semanas. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento durante 4 semanas de paracetamol/codeína (PCC) versus paracetamol (PC) para aliviar el dolor crónico de la artrosis de cadera. Dinamarca Financiado por Lab. DAK</p>	<p>158 pacientes ambulatorios con una edad media de 66 (37-82) años, 38 mujeres (45,8%) (grupo PCC) y 67 (42-82) años, 34 mujeres (45,3%) (grupo PC). Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años ambulatorios con artrosis de cadera con dolor crónico que requiriera tratamiento analgésico reclutados de Enero a Mayo de 1988. Criterios de exclusión: Insuficiencia respiratoria, hepática, renal u otra enfermedad seria, historia preia de últera péptica activa o hipersensibilidad a los fármacos o incapaces de cumplir con los requerimientos del estudio.</p>	<p>- Paracetamol 1 gr / codeína 60 mg, v.o. 3 veces al día (n=83). - Paracetamol 1 gr v.o. 3 veces al día (n=75). Medicación de rescate: Ibuprofeno 400 mg (máximo 3 veces al día). No hubo periodo de lavado.</p>	<p>Se tomaron los datos basal y al final de cada semana: intensidad del dolor (Likert) por la mañana, tarde y el global de la semana, consumo de medicación de rescate, AA (tipo, severidad, número de episodios, duración y resultado), motivos de los abandonos y valoración global del tratamiento (Likert). Abandonos: A las 4 semanas 60 (38%) habían abandonado el estudio: 43 (52%) en PCC y 17 (23%) en PC; de ellos 40 (93%) y 10 (59%) fueron por AA, respectivamente. La mayor proporción de retiradas se produjo durante la primera semana (39 pacientes, 25%); 30 pacientes (36%) del grupo PCC suspendieron la medicación frente a 9 (12%) del grupo PC; de ellos, 29 (35%) y 5 (7%) por AA, respectivamente. AA: En las semanas 1-4 la proporción de uno o más AA fue 87%, 64%, 61% y 52% en el grupo PCC y 38%, 31%, 22% y 29% en el grupo PC. Significativamente más pacientes del grupo PCC tuvieron AA en cualquiera de las 4 semanas. En el grupo PCC predominaron las náuseas, mareos, vómitos y estreñimiento. Náuseas 1ª semana: PCC=34, PC=6 Mareos 1ª semana: PCC=26, PC=1 Vómitos 1ª semana: PCC=19, PC=3 Estreñimiento 1ª semana: PCC=17, PC=7. El estreñimiento se mantuvo a lo largo de las semanas en ambos grupos, en menos pacientes en el grupo PC. Sólo disminuyó en la 4ª semana en el grupo PCC (1ª semana n=17, 4ª semana n=9). Somnolencia 1ª semana: PCC=14, PC=5 Fatiga 1ª semana: PCC=10, PC=1 Dolor abdominal 1ª semana: PCC=8, PC=2 No se comunicaron AA serios.</p>	<p>La intensidad del dolor y la cantidad de medicación de rescate disminuyeron significativamente más en el grupo PCC que en el PC, en aquello que completaron la primera semana de tratamiento. El estudio se suspendió antes de lo planeado por efectos adversos. Conclusiones: Cuando se evaluaron después de 7 días de tratamiento, 180 mg de codeína y 3 gr de paracetamol diarios redujeron significativamente la intensidad del dolor por artrosis de cadera. Sin embargo, los muchos AA, principalmente gastrointestinales, y la gran cantidad de retiradas no permiten recomendar el paracetamol 3g + codeína 180 mg al día en el tratamiento a largo plazo de los pacientes ancianos con dolor crónico. Limitaciones: gran cantidad de abandonos y AA, suspensión del estudio antes de lo previsto, ausencia de periodo de lavado, no se conoce el tiempo de evolución, ni la severidad de la artrosis. Calidad 4 (no se describe el método de aleatorización) Consort para AA 4/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Lloyd 1992	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, multicéntrico (al menos 10).</p> <p>Duración: 2 semanas.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y la tolerabilidad de la dihidrocodeína de liberación controlada (DCLC) y la combinación dextropropoxifeno/paracetamol (DP/P) en pacientes con dolor crónico severo por artrosis de caderas.</p> <p>Inglaterra</p> <p>Financiado por Naap Laboratorios Ltd</p>	<p>Criterios de inclusión: 86 pacientes ambulatorios >=18 años con dolor en caderas que estuvieran recibiendo dihidrocodeína <= 240 mg/d con o sin AINEs o que pudieran beneficiarse de ella y artrosis radiológica de cadera pendientes de prótesis. Edad media 66 (33-85) años, 58 mujeres (67%).</p> <p>Criterios de exclusión: EPOC, hipersensibilidad al dextropropoxifeno, paracetamol o dihidrocodeína, IMAO, historia de abuso de alcohol o drogas, insuficiencia cardíaca, renal o hepática severa, hipotiroidismo, embarazo o lactancia, alteraciones en el hábito intestinal, >240 mg/d de dihidrocodeína o más de 8 comprimidos al día de DP/P.</p>	<p>- Dihidrocodeína de liberación controlada v.o. 60 o 120 mg/12 horas (N=43). Edad media de 66 (33-85) años, 27 mujeres (63%).</p> <p>- Dextropropoxifeno (32,5 mg)/paracetamol (325 mg) v.o. 2 comprimidos 3 o 4 veces al día (N=43). Edad media 66 (45-79) años, 31 mujeres (72%).</p> <p>Si no habían recibido dihidrocodeína o tomaban <= 6 comprimidos de DP/P se les administraba la dosis más baja y si ya tomaban dihidrocodeína o > 6 comprimidos de DP/P se les administraba la dosis más alta.</p> <p>Durante la segunda semana la dosis se aumentaba si persistía el dolor, de la dosis inferior a la superior y, si había que aumentar la dosis superior, abandonaban el estudio.</p> <p>No se permitieron otros analgésicos ni AINEs, excepto aquello que ya tomaban AINEs a dosis estable durante al menos 2 semanas</p>	<p>Se recogieron basal y al final de cada semana la severidad del dolor, el despertarse por el dolor, dolor con la movilidad pasiva y los efectos adversos (incidencia y severidad según una lista).</p> <p>Abandonos: DCLC 20 pacientes (43%) abandonaron (17 por AA, 1 por ineficacia y 1 otro motivo), 18 en la 1ª semana y 2 en la 2ª semana. DP/P 9 pacientes (21%) abandonaron (4 por AA, 2 por ineficacia y 2 otro motivo), 7 en la 1ª semana y 2 en la 2ª semana. Los abandonos no parecían relacionados con la dosis.</p> <p>AA: Las náuseas y los vómitos fueron más severos en el grupo de DCLC durante la primera semana pero al final del estudio no existieron diferencias. No se encontraron diferencias en la severidad del estreñimiento, que empeoró en la visita final en el grupo DCLC. No hubieron diferencias en los mareos. Los pacientes con D/P presentaron más dificultad para concentrarse.</p> <p>La incidencia de AA no parece relacionado con la dosis.</p> <p>Xerostomía: DCLC 28/43 (65%), DP/P 30/43 (70%)</p> <p>Dolor abdominal: DCLC 16/43 (37%), DP/P 8/43 (19%)</p> <p>Temblor: DCLC 15/43 (35%), DP/P 14/43 (33%)</p> <p>Cefaleas: DCLC 16/43 (37%), DP/P 11/43 (10%)</p>	<p>Después de 2 semanas disminuyó significativamente el dolor con la movilidad pasiva de la cadera con DCLC. No hubieron diferencias en la mejoría de la intensidad del dolor, dolor nocturno</p> <p>Conclusiones: Después de 2 semanas de tratamiento la DCLC proporcionó una analgesia superior al DP/P sin diferencias en los AA.</p> <p>Limitaciones: Corta duración del estudio.</p> <p>Calidad 3 (no describe el método de aleatorización ni del cegamiento)</p> <p>Consort para AA 9/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Mahowald 2005	<p>Estudio de cohortes con análisis retrospectivo de las prescripciones durante 3 años y análisis transversal de la eficacia y toxicidad mediante entrevistas.</p> <p>Periodo de recogida: 3 años</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento con opioides y definir la incidencia de efectos secundarios, tolerancia y adicción/abuso en una cohorte de pacientes con enfermedades espinales definidas.</p> <p>USA.</p> <p>No financiado.</p>	<p>Criterios de inclusión: Se recogieron todas las historias de los 230 pacientes del Centro de Veteranos de Minneapolis vistos entre Abril-Diciembre 1997 y se revisaron retrospectivamente a lo largo de 3 años. Edad media 59±14 años, 92,2% varones. Duración media de la enfermedad 13±13,8 años.</p> <p>- Enfermedad discal con y sin mielopatía y la estenosis espinal fueron las causas más frecuentes de dolor (148, 65%).</p> <p>- Codeína fue el opioide más prescrito, casi siempre con paracetamol, seguido por oxycodona.</p> <p>Criterios de exclusión: ausencia de historia de farmacia, los opioides eran administrados por otro centro o que tomara opioides por otro motivo distinto a patología del raquis.</p>	<p>- Tratados con opioides (N=152)</p> <p>+ < 3 meses (OCP) (n=94)</p> <p>+ >= 3 meses (OLP) (n=58)</p> <p>- No tratados con opioides (NTO) (n=74)</p> <p>Los opioides fueron codeína, oxycodona, propoxifeno, tramadol, morfina, meperidina, fentanilo o hidroxidona, solos o en combinación.</p> <p>Las entrevistas las completaron 72 OCP, 50 OLP y 45 NTO pacientes.</p> <p>La dosis de opioide se transformaba en una dosis media equivalente a 30 mg codeína = 5 mg morfina oral.</p> <p>Se recogieron la dosis diaria inicial, la máxima y la más reciente. La escalada de la dosis media de opioide se definió como un aumento >=2 equivalentes a 30 mg de codeína. Se analizaron los motivos del aumento de opioides (progresión de la enfermedad, complicación médica o quirúrgica, tolerancia o adicción).</p>	<p>Tolerancia: no se observó que la reducción de la severidad del dolor fuera diferente en OCP (disminución de 8,6 a 5,0) y OLP (disminución de 8,0 a 3,9). Además, más pacientes en OLP (69%) que en OCP (45%) experimentaron al menos una reducción del dolor del 50%, lo que sugiere que no se desarrolla tolerancia a largo plazo.</p> <p>54% de pacientes del OLP comunicaron que la medicación les ayudó "mucho" comparado con el 10% del NTO y con el 40% de OCP, que también apoya la no tolerancia.</p> <p>Efectos secundarios: 58% presentaron efectos secundarios en todos los grupos (OCP 59%, OLP 73%, NTO 37%). El estreñimiento (49%) y la sedación (31%) fueron los más frecuentes, generalmente leve, transitorio y fácilmente manejable.</p> <p>A 2 pacientes OLP con mal control del estreñimiento se cambió a oxycodona.</p> <p>Mareos, sedación, náuseas, prurito, y cefalea se produjeron en < 15% de los pacientes tratados con opioides. Ningún paciente OLP suspendió los opioides por efectos adversos. 3 (4%) de grupo OCP suspendieron los opioides por confusión y sedación, dispepsia y estreñimiento. En el grupo NTO, la dispepsia y los hematomas fueron los efectos adversos más frecuentes, y 1 paciente suspendió el ibuprofeno por sangrado gastrointestinal.</p> <p>Dosis media equivalente inicial de opioides: 5 mg/d, dosis pico medio 7,9 mg/d y última dosis o más reciente 4,3 mg/d (no apoya la tolerancia).</p> <p>Durante el periodo de estudio hubieron 19 escaladas de la dosis: 16 estaban relacionadas con emperoramiento de la enfermedad subyacente, complicaciones de la cirugía u otra casusa. En 3 pacientes OLP (5%) la escalada no se explicaba por progresión de la enfermedad y quizás fue desarrollo de tolerancia o pérdida del control de uso de opioides con conducta de abuso.</p> <p>Historia de abuso y/o adicción fue frecuente (44%) : 45% OCP, 43% OLP, 46% NO.</p> <p>La frecuencia de conducta de abuso con el tratamiento opioide fue 5%. sin que fuera más frecuente en los que tenían antecedentes de abuso de sustancias (p=0,57, riesgo relativo 2,5, IC95% 0,2-25).</p> <p>Ningún pacientes suspendió la medicación por efectos secundarios.</p>	<p>La severidad del dolor no fue distinta en los pacientes con diferente patología vertebral. Los opioides redujeron la severidad de la lumbalgia de 8,3±1,5 a 4,5±2,2.</p> <p>Conclusiones: La eficacia de los opioides fue mayor en el grupo OLP que en el grupo OCP, indicando que la eficacia se mantiene de los 3 meses a los 3 años en este estudio. Aunque la dependencia y el síndrome de abstinencia no fue el objetivo del estudio, 33% pacientes OLP comunicaron que no tomaban los opioides diariamente, lo que sugiere que no se ha desarrollado dependencia. No se apoya la hipótesis que la conducta de abuso es más frecuente en los pacientes con antecedentes de historia de abuso/adicción. Los resultados proporcionan evidencia clínica para apoyar y proteger a los médicos que tratan enfermedades musculoesqueléticas crónicas, que pueden ser reacios a prescribir opioides por las posibles sanciones de las agencias reguladoras. Más importante, los pacientes se beneficiarán de estos tratamientos eficaces y seguros.</p> <p>Limitaciones: Tratamiento de lumbalgia de etiología heterogénea con diferentes opioides. La mayoría son varones.</p> <p>Calidad 0 (por no ser un ensayo clínico)</p> <p>Consort para AA 5/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Malonne 2004	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico.</p> <p>Duración: 14 días.</p> <p>Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de 200 mg/día TMD de liberación sostenida 24 horas (OD) con placebo en pacientes con artrosis de cadera o rodilla.</p> <p>Bélgica</p> <p>Financiado por Laboratorios SMB S.A.</p>	<p>230 pacientes ambulatorios de 45 a 80 años [edad media (DE) entre 66,4 (9,2) para placebo y 67,1 (7,1) para TMD], 167 mujeres (83,5%), con artrosis de cadera y / o rodillas (criterios EULAR), EAV del dolor \geq 35 mm e índice algofuncional de Lequesne \geq 4 (0=ausencia de dolor a 20=el dolor más intenso), de \geq 6 meses de evolución, requiriendo analgésico o AINEs \geq 1 mes.</p> <p>TMD: 74 (66,7%) eran \geq 65 años; placebo 77 (64,7%). El tiempo medio de evolución de la artrosis fue de casi 6 años. Dos tercios de los pacientes tenían artrosis de rodilla.</p> <p>Criterios de exclusión: Artrosis secundaria, genu varo $> 10^\circ$, artrosis rápidamente destructiva, artrosis patelofemoral aislada o predominante, insuficiencia hepática o renal, enfermedad médica seria, infiltraciones con corticoides o corticoides sistémicos, analgésicos en 24 horas, AINEs en 48 horas y oxicames en 5 días.</p>	<p>- TMD OD 200 mg al día (N=111)</p> <p>- Placebo (N=119).</p> <p>Medicación de rescate: Paracetamol, hasta 2 gr/día.</p>	<p>Visitas: Días -7, 0, 7 y 14.</p> <p>Medida primaria: Cambio en el EAV del dolor. Medidas secundarias: Índice algofuncional de Lequesne valoración de la eficacia global y de la tolerabilidad por el paciente y el médico, tiempo para mejorar, uso de paracetamol de rescate y el número y severidad de AA.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Total abandonos: TMD=26 (23%); Placebo=7 (6%).</p> <p>Abandonos por AA: TMD=24 (92%); Placebo=2 (29%).</p> <p>AA:</p> <p>La tolerabilidad al tratamiento fue considerada buena o excelente por los pacientes en 59.5% de TMD frente al 87.4% del placebo. La tolerabilidad al tratamiento fue considerada buena o excelente por los médicos en 62,2% de TMD frente al 89,9% del placebo. 50 (45%) pacientes del grupo TMD y 23 (19.3%) del grupo placebo experimentaron al menos un AA.</p> <p>Se consideraron relacionados con el tratamiento 144 AA: TMD=124 (86%); Placebo=20 (14%).</p> <p>37/124 AA descritos en el grupo TMD fueron considerados severos frente a 1/ 20 en el grupo placebo.</p> <p>Se produjo un fallecimiento (muerte súbita) por causa no conocida en el grupo placebo. No se produjeron AA serios en el grupo placebo.</p> <p>Náuseas: TMD=25 (22,5%); Placebo= 8 (6,7%)</p> <p>Vómitos: TMD=19 (17,1%); Placebo= 1 (0,8%)</p> <p>Somnolencia: TMD=13 (11,7%); Placebo= 0 (0%)</p> <p>Estreñimiento: TMD=11 (9,9%); Placebo= 2 (1,7%)</p> <p>Mareos: TMD=9 (8,1%); Placebo= 2 (1,7%)</p> <p>Astenia: TMD=7 (6,3%); Placebo= 0 (0%)</p> <p>Cefalea: TMD=5 (4,5%); Placebo= 2 (1,7%)</p> <p>Sudoración: TMD=3 (2,7%); Placebo= 0 (0%)</p>	<p>El dolor se redujo significativamente con TMD, mejoría en la valoración de la eficacia global. Un 60% de los pacientes con TMD no utilizaron medicación de rescate. La mejoría aparecía antes de los 7 días (88%) en TMD, con una media de 3 días. Respondedores (reducción del dolor \geq 30%) ocurrió en el 64,7% del TMD y 50% del placebo.</p> <p>Conclusiones: El TMD OD 200 mg fue más eficaz que el placebo en aliviar el dolor de los pacientes con artrosis de cadera o rodilla.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5 /5</p> <p>Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Milligan 2001	Estudio abierto, multicéntrico (al menos 9 centros), internacional (9 países). Duración: 12 meses. Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad del fentanilo transdérmico en pacientes con dolor crónico no maligno. Reino Unido. Financiado por Lab. Janssen	532 pacientes con dolor crónico (nociceptivo, neuropático o mixto) que habían sido tratados con opioides potentes con una edad media de 51 (DE 0,56) años, 275 mujeres (51,7%) y una media de 8,8 (DE 0,34) años de evolución del dolor. El dolor crónico se clasificó según los diferentes ejes del IASP, era de distintos orígenes y el 42,1% (224 pacientes) era del tejido conectivo o musculoesquelético. Criterios de inclusión: Pacientes >= 18 años con dolor crónico no maligno de al menos 6 semanas que precisara tratamiento con opioides potentes y, que en un test de prueba de fentanilo, aliviara el dolor moderado y la dosis permaneciera estable al menos la semana previa al estudio. Se reclutaron 532 pacientes con dolor crónico no maligno. Criterios de exclusión: Historia de alergias o hipersensibilidad a opioides o de abuso de sustancias; enfermedades cutáneas que no permitieran aplicar el parche; disminución del nivel de conciencia o incapacidad para dar el consentimiento; embarazo, lactancia o posibilidad de embarazo; aislamiento social; y enfermedades psiquiátricas (excepto la depresión); historia de enfermedades cardíacas, del SNC o respiratorias severas y haber participado en estudios en los 30 días previos. Se permitieron los 103 pacientes que habían participado en el estudio de Allan L 2001.	La dosis inicial fue la equivalente del opioide que estuviera tomando las 24 horas antes. Hubo una titulación de dosis con parches de 25, 50, 75 y 100 µg/h, sin límite de dosis. Se permitió tomar morfina de liberación inmediata (comenzando con 5 mg) cada 4 horas si lo precisaban. Si necesitaban 60 a 90 mg de morfina durante 2 días en cualquier periodo de 3 días se aumentaba la dosis de fentanilo al siguiente parche. 95% de los pacientes tomaban medicación concomitante. La variable principal fue el control del dolor (semanal), la satisfacción global con el tratamiento (trimestral), la preferencia del paciente por fentanilo (mensual) y la calidad de vida (SF-36, trimestral), medicación de rescate (semanal) y AA (mensual).	La dosis media al comienzo fue de 48 µg/h que aumentó a 90 µg/h en el mes 12. La dosis media a lo largo de todo el estudio fue de 73 µg/h. Abandonos: El estudio lo completaron 301 pacientes (57%) y lo suspendieron prematuramente 231 (43%). 130 (25%) se retiraron por AA, 39 (7%) por ineficacia y el resto por otras razones. Las retiradas durante los primeros meses fueron por AA o ineficacia, mientras que las retiradas tardías (> 6 meses) raramente fueron por esas razones. Las 130 retiradas por AA fueron por náuseas 38 (7%), vómitos 26 (5%), somnolencia 20 (4%), mareos 13 (2%), sudoración 13 (2%), anorexia nerviosa 9 (2%). Las retiradas por AA fueron más frecuentes en ancianos (32%) que en jóvenes (23%), sin embargo, la mayoría no estaban relacionados con la medicación. En relación con la medicación, se retiraron 20% de ancianos y 19% de jóvenes: náuseas (10% vs 7%, respectivamente), vómitos (3% vs 5%), somnolencia (7% vs 3%). 9 muertes, sólo 1 posiblemente relacionada (bronconeumonía severa). AA: La mayoría fueron de intensidad leve a moderada. Los AA más severos fueron las náuseas (9%), vómitos (8%) y sudoración (7%). La incidencia de AA permaneció estable durante el estudio y no aumentó con el tratamiento prolongado. Los más frecuentes fueron náuseas (31%), estreñimiento (19%), somnolencia (18%), aumento de la sudoración (17%) y vómitos (15%). Uno o más AA fueron considerado posible o definitivamente relacionados con el fentanilo en el 73% y 32%, respectivamente. Los efectos adversos específicos de los opioides fueron muy raros, y excepto el síndrome de retirada de opioides, no se consideraron definitivamente relacionados con el tratamiento: depresión respiratoria (<1%), insuficiencia adrenal (<1%), abuso de sustancias/dependencia (1%) y síndrome de retirada de opioides (3%). AA serios en 38 pacientes (7%): náuseas (16%), vómitos (13%), somnolencia (11%) y agravamiento de la enfermedad (11%). El tipo y la incidencia de efectos adversos fue similar en mayores (>= 65 años) y en jóvenes (< 65 años), aunque las cefaleas, síntomas flu-like y aumento de la sudoración fue algo más frecuente en jóvenes, y la somnolencia, depresión, anemia, bronquitis y dispepsia en mayores. 4 casos sugestivos de depresión respiratoria (1 intento de suicidio polimedicaado; 1 bradipnea leve; 2 bradipnea leve e hipoventilación moderada). 3 casos de insuficiencia adrenal (2 posiblemente relacionados y 1 no relacionado). 3 casos de abuso de sustancias (2 moderados y 1 severo, alcohol, diazepam, morfina). Ningún caso de adicción. 2 casos de dependencia física moderada. Síndrome de retirada de opioides en 3%.	Antes de entrar en el estudio, los opioides más utilizados fueron: morfina (48%) y fentanilo (28%). La dosis media de fentanilo aumentó de 48 a 90 µg/h durante un periodo de 12 meses. La dosis media global fue 73 µg/h (68-78). Durante el tratamiento el 67% mejoraron del dolor, 42% estaban globalmente satisfechos y la mayoría (89%) preferían fentanilo. La calidad de vida mejoró. La dosis media diaria de morfina de rescate permaneció constante: mes 1, 27,8 mg; mes 9, 31 mg; mes 12, 30,4 mg. Conclusiones: El fentanilo TTS a largo plazo proporcionaba un grado estable de control del dolor en la mayoría de pacientes con dolor crónico no maligno de moderado a severo. Fue preferido por la mayoría de los pacientes comparado con la medicación opioide previa. Globalmente, fue bien tolerado a largo plazo, con baja incidencia de AA potencialmente serios como el abuso, dependencia y depresión respiratoria. Sin embargo, es importante que los pacientes que recibían fentanilo se sometieran a una cuidadosa valoración y monitorización. Limitaciones: No es un ECA ni cohorte. Comentario: A pesar de no ser un ECA, se incluye por el volumen de pacientes y el largo tiempo de seguimiento que tiene interés en detectar ciertos AA como la tolerancia, dependencia o adicción. El porcentaje de opioides previo a la entrada en el estudio puede estar influido por los pacientes procedentes del estudio de Allan, tratados con morfina y fentanilo. Calidad 1 (no es un ensayo clínico aleatorizado) Consort para AA 6/10

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Mongin 2004	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (21 centros), internacional (4 países). Duración: 12 semanas Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad de la formulación de TMD de liberación sostenida durante 24 horas (OA) frente a la convencional de liberación retard 12 horas (BI) en pacientes con artrosis de rodilla. Francia Financiado por La-bopharm Inc.</p>	<p>431 pacientes de 40 a 75 años (edad media 60±9,3 años, 40% >= 65 años, 81-84% mujeres) con artrosis de rodillas moderada a moderadamente severa, con criterios ACR para su clasificación y confirmación radiológica o artroscópica, y una puntuación basal >= 150 mm en la subescala del dolor del WOMAC (corresponde a artrosis moderada a severa: 150-200 mm) Criterios de exclusión: Artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas, artritis secundaria, IMC >= 35 Kg/m2, enfermedad importante que halla requerido, hospitalización, epilepsia, enfermedades intestinales causantes de malabsorción, embarazo o lactancia, enfermedad hepática o renal importante, suspensión previa del tramadol por AA, otra investigación en el mes anterior, abuso de sustancias, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos, ISRS.</p>	<p>Constaba de 3 fases: - Fase basal: suspensión de toda la medicación para el tratamiento del dolor. - Fase de titulación (4-12 días): la dosis diaria de TMD se aumentaba o disminuía en 100 mg cada 2-3 días, basado en la eficacia y tolerabilidad, hasta establecer una dosis óptima (100-400 mg/día). - Fase del mantenimiento (12 semanas): TMD a dosis fija: *TMD OD (comprimidos de 100 y 200 mg) 24 h por la mañana (N=215). * TMD BD (comprimidos de 100, 150 y 200 mg) cada 12 h (N=215). Dosis media óptima con ambos tratamientos: 200 mg/día (34% y 37% precisaron dosis > 200 mg/día en TMD OD y BI, respectivamente.</p>	<p>Visitas basal (al final de la titulación), semanas 3, 6 y final (12). Medidas de de las 3 subescalas y total del WOMAC, valoración del dolor diaria (Likert) y respecto al día previo (EAV), valoración global del paciente e investigador (Likert), analíticas y AA. Abandonos: Total abandonos: 70 pacientes (16%). TMD OD=33 (15%); TMD BD=37 (17%). Abandonos por AA: De los 70 pacientes, 41 (59%) abandonaron por AA: 21 en la fase de titulación y 20 en la de mantenimiento. TMD OD=19 (58%); TMD BD=22 (59%). Abandonos por ineficacia: TMD OD=2 (6%); TMD BD=2 (5%). AA: TMD OD=174 (81%); TMD BD=170 (79%). La mayoría de los AA fueron leves o moderados (TMD OD=67%; TMD BI=64%). 11 AA serios aparecieron en 11 pacientes (3 en TMD OA y 8 en TMD BI): 3 posiblemente relacionados con el TMD: enfermedad cerebrovascular que acabó con la muerte de la paciente, no relacionada con la medicación, dolor torácico y neoplasia vesical Lo vómitos o mareos/vértigo fueron más severos en el grupo TMD BI (vómitos severos: TMD OD 2% vs TMD BI 23%; mareos o vértigo: TMD OD=55 (25,6%); TMD BD=79 (36,7%). Náuseas: TMD OD=70 (32,6%); TMD BD=73 (34%). Estreñimiento: TMD OD=73 (34%); TMD BD=65 (30,2%). Somnolencia: TMD OD=65 (30,2%); TMD BD=46 (21,4%). Cefaleas: TMD OD=27 (12,6%); TMD BD=38 (17,8%). Vómitos: TMD OD=18 (8,4%); TMD BD=31 (14,4%). El tiempo medio de comienzo de los AA más frecuentes y la mediana de la duración fue similar en ambos grupos (media del comienzo entre 3 y 13 días y duración entre 2 y 18 días dependiendo del AA). La incidencia de cefaleas, vómitos y debilidad se estabilizó después de 7 días, mientras que los mareos, las náuseas y la somnolencia requirieron 30 días. El estreñimiento se mantuvo a lo largo del estudio en ambos grupos.</p>	<p>No se encontraron diferencias en las puntuaciones del WOMAC, intensidad del dolor, valoración del dolor diario, indicando una eficacia mantenida para el TMD OD. Conclusiones: Más pacientes con TMD BD presentaron mareos/vértigo (37% vs 26%), vómitos (14% vs 8%) y cefalea (18% vs 13%) mientras que los pacientes con TMD OD comunicaron más somnolencia (30 vs 21%). Este estudio demostraba que el TMD OD proporcionaba una eficacia analgésica mantenida a lo largo de las 24 horas y un perfil de seguridad clínicamente favorable, ambos proporcionan un claro beneficio clínico. El TMD produce una mejoría inmediata y significativa en el dolor durante los primeros días de tratamiento. El TMD OD proporcionó una ventaja clínica y estadística con respecto a la incidencia de mareos y una ventaja clínica con respecto a los vómitos y cefalea, que fueron menos intensos y severos que con TMD BI. En el grupo TMD BI, la somnolencia fue significativamente menos frecuente. La literatura recomienda la titulación lenta del TMD, sobre >= 10 días, para disminuir el porcentaje de pacientes que abandonan el tratamiento por AA. Los resultados apoyan esta recomendación, sólo el 8,8% de los pacientes del TMD OD y el 10,2% del TMD BI suspendieron el tratamiento por AA a pesar de una titulación más rápida (3 días hasta 200 mg). Es posible que formulaciones de liberación más lenta puedan permitir un titulación más rápida con una menor incidencia de abandonos por AA. Limitaciones: Criterios de exclusión muy restrictivos. 99% de los pacientes tenían otras patologías concomitantes: enfermedades vasculares (66%), cardíacas (25%), gastrointestinales (25%) y oculares (21%). Se excluyeron los pacientes > 75 años porque la eliminación del TMD puede ser prolongada por fracaso de la función hepática y renal. Calidad del estudio (Jadad): 5 /5 Recomendaciones Consort: 4/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Moulin 1996	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, cruzado.</p> <p>Duración: 22 semanas</p> <p>Objetivo: Demostrar que la morfina oral mejora el dolor y la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico de origen en tejidos blandos o musculoesquelético (fundamentalmente cervicalgia, lumbalgia y síndrome miofascial) resistente.</p> <p>Canadá.</p> <p>Financiado por Lab. Purdue Frederick.</p>	<p>61 pacientes entraron en el estudio con una edad media de 40,4 (26-67) años, 59% mujeres.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes de 18-70 años con dolor musculoesquelético estable de al menos de 6 meses de duración de intensidad moderada (en Likert o >5 en EAV), refractario a AINEs y al menos a un antidepresivo tricíclico, que a juicio del médico precisa morfina.</p> <p>Criterios de exclusión: Embarazo o su posibilidad; historia de abuso de drogas o alcohol; historia de psicosis o depresión mayor; dolor neuropático; cefalea aislada; insuficiencia cardíaca o infarto; alergia a morfina o codeína; historia de asma, epilepsia, insuficiencia hepática o renal; uso previo de opioides mayores.</p> <p>Las patologías más frecuentes fueron síndrome de dolor regional de partes blandas, algunos con artrosis sobreimpuesta.</p>	<p>Duración: 3 semanas de titulación, 6 semanas de evaluación y periodo de lavado de 2 semanas en cada cruzado.</p> <p>1. Fase de titulación (3 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morfina (comprimidos de 15, 30 y 60 mg dos veces al día): graduación semanal hasta conseguir el alivio del dolor con máxima tolerancia. Máximo 60 mg/12 h. - Benzotropina (cápsulas de 0,25, 0,5 y 1 mg): graduación semanal hasta conseguir el alivio del dolor con máxima tolerancia. Máximo 1 mg/12 h. <p>2. Fase de evaluación (6 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Morfina (comprimidos de 15, 30 y 60 mg dos veces al día): dosis alcanzada en la fase de titulación. - Benzotropina (cápsulas de 0,25, 0,5 y 1 mg): dosis alcanzada en la fase de titulación. <p>3. Fase de lavado (2 semanas): Reducción de los fármacos en orden inverso a la titulación, manteniendo la menor dosis durante la 2ª semana del lavado.</p> <p>Medicación de rescate: Paracetamol 500 mg 4 veces al día.</p> <p>La benzotropina no tiene propiedades analgésica pero remedia los efectos secundarios de la morfina, sedación, aturdimiento, náuseas, xerostomía, estreñimiento y retención urinaria.</p>	<p>Basal y semanal se evaluaron la intensidad del dolor (EVA y McGill Pain Questionnaire), alivio del dolor y preferencia por el fármaco y basal y al final de cada fase se valoró el estado psicológico (SCL-90 y Profile of Mood States), estado funcional (Sickness Impact Profile y Pain Disability Index), cognitivo (High Sensitivity Cognitive Screen) y AA.</p> <p>Dosis media de morfina fue 83,5 mg/d y de benzotropina 1,7 mg/d.</p> <p>Abandonos: Se reclutaron 103 pacientes: 42 decidieron no participar, 15 se retiraron por ineficacia y/o AA (11 en la titulación con morfina y 4 con benzotropina) y 46 completaron el ECA. No hubieron diferencias entre los que abandonaron y los que continuaron el estudio.</p> <p>AA: Los vómitos, mareos, estreñimiento, náuseas, hiporexia y dolor abdominal fueron más frecuentes con morfina.</p> <p>Vómitos: Morfina=18 (39%); Benzotropina=1 (2%)</p> <p>Mareos: Morfina=17 (37%); Benzotropina=1 (2%)</p> <p>Estreñimiento: Morfina=15 (41%); Benzotropina=2 (4%)</p> <p>Hiporexia/náuseas: Morfina=18 (39%); Benzotropina=3 (7%)</p> <p>Dolor abdominal: Morfina=10 (22%); Benzotropina=2 (4%)</p> <p>Fatiga: Morfina=10 (22%); Benzotropina=3 (7%)</p> <p>Xeroderma/prurito: Morfina=7 (15%); Benzotropina=2 (4%)</p> <p>Xerostomía: Morfina=8 (17%); Benzotropina=10 (22%)</p> <p>Diarrea: Morfina=6 (13%); Benzotropina=6 (13%)</p> <p>Somnolencia: Morfina=6 (13%); Benzotropina=8 (17%)</p> <p>Confusión: Morfina=0 (0%); Benzotropina=7 (15%)</p> <p>Dependencia psicológica: No diferencias en la preferencia por morfina o placebo. 4 pacientes (8,7%) deseaban la morfina y 2 (4,3%) el placebo. No parecía existir una conducta de adicción. Bajo riesgo de adicción.</p>	<p>Se observó una mejoría del dolor en el grupo de morfina, sin diferencias en otras variables.</p> <p>20 pacientes fueron titulados a la dosis más alta de morfina (60 mg/12 h), 22 a las dosis media (30 mg/12 h) y sólo 4 a la dosis más baja (15 mg/12 h).</p> <p>Conclusiones: En pacientes con dolor regional crónico refractario de origen musculoesquelético, 9 semanas de morfina oral en dosis de hasta 120 mg/d puede conferir analgesia con bajo riesgo de adicción pero es improbable que mejore el estado psicológico o funcional.</p> <p>Limitaciones: Pocos pacientes, muchos abandonos.</p> <p>Calidad 4 (no describe el método de aleatorización)</p> <p>Consort para AA 3/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Mullican 2001	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, control activo, multicéntrico (58 centros). Duración: 4 semanas. Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de los comprimidos de tramadol-paracetamol (TMD-PC) con las cápsulas de paracetamol-codeína (PCC) en pacientes adultos con lumbalgia y/o artrosis. USA</p> <p>Financiado por R.W. Jonson Pharmaceutical Research Institute y Ortho-McNeil Pharmaceutical Inc.</p>	<p>462 pacientes \geq 18 años [edad media 57,6 años, de 22-91 años, 286 mujeres (62%)] con dolor crónico (dolor persistente durante \geq 6 meses) leve a moderado por artrosis de cualquier articulación o dolor lumbar y buen estado de salud.</p> <p>Criterios de exclusión: embarazo o su posibilidad, epilepsia, historia de abuso de sustancias, tendencias suicidas, IMAO, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos u otros fármacos que redujeran el umbral convulsivo, o alergia, intolerancia o contraindicación a cualquiera de los medicamentos del estudio.</p> <p>Patologías: Lumbalgia crónica 112 pacientes (24%), artrosis 162 (35%) y lumbalgia y artrosis 188 (41%). De los 350 pacientes con artrosis, la rodilla (228 pacientes, 65%) y la columna lumbar (184 pacientes, 53%) fueron las localizaciones más frecuentes.</p>	<p>Suspensión de todos los analgésicos 6 horas antes de entrar en el estudio.</p> <p>Aleatorización 2:1:</p> <p>- TMD-PC (37,5/325 mg) [N=309 con una edad media 56,2\pm13,7 años, 192 mujeres (62%).</p> <p>- PCC (30/300 mg) [N=153 con una edad media 60,4\pm13,6 años, 94 mujeres (61%).</p> <p>Titulación: 1-2 comprimidos (y un número equivalente de cápsulas) cada 4-6 h según el dolor hasta un máximo de 10 al día (8 en $>$ 75 años).</p> <p>Medicación de rescate: Ibuprofeno: 400 mg/4-6 h según necesidad.</p>	<p>Visitas días 1, 8 15 y 22. Medida del alivio del dolor (Likert) e intensidad del dolor (Likert) medidos a los 30 minutos y luego cada hora durante 6 horas la primera dosis del día cada semana; valoración de la eficacia por el investigador y el paciente (Likert), dosis de la medicación en estudio y de la medicación de rescate.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Abandonos por AA: TMD-PC=37 (12%); PCC=21 (14%).</p> <p>AA:</p> <p>Total de AA: TMD-PC=220 (71%); PCC=117 (76%).</p> <p>La incidencia global de AA fue comparable con una proporción significativamente mayor de pacientes con PCC con somnolencia (24% [37/153] vs 17% [54/309]) o estreñimiento (21% [32/153] vs 11% [35/309]) y una mayor proporción de pacientes con TMD-PC con cefalea (11% [34/309] vs 7% [11/153]).</p> <p>Posibles reacciones alérgicas: TMD-PC=26 (8%); PCC=12 (8%) que se manifestaron, sobre todo, como rash o prurito.</p> <p>No había AA serios en ningún grupo.</p> <p>1 paciente fue hospitalizado después de la 1ª dosis de TMD+ACAP por dolor torácico que no se relacionó con la medicación, ni motivó el abandono del tratamiento.</p> <p>No hubo signos de abuso o dependencia en ningún grupo. No aparecieron convulsiones, pero se excluyeron los pacientes con medicación que pudieran disminuir el umbral epileptógeno.</p> <p>Somnolencia: TMD-PC=54 (17%); PCC=37 (24%).</p> <p>Náuseas: TMD-PC=53 (17%); PCC=29 (19%).</p> <p>Mareos: TMD-PC=47 (15%); PCC=21 (14%).</p> <p>Estreñimiento: TMD-PC=35 (11%); PCC=32 (21%).</p> <p>Cefaleas: TMD-PC=34 (11%); PCC=11 (7%).</p> <p>Vómitos: TMD-PC=22 (7%); PCC=10 (7%).</p> <p>Xerostomía: TMD-PC=16 (5%); PCC=10 (7%).</p> <p>Astenia: TMD-PC=15 (5%); PCC=9 (6%).</p>	<p>El alivio del dolor y los cambios en la intensidad del mismo, porcentaje de mejoría del dolor y la suma de las diferencias de la intensidad del dolor, la valoración global de la eficacia por el paciente y el investigador y el porcentaje de pacientes que necesitaban el ibuprofeno fueron similares entre los dos grupos.</p> <p>Dosis media equivalente: 3,5 cápsulas o comprimidos diarios (TMD-PC: 131/1133mg y PCC: 105/1054mg).</p> <p>Dosis máxima diaria: 5,5 comprimidos o 5,7 cápsulas.</p> <p>Conclusiones: El TMD-PC fue tan eficaz como el PCC en el tratamiento de la lumbalgia y de la artrosis, 30 minutos después de cada dosis. Ambos tratamientos fueron equipotentes y se asociaban con similar incidencia global de AA, pero TMD-PC era menos probable que se asociara a estreñimiento o somnolencia.</p> <p>Limitaciones: Ausencia de grupo placebo; 21% de los pacientes tenían dolor leve.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5/5</p> <p>Recomendaciones Consort: 6/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Mystakidou 2003	Abierto, prospectivo, multicéntrico (al menos 9 centros), internacional. Duración hasta 4 años. Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad del fentanilo transdérmico en relación a la calidad de vida estratificado de acuerdo con el tipo de dolor y la etiología. Grecia No financiado	529 pacientes reclutados de Mayo 1996 a Marzo 2002, edad media de 56,6 (DE 14,5) (21-88) años, 299 mujeres (56,5%). Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años con dolor crónico no maligno tratado con morfina (media 90 mg) o codeína (180-360 mg) y que no controlan el dolor o presentan efectos secundarios, y esperanza de vida \geq 3 años. Criterios de exclusión: Historia de abuso de sustancias; cirugía en los 7 días precedentes; contraindicaciones para los opioides y uso de opioides fuera del régimen de tratamiento indicado.	- Fentanilo TTS: Se transformaron las dosis de opioides previos a fentanilo TTS. A todos los pacientes con codeína (n=357), excepto a 2, se les administró fentanilo TTS 25 μ g/h. A los pacientes con morfina (172 pacientes, mediana de dosis 90 mg) se les administró fentanilo entre 25-75 μ g/h. Se realizaron aumentos de 25 μ g/h para mantener EAV del dolor \leq 2. - Se permitió morfina de liberación inmediata cada 4 horas durante las primeras 12 horas como medicación de rescate. - Se permitieron AINEs y coadyuvantes (antidepresivos y antiépiléticos), laxantes, antieméticos y antihistamínicos.	Visitas semanales o mensuales. Basal, 48 h, 7,14 y 28 días, 2, 4, 6,8, 10, 12, 18 y 24 meses y a intervalos de 12 meses. Se recogieron escalas de calidad de vida y dolor y los efectos secundarios de acuerdo al Common Toxicity Criterion. Abandonos: 55 pacientes se retiraron (todos, excepto 1, antes del 28 día de seguimiento). 31 se retiraron por razones personales (n=7) o por ineficacia (n=24) y 24 por AA (11 somnolencia y/o mareos; 6 rash/o sudoración y 7 por vómitos). Ningún paciente experimentó depresión respiratoria. No hubieron muertes ni alteración de las constantes vitales. AA: La frecuencia de efectos secundarios disminuyó rápidamente con el tiempo, y los pacientes que no experimentaron un adecuado control del dolor se identificaron en 28 días. La duración media del tratamiento para un control eficaz del dolor fue de 10 meses, y el 90% mantuvieron la eficacia. En el análisis basal a los 12 meses (n=173), la media de fentanilo fue: basal 27 (DE 8,2) μ g/h; 28 días, 49,3 (DE 24,6) μ g/h; 6 meses, 51,4 (DE 30,6) μ g/h; y 12 meses 46,3 (DE 32,9) μ g/h. Esto indica que los pacientes con fentanilo a largo plazo reciben dosis más altas, pero no significativamente diferentes (no tolerancia).	El fentanilo mejoró significativamente la calidad de vida en 28 días y el control del dolor en 48 horas. La mejoría no se ve influenciada por el tipo o etiología del dolor. La duración media del tratamiento para un manejo adecuado del dolor fue de 10 meses, el 90% mantuvieron tal eficacia. Mejora la calidad de vida (QOL-SF12) Conclusiones: El fentanilo es eficaz y seguro en el manejo del dolor independientemente de las características del paciente y de los factores demográficos. Los pacientes con dolor neuropático se demuestra una eficacia similar que para el dolor nociceptivo. Limitaciones: No se conoce el tiempo de evolución, no figura la exclusión de enfermedades severas. Se incluyó dolor neuropático, nociceptivo o mixto, de etiología degenerativa o mecánica (dolor degenerativo, lumbar o ciático, osteoporosis, Buerger y dolor diabético), traumática o quirúrgica. Comentario: No es un ECA ni cohorte, pero el estudio a largo plazo con muchos pacientes permite detectar ciertos AA como la dependencia, adicción o tolerancia. Calidad 1 (no es un ensayo clínico aleatorizado) Consort para AA 3/10

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Palangio 2002	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, grupo paralelo, multicéntrico (18 centros). Duración: 8 días. Objetivo: Comparar la eficacia y tolerabilidad de la combinación hidrocodona 7,5 mg e ibuprofeno 200 mg (HC/IB) con la combinación oxycodona 5 mg y paracetamol 325 mg (OX/PC) en el tratamiento de la lumbalgia aguda moderada o severa. USA Financiado por Lab. Abbott</p>	<p>147 pacientes con una edad media de 45,4 años, 76 varones (51,7%). Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios \geq 18 años con lumbalgia aguda moderada o severa (Likert de 4 puntos) que precisaran opioides o combinación de opioides y no opioides, cuya causa fuera exacerbación de una enfermedad crónica (hernia discal, daño ligamentoso, osteoporosis o artrosis) o lumbalgia de inicio, reclutados en las primeras 48 horas. Criterios de exclusión: Alergia a opioides, paracetamol o AINEs; otro episodio de lumbalgia en el mes precedente; cirugía de columna; TENS durante el estudio; dolor de etiología maligna, insuficiencia severa cardíaca, SNC, gastrointestinal, hematológica, hepática, renal o respiratoria; úlcera péptica; historia de abuso de alcohol o drogas; embarazo, lactancia o posibilidad de embarazo; otros fármacos ensayados en el mes precedente. Causas más frecuentes de lumbalgia: daño músculo-ligamentoso (97/157; 66%), discopatía degenerativa (27/147; 18,4%), hernia discal (8; 5,4%), artropatía/artrosis facetaria (6; 4,1%), fractura osteoporótica (2; 4,1%), estenosis espinal (1; 0,7%), síndrome de la cirugía fallida (1; 0,7%) y otros (5; 3,4%). Tipo de dolor: partes blandas (83; 56,5%), mixto (37; 25,2%), óseo (14; 9,5%) y neuropático (13; 8,8%). 80 pacientes (54,4%) tenían dolor moderado y 67 (45,6%) grave.</p>	<p>Después de un periodo de lavado adecuado se aleatorizaron: - Hidrocodona 7,5 mg/ibuprofeno 200 mg (HC/IB): 1 comprimido cada 4 a 6 horas no excediendo de 5 comprimidos al día [N=75, edad media 45,1\pm14,1 años, 43 varones (57,3%)]. - Oxycodona 5 mg/paracetamol 325 mg (OX/PC): 1 comprimido cada 4 a 6 horas no excediendo de 5 comprimidos al día [N=72, edad media de 45,6\pm15,1 años, 33 varones (45,8%)]. Medicación de rescate: Paracetamol 325 mg o ibuprofeno 200 mg, hasta 4 dosis, si no conseguían aliviar el dolor. No se permitieron otros analgésicos o AINEs, excepto antidepresivos tricíclicos o ISRS. Medidas de eficacia: Intensidad del dolor (Likert), número medio de comprimidos y dosis de los fármacos en estudio, número medio de comprimidos y dosis de medicación rescate, evaluación global (Likert), SF-36 y AA. Hidrocodona 7,5 mg puede equivaler a oxycodona 5 mg.</p>	<p>Visitas basal y final. Abandonos: HC/IB 11 abandonos (15,7%): 8 (73%) por AA, 3 (27%) por otra causa. OX/PC 11 abandonos (15,3%): 8 (73%) por AA, 1 (9%) por ineficacia y 2 (18%) por otra causa. No había diferencias entre grupos. AA: No había diferencias significativas en la proporción de AA experimentados por HC/IB (47; 62,78%) y OX/PC (45; 62,5%) ni en el tipo de AA. Los AA más frecuentes (\geq5% de pacientes) fueron somnolencia, mareos, náuseas, cefalea, estreñimiento, sudoración, vómitos y prurito. Somnolencia: HC/IB 19 (25,3%), OX/PC 10 (13,9%) Mareos: HC/IB 15 (20%); OX/PC 8 (11,1%) Náuseas: HC/IB 13 (17,3%); OX/PC 13 (18,1%) Cefalea: HC/IB 6 (8%); OX/PC 10 (13,9%) Estreñimiento: HC/IB 5 (6,7%); OX/PC 6 (8,3%) Sudoración: HC/IB 4 (5,3%); OX/PC 1 (1,4%) Vómitos: HC/IB 3 (4%); OX/PC 7 (9,7%) Prurito: HC/IB 3 (4%); OX/PC 5 (6,9%) Nº total: HC/IB 47 (62,7%); OX/IB 45 (62,5%) AA serio: sólo 1 en OX/PC (insuficiencia renal aguda) que se juzgó no relacionado con la medicación.</p>	<p>No se observaron diferencias en las características demográficas, en el alivio del dolor (HC/IB 2,4\pm1,1 vs OX/PC 2,5\pm1,0), número medio de comprimidos de los fármacos en estudio (1,8\pm1,7 vs 2,2\pm1,6), número medio de dosis diaria de medicación (1,8\pm1,7 vs 2,1\pm1,6), número medio diario de comprimidos de medicación de rescate (0,6\pm1,1 vs 0,5\pm1,0), número medio de dosis diaria de medicación de rescate (0,6\pm1,1 vs 0,5\pm0,9), la valoración global y SF-36. Conclusiones: Los resultados del estudio sugieren que HC/IB y OX/PC son similares en eficacia y tolerabilidad en aliviar el dolor lumbar moderado o severo. Se precisan más ensayos longitudinales controlados para evaluar la utilidad de HC/IB en el tratamiento de la lumbalgia aguda. Limitaciones: Corta duración, no se especifica la duración del periodo de lavado, falta de grupo placebo o control individual de los componentes de los fármacos. Calidad 5 Consort para AA 2/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Pavelka 1998	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado.</p> <p>Duración: 8 semanas.</p> <p>Objetivo: Estudio comparativo de la eficacia del tratamiento con TMD a demanda según dolor y diclofenaco (DIC) en pacientes con artrosis de rodilla o cadera.</p> <p>Además, se estudió si las diferencias en el modo de acción son importantes en el resultado funcional de la artrosis.</p> <p>República Checa</p> <p>Financiado por Grunenthal GmbH.</p>	<p>60 pacientes > 18 años (44-85 años, 52 mujeres (87%) con dolor moderado (Likert 4 puntos) por artrosis en cadera (19 pacientes) o rodillas (41 pacientes) confirmada Rx (grados 2 a 4 de Kellgren). La mediana de la duración de la artrosis en el Grupo 1 fue 5,3 años y en el Grupo 2 fue de 8 años.</p> <p>Criterios de exclusión: artropatías inflamatorias, historia de epilepsia y de abuso de sustancias, alteraciones analíticas importantes, fracso de cualquier órgano, hipersensibilidad a los fármacos, embarazo o lactancia, tendencias suicidas, historia de abuso de sustancias, fisioterapia, IMAO, ansiolíticos, sedantes o corticoides intraarticulares.</p>	<p>Periodo de lavado (1 semana) al inicio y entre un fármaco y otro.</p> <p>Titulación: 50 a 100 mg de TMD hasta 3 veces al día, a demanda, durante 4 semanas, seguido por 25 a 50 mg de DIC hasta 3 veces al día, a demanda, durante 4 semanas (Grupo 1), o viceversa (Grupo 2).</p> <p>Dosis media: TMD 164,8±54,1 mg/día y diclofenaco 86,9±21,4 mg/día).</p>	<p>Medida de las subescalas del WOMAC para valorar el dolor y la capacidad funcional, valoración de la eficacia por el paciente (Likert), cumplimiento y AA.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Abandonos por AA: Los 6 abandonos se produjeron por AA (TMD=5; DIC=1).</p> <p>AA con TMD: 25 AA en 12 pacientes y DIC: 2 AA en 2 pacientes (como se trata de un estudio cruzado, esto sería de un total de 60 pacientes). Los AA más frecuentes fueron cefaleas (4), náuseas (4), estreñimiento (2), cansancio (2) y vómitos (2).</p> <p>AA severos: TMD: 4 AA fueron considerados severos y 11 moderados. DIC: 1 AA moderado.</p>	<p>Conclusiones: Ambos tratamientos mejoraron modestamente la mediana de la intensidad del dolor y parámetros funcionales, sin diferencia significativa. La respuesta analgésica en la artrosis fue muy individual y la respuesta a un fármaco no predice si responderá a otro. Una proporción significativa de pacientes no respondieron satisfactoriamente al DIC o TMD La mejoría de la capacidad funcional aparentemente fue consecuencia del alivio del dolor. Los pacientes con TMD tuvieron más AA, pero sin diferencias en los abandonos por AA.</p> <p>Limitaciones: No se conoce con exactitud los AA por grupo de tratamiento</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5/5</p> <p>Recomendaciones Consort:3/10.</p> <p>Limitaciones: No consta una referencia concreta al número de pacientes afectos de AA o que abandonan el estudio.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 4 / 5</p> <p>Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Peloso 2000	ECA, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (4 centros). Duración: 4 semanas Objetivo: Evaluar eficacia y seguridad de la codeína de liberación controlada (CLC) en el tratamiento del dolor crónico de la artrosis de rodilla y/o cadera en comparación con placebo. Canadá Financiado por Purdue Frederick Pharma LP.	Se reclutaron 103 pacientes, pero 66 completaron el estudio cuya edad media era 61,6 (DE 11,2, 39-81) años, 25 hombres (13 CLC, 12 placebo) y 41 mujeres (18 CLC, 23 placebo). Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios > 35 años con artrosis primaria de rodilla y/o cadera con síntomas moderados (escala Likert 5 puntos) que precisaron paracetamol, analgésicos opioides o AINES durante >= 3 meses, confirmación radiológica de una severidad mínima grado II y si eran grados mayores que no fuera a ser operado durante el periodo de estudio. Criterios de exclusión: Alergia a codeína, opioides y paracetamol; historia de abuso a opioides; artrosis secundaria; grado radiológico IV en espera de prótesis; corticoides sistémicos o intraarticulares en los últimos 2 meses o viscosuplementación en los últimos 6 meses. Se aleatorizaron 103 pacientes: - CLC: 51 pacientes - Placebo: 52 pacientes Completaron el estudio 66 pacientes: - CLC: 31 pacientes con edad media de 60,1 (DE 11,4) años; 18 mujeres (58%); 11,8 (DE 8,0) años de evolución de la artrosis; 28 con artrosis de rodilla y 13 de cadera. - Placebo: 35 pacientes con edad media de 63,0 (DE 10,9) años; 23 mujeres (66%); 9,5 (DE 7,0) años de evolución de la artrosis; 30 con artrosis de rodilla y 19 de cadera.	Grupos de intervención: 1. Fase de lavado: 2-7días. 2. Fase de tratamiento: 4 semanas. - Codeína de liberación controlada: 100 mg/día que se aumenta cada semana hasta 400 mg/día en dos dosis. - Placebo: Igual pauta que la codeína. Mediación de rescate: Paracetamol 650mg 3 veces al día. No se permitieron otros analgésicos o AINES.	Se evaluaron el dolor (diario), rigidez y función física (semanal) mediante WOMAC. Medidas primarias: WOMAC dolor y EAV del dolor, diarias. Medidas secundarias: WOMAC rigidez y función (semanal), cuestionarios de sueño (EVA), efectos adversos comunicados espontáneamente por el paciente u observados por el investigador, satisfacción con el fármaco (Likert) y eficacia global valorada por paciente e investigador (Likert). Dosis media inicial y final de CLC fueron 50 mg/12 horas y 159 mg/12 horas, respectivamente. Abandonos: De los 103 pacientes iniciales, sólo 66 pacientes (64%) completaron el estudio: 37 (36%) abandonos (CLC=20, 39%; placebo=17, 33%) y los motivos fueron AA (CLC=15, 75%; placebo=4, 24%), ineficacia (CLC=1, 5%; placebo=5, 29%) y otros (CLC=4, 20%; placebo=8, 47%) sin diferencias significativas entre ellos. AA: Los pacientes aleatorizados mostraron más efectos adversos con codeína (82%) que con placebo (58%): estreñimiento (49%, 11%), somnolencia (39%, 10%), mareo (33%, 8%); las náuseas no difirieron. De los que completaron el estudio, el porcentaje de efectos adversos fue de 80,7% con codeína y 62,9% con placebo, sólo estreñimiento, somnolencia y mareo fueron significativamente más frecuentes con CLC. Porcentaje de efectos secundarios severos en el grupo total aleatorizado respecto a estreñimiento (25,5%), somnolencia (15,7%), mareo (11,8%) o náuseas (3,9%). Efectos secundarios severos en el grupo que completó el estudio: estreñimiento (7,8%), somnolencia (7,8%), mareo (3,9%) o náuseas (0%).	7 pacientes de cada grupo habían tomado previamente codeína. Todas las variables analizadas mostraron una eficacia superior al placebo: la escala de dolor del WOMAC mejoró de 44,8% sobre la basal comparado con el 12,3% en el placebo, las escalas de rigidez y función física del WOMAC mejoraron sobre la basal con CLC un 47,7% y 49,3%, respectivamente, comparado con el 17% y 17%, respectivamente, con el placebo. También mejoró significativamente la calidad del sueño y las necesidades de medicación de rescate. Conclusiones: La CLC es un tratamiento eficaz para el dolor de la artrosis de rodilla o cadera. Limitaciones: El mayor porcentaje de AA desvirtuaba el ciego. Calidad 4 (no describe el método de aleatorización) Consort para AA 3/10

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Peloso 2004	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (30 centros). Duración: 91 días. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del TMD-paracetamol (TMD-PC) en la lumbalgia crónica comparado con placebo. Canadá Financiado por Ortho McNeil Pharma.</p>	<p>338 pacientes ambulatorios (edad media 57,5, intervalo 25 a 82 años, 107 (64,1%) mujeres en TMD-PC y 103 (60,9%) en grupo placebo) con dolor lumbar crónico al menos moderado (EAV \geq 40/100 mm) que precisaban tratamiento diario durante \geq 3 meses. Criterios de inclusión: Pacientes $>$ 18 años, con buen estado de salud. Criterios de exclusión: hipnóticos, analgésicos, medicación tópica, anestésicos, relajantes musculares, medicación que redujera el umbral epileptógeno, opioides, historia de abuso de sustancias, enfermedades inflamatorias, dolor más severo en ora localización diferente a la lumbar, déficit neurológicos de MMII, tumores o infección de la médula espinal o meninges, hernia discal sintomática, estenosis de canal lumbar severa, espondilolistesis \geq grado 2, inestabilidad de vértebras lumbares, fractura vertebral aguda, cirugía sin no respondió al tratamiento, intolerancia o contraindicación al TMD o paracetamol.</p>	<p>Periodo de lavado (hasta 21 días o que el dolor fuera intolerable): Se suspendió toda la medicación. Fase de doble ciego (91 días): Aleatorización 1:1 de los pacientes: - TMD-PC: 37,5/325 mg (N=167) - Placebo (N=169) Titulación (10 días): 1 comprimido al acostarse el día 1 hasta 1 comprimido 4 veces al día el 10º día. Después de la titulación, podían ajustar la medicación diaria según lo precisaran hasta un máximo de 2 comprimidos 4 veces al día y un mínimo de 3 tabletas al día. Medicación de rescate: Sólo se permitió paracetamol 500 mg hasta 4 comprimidos al día durante los primeros 6 días de la fase doble ciego. Dosis media diaria: 4,2 comprimidos (158 mg TMD + 1369 mg paracetamol).</p>	<p>Visitas días 1, 14, 28, 56 y 91. Medidas del dolor (EAV, cuestionario del dolor de McGill), alivio del dolor, calidad de vida (SF-36) y función física (Cuestionario de Incapacidad de Roland), fracaso del tratamiento, valoración global del paciente y del médico. Los AA son presentados como relacionados o no con el tratamiento. Los hemos considerado como una suma total. Abandonos: Total abandonos: TMD-PC=81 (48,5%); Placebo=108 (63,9%). La causa más frecuente de abandonos fue por ineficacia. Abandonos por ineficacia: TMD-PC=30 (37% de todos los abandonos); Placebo=82 (76%). Abandonos por AA: TMD-PC=47 (58% de todos los abandonos); Placebo=13 (12%). La probabilidad de continuar con el tratamiento a lo largo del estudio fue mayor con TMD-PC. AA: Los AA más frecuentes fueron náuseas (12%), mareos (10,8%) y estreñimiento (10,2%). Náuseas: TMD-PC=20 (12%); Placebo=3 (1,8%) Mareos: TMD-PC=18 (10,8%); Placebo=1 (0,6%) Estreñimiento: TMD-PC=17 (10,2%); Placebo=2 (1,2%) Cefaleas: TMD-PC=11 (6,6%); Placebo=7 (4,1%) Xerostomía: TMD-PC=11 (6,6%); Placebo=0 (0%) Vómitos: TMD-PC=10 (6%); Placebo=0 (0%) Sudoración: TMD-PC=6 (3,6%); Placebo=0 (0%) No se comunicaron AA severos ni muertes.</p>	<p>Mejoría del dolor y del porcentaje de mejoría del dolor, de los cuestionarios de McGill, Roland y SF-36 y de la valoración global del paciente. Había un 48,5% de respondedores (reducción del EAV del dolor \geq 30%) en el grupo TMD-PC comparado con el 20,7% del grupo placebo. Conclusiones: La combinación TMD 37,5 mg/paracetamol 325 mg fue eficaz en reducir el dolor, en las medidas de función física y calidad de vida y en la valoración global de la medicación, con un perfil de tolerabilidad comparable con otros opiodes usados para el tratamiento de la lumbalgia crónica. Limitaciones: Falta la descripción de AA, su análisis por subgrupos y valoración de riesgo absoluto, grupo muy homogéneo de lumbalgias a costa de una amplia exclusión de pacientes y ausencia de un abordaje sistemático para caracterizar la lumbalgia. Calidad del estudio (Jadad): 5/5. Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Raber 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, multicéntrico (22 centros).</p> <p>Duración: 9 (+3) días</p> <p>Objetivo: Investigar la eficacia, tolerabilidad y equivalencia terapéuticas de TMD 100 mg (BD) en comparación con TMD de liberación inmediata (IR) en pacientes con lumbalgia crónica moderada o intensa. Alemania. Financiado por ASTA Médica AG.</p>	<p>247 pacientes de 18 a 75 años con lumbalgia crónica (>= 3 meses) moderada a severa.</p> <p>Criterios de inclusión: Compresión o irritación radicular lumbar crónica (cirugía protrusión, dislocación o discal, espondilodosis, lumbalgia) o lumbalgia mecánica o estática (degeneración, hiper movilidad, osteoporosis)</p> <p>Criterios de exclusión: enfermedades óseas metabólicas, espondiloartropatías inflamatorias, cáncer, enfermedad de Pager o de Bechterew, lumbalgia aguda, acupuntura, fisioterapia, otros analgésicos, cimetidina, carbamacepina, IMAO, historia de abuso de sustancias, embarazo o lactancia.</p>	<p>Tratamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TMD BD: 100 mg/12 h (N=125). - TMD IR: 50 mg/6 h (N=122). <p>Medicación concomitante: No se permitió ningún otro analgésico.</p> <p>Dosis media: 200 mg/día.</p>	<p>Medidas de EAV del dolor antes de cada administración durante 9 días, cuestionarios de sueño, capacidad funcional, valoración global de la eficacia por el paciente y AA.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Total abandonos: TMD BD=20 (16%); TMD IR=23 (19%).</p> <p>Abandonos por AA: TMD BD=12 (60% de todos los abandonos); TMD IR=10 (43%).</p> <p>AA:</p> <p>Las náuseas fueron significativamente menores en el grupo tratado con TMD BD frente al de TMD IR, además eran más intensas.</p> <p>Náuseas: TMD IR=26 (21,3%); TMD BD=14 (11,2%).</p> <p>Cefaleas: TMD IR=35 (28,7%); TMD BD=23 (18,4%).</p> <p>No se comunicaron AA graves.</p> <p>Valoración de la tolerabilidad global por el paciente (buena o moderadamente buena): TMD IR=85 (69.7%); TMD BD=97 78,2%).</p>	<p>Disminución importante del EAV del dolor en ambos grupos de tratamiento durante los primeros 2 días y continuó disminuyendo a lo largo del estudio, mejoró la capacidad funcional, el sueño y la valoración global de la eficacia.</p> <p>Conclusiones: Los AA fueron similares, excepto la cefalea y las náuseas que fueron más frecuentes con TMD IR, y para las náuseas la diferencia fue estadísticamente significativa. Los resultados confirmaron la equivalencia terapéutica del TMD BD 100 mg/12 h y el TMD IR 50 mg/6 h. El TMD proporcionó un alivio adecuado del dolor en pacientes con lumbalgia. Sin embargo, el TMD BD se toleró mejor que el TMD IR.</p> <p>Limitaciones: No se conocen las características demográficas de los pacientes ni consta una referencia concreta al número de pacientes afectados de AA o que abandonan el estudio.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 4/5 (no describe el método de aleatorización).</p> <p>Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Roth 1998	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, 2 fases.</p> <p>Duración: 13 (+1) días.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia del TMD como terapia adyuvante en pacientes con dolor irruptivo por artrosis en tratamiento con AINEs a dosis estable.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>63 pacientes >= 40 años con dolor irruptivo por artrosis, 2-5 días previos a la entrada en el estudio.</p> <p>Edad media 65,7 años, 48 (76%) mujeres</p> <p>Criterios de inclusión: Artrosis diagnosticada >= 1 año con confirmación Rx, dosis estable de AINEs durante 30 días previos.</p> <p>Criterios de exclusión: Embarazo o su posibilidad, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota, trauma o infección articular, contraindicación a TMD o AINEs o historia de abuso de sustancias.</p> <p>Artrosis lumbar (68%), cervical (33%), rodillas (51%) y cadera (8%).</p>	<p>- Fase abierta de 24 horas de duración: TMD 100 mg seguido por 50 mg/6h (total 250 mg) (N=63).</p> <p>- Fase doble ciego (13 días) (N=42):</p> <p>* TMD: 50-100 mg/4-6 horas según el dolor (no sobrepasar 400 mg/día) (N=21).</p> <p>* Placebo (N=21).</p> <p>MEDICACIÓN BASE: Todos los pacientes tomaban AINEs en ambas fases.</p> <p>Medicación de rescate: Prohibidos otros analgésicos diferentes a los del estudio.</p> <p>Dosis media: 250mg/día.</p>	<p>3 visitas. Medida del tiempo para abandonar por ineficacia (alivio insuficiente del dolor o incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria). Otras medidas: severidad del dolor (Likert) con el reposo, el movimiento y actual, capacidad para realizar las actividades de la vida diaria (Likert), cantidad de medicación del estudio y concomitante y AA.</p> <p>Abandonos:</p> <p>Total abandonos:</p> <p>- Fase abierta: 13/63 (20,6%) (todos por AA).</p> <p>- Fase doble ciego: TMD=6/21 (28,6%); Placebo=13 (61,9%).</p> <p>Abandonos por AA: TMD=1 (16,7% de los abandonos) por náuseas; Placebo=5 (38,5%) por cialalgia, náusea, vómitos, sedación y alteración estado mental.</p> <p>Abandonos por ineficacia: TMD=3 (50% de los abandonos); Placebo=8 (61,5%).</p> <p>AA:</p> <p>- Fase abierta: Náuseas 21 (33%); somnolencia 10 (16%); vómitos 10 (16%); cefalea 9 (14%); mareos 8 (13%); xerostomía 8 (13%); sudoración 7 (11%); vértigo 7 (11%); prurito 2 (3%); sedación 2 (3%); estreñimiento 1 (2%).</p> <p>- Fase doble ciego:</p> <p>Náuseas: TMD=7 (35%); Placebo=3 (14%).</p> <p>Somnolencia: TMD=5 (25%); Placebo=3 (14%).</p> <p>Vómitos: TMD=2 (10%); Placebo=1 (10%).</p> <p>Cefaleas: TMD=1 (5%); Placebo=3 (14%).</p> <p>Mareos: TMD=3 (15%); Placebo=0 (0%).</p> <p>Xerostomía: TMD=2 (10%); Placebo=1 (10%).</p> <p>Sudoración: TMD=1 (5%); Placebo=1 (5%).</p> <p>Vértigo: TMD=4 (20%); Placebo=1 (5%).</p> <p>Prurito: TMD=1 (5%); Placebo=0 (0%).</p> <p>Sedación: TMD=0 (0%); Placebo=2 (10%).</p> <p>Estreñimiento: TMD=9 (45%); Placebo=0 (0%).</p> <p>La mayoría de los AA fueron leves y se resolvieron sin tratamiento.</p>	<p>El tiempo para abandonar el estudio por ineficacia tendió a ser mayor con TMD que con placebo. Al final de la fase doble ciego, el dolor en reposo fue significativamente menos severo en los tratados con TMD y, también, la severidad del dolor con el movimiento tendía a ser menos severa. La severidad general del dolor y la capacidad para realizar las actividades diarias no fue diferente entre TMD y placebo, aunque la valoración global del tratamiento por el paciente y la mejoría global valorada por el investigador fueron mejores significativamente con TMD.</p> <p>Conclusión: La mayoría de los AA afectaban el tracto gastrointestinal y el SNC. Los AA más frecuentes en la fase doble ciego fueron estreñimiento, náuseas, somnolencia, vértigo y mareos. El TMD puede tener un papel como tratamiento del dolor irruptivo en pacientes con artrosis que reciben AINEs.</p> <p>Limitaciones: Pocos pacientes.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5/5</p> <p>Recomendaciones Consort: 5/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Roth 2000	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (7 centros). Duración: Fase de ensayo clínico de 14 días y fase de extensión abierta de 6 a 18 meses. Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la oxycodona de liberación controlada (OLC) en pacientes con artrosis moderada a severa en comparación con placebo. USA Financiado por Purdue Pharma LP</p>	<p>133 pacientes participaron en el ECA con una edad media 62 años (42,9% >= 65 años; 73,7% mujeres; duración media de 9 años) y 106 pacientes en la fase de extensión abierta con edad media 62 años (32-88) (42,5% >= 65 años; 75,3% mujeres). Criterios de inclusión: Pacientes ambulatorios con artrosis con dolor durante al menos 1 mes y de intensidad moderada o severa. Criterios de artrosis: al menos 3 meses con >= 2 signos (dolor agravado por el movimiento y que mejora parcialmente con el reposo, limitación de la movilidad, rigidez con la inactividad, dolor óseo a la presión, hipertrofia ósea y líquido mecánico) y al menos 1 hallazgo Rx (osteofitos, estrechamiento, esclerosis o quistes). Criterios de exclusión: Historia de abuso de fármacos o alcohol; disfunción orgánica severa. La artrosis era más frecuente de columna (45,9%) y rodillas (30,8%). 81 (60,9%) recibieron opioides con anterioridad y se suspendieron.</p>	<p>1. Fase de doble ciego (14 días): No titulación de la dosis ni medicación de rescate. - Oxycodona de liberación controlada (OLC10): 10 mg a 8 am y 8 pm (N=44). - Oxycodona de liberación controlada (OLC20): 20 mg a 8 am y 8 pm (N=44) - Placebo (PLC): a 8 am y 8 pm (N=45). Se permitieron AINES, si ya los tomaban, a dosis estable durante 1 mes y si no podía cambiarse. 87 (65,4%) continuaron tomando AINES. No se permitieron otros analgésicos y los analgésicos opioides se suspendieron. 2. Fase de extensión abierta (N=106): de 6 a 18 meses. Titulación de dosis (simétrica o asimétrica). - Oxycodona de liberación controlada a las 8 am y 8 pm (mínimo 10 mg/12 h). 73 pacientes (68,9%) continuaron tomando AINES en esta fase.</p>	<p>1. Fase de doble ciego: De los 133 pacientes, 70 (52,6%) suspendieron prematuramente: 39 (56%) por ineficacia, 28 (40%) por AA (náuseas, vómitos y somnolencia) y otros (PLC=3). La ineficacia fue significativamente menor en oxycodona (PLC=22, 49%; OLC10=12, 27%; OLC20=5, 11%). Los AA fueron significativamente más frecuentes en oxycodona (PLC=2, 4%; OLC10=12, 27%; OLC20=14, 32%). No había muertes ni alteraciones de las constantes vitales. 2. Fase de extensión abierta: 60 pacientes (56,6%) suspendieron la oxycodona por AA (32, 30%), ineficacia (8, 8%) y otras (20, 19%). Los AA motivos de suspensión fueron estreñimiento, náuseas, prurito, somnolencia y nerviosismo. 58 pacientes completaron 6 meses de tratamiento, 41 completaron 12 meses y 15 completaron 18 meses. AA: 1. Fase de doble ciego: 87 (65,4%) comunicaron al menos un AA, muchos de los cuales se redujeron con el tratamiento continuado. Los efectos gastrointestinales parecían relacionados con la dosis, al contrario que la afectación del SNC. Se observó una reducción del estreñimiento quizás por la profilaxis. No se observaron diferencias en los efectos secundarios entre sexos ni en grupos de edad, excepto la somnolencia que era mayor en > 65 años. AA > 10%: Náuseas: PLC=5 (11%); OLC10=12 (27%); OLC20=18 (41%) Estreñimiento: PLC=3 (7%); OLC10=10 (23%); OLC20=14 (32%) Somnolencia: PLC=2 (4%); OLC10=11 (25%); OLC20=12 (27%) Vómitos: PLC=3 (7%); OLC10=5 (11%); OLC20=10 (23%) Mareos: PLC=4 (9%); OLC10=13 (30%); OLC20=9 (20%) Prurito: PLC=1 (2%); OLC10=8 (18%); OLC20=7 (16%) Cefalea: PLC=3 (7%); OLC10=4 (9%); OLC20=5 (11%) 2. Fase de extensión abierta: Estreñimiento 55 pacientes (52%); somnolencia 32 (30%), náuseas 25 (24%), prurito 21 (20%), nerviosismo 16 (15%), cefaleas 14 (13%) e insomnio 14 (13%). 13 pacientes fueron hospitalizados durante los 18 meses (en 8 casos no relacionada con la medicación): 2 dolor abdominal, 1 estreñimiento, 1 síntomas de retirada y 1 caída secundaria confusión y desorientación (tomaba muchos medicamentos activos SNC). 2 síndromes de abstinencia al finalizar el estudio y suspender bruscamente la OLC a dosis de 60 o 70 mg/d. No se comunicó síndrome de abstinencia cuando se suspendía bruscamente a dosis < 60 mg/d.</p>	<p>OLC20 redujo la intensidad del dolor de forma precoz y mantenida: OLC20 fue más eficaz en reducir la intensidad media del dolor en la semana 1 y 2 y global que PLC o OLC10 y la interferencia del dolor con el humor, sueño y bienestar. Durante el tratamiento a largo plazo, a las 16 semanas la dosis media de oxycodona fue 40 (2) mg/d, después de la titulación, y rango de 39 (2) a 41 (4) mg/d entre las semanas 16 y 72. El mayor porcentaje de pacientes 65,1% (65/106) requirió la titulación en la semana 2. 39 (36,8%) la dosis era asimétrica en el momento final o en la suspensión, con 32 que recibían la dosis mayor por la mañana. Conclusiones: La OLC a horas fijas parece ser eficaz y segura para los pacientes con dolor crónico, moderado a severo, por artrosis. La eficacia de la analgesia se acompañaba de una reducción en la interferencia del dolor con el humor, sueño y calidad de vida. La analgesia se mantuvo a largo plazo y la dosis diaria permaneció estable después de la titulación. Los AA típicos de los opioides se comunicaron durante el tratamiento a corto y largo plazo. Calidad 4 (no se describe el método de aleatorización) Consort para AA 6/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Ruoff 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo y placebo, grupos paralelos, multicéntrico (28 centros). Duración: 14 días. Objetivo: Examinar el efecto de 3 esquemas de titulación sobre la tolerabilidad del TMD, y determinar si la titulación más lenta reduce la frecuencia de abandonos por AA. USA Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>465 pacientes ambulatorios > 45 años (edad media 62 años en el grupo TMD y 61 en el grupo placebo, con un 69,2-75% mujeres) con dolor crónico articular (confirmado por Rx), buen estado de salud y que tomaban una dosis estable de AINEs durante \geq 30 días. Duración media > 8 años. La proporción de patología en la rodilla, en cada grupo, fue del 57%, excepto el grupo de titulación en 1 día que fue del 49%.. Criterios de exclusión: Artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, gota activa, infiltraciones intraarticulares con corticoides, infección, trauma importante, necrosis avascular aparente, contraindicación al TMD o AINEs, enfermedad médica importante inestable o creatinina sérica >1,5 mg/dl, anticoagulantes, litio, metotrexate, hipoglucemiantes orales, fenotiacinas, hipnóticos, historia de abuso de sustancias.</p>	<p>Aleatorización 2:2:2:1 - Dosis de 200 mg de TMD titulada en 1 día (N=130). - Dosis de 200 mg de TMD titulada en 4 días (aumentos de 50 mg cada día) (N=129). - Dosis de 200 mg de TMD titulada en 10 días (TMD10) (aumentos de 50 mg cada 3 días) (N=132). - Placebo (N=68). Medicación concomitante: AINEs a dosis estable.</p>	<p>Porcentaje de abandonos por AA, fundamentalmente náuseas y/o vómitos y mareos y/o vértigo, y su severidad. Abandonos: Abandonos por mareos/vértigo para las titulaciones 1, 4, 10 días y placebo; 10,8%, 10,1%, 10,5% y 0%, respectivamente. Abandonos por náuseas/vómitos 13,1%, 11,6%, 8,3% y 1,5%, y debido a cualquier AA 30,8%, 24%, 15,2% y 4,4%, respectivamente. AA: No se encontraron diferencias entre la titulación en 10 días y el grupo placebo en cuanto a abandonos por mareos/vértigo. La mayoría de los AA fueron leves o moderados en severidad y se resolvieron. Mareos: TMD10=11 (8,3%); Placebo=3 (4,4%). Cefaleas: TMD10=12 (9,1%); Placebo=4 (6%). Estreñimiento: TMD10=19 (14%); Placebo=2 (3%). Náuseas: TMD10=27 (20,5%); Placebo=1 (1,5%). Vómitos: TMD10=11 (8,3%); Placebo=1 (1,5%). Somnolencia: TMD10=20 (15,2%); Placebo=1 (1,5%). AA serios: 3 pacientes (colecistitis; neuropatía; angor), aunque los investigadores opinan que ninguno de ellos estaba relacionado con TMD</p>	<p>Conclusiones: Se observó una tendencia estadísticamente significativa con menos abandonos por náuseas/vómitos, mareos/vértigo o cualquier AA cuando disminuía la frecuencia de la titulación. La titulación en 10 días presentó el menor porcentaje de abandonos, que fue estadísticamente diferente de las titulaciones en 1 y 4 días. Por tanto, una titulación más lenta (incrementos de 50 mg cada 3 días) mejoraba la tolerabilidad con significativamente menores abandonos debido a mareos o vértigo. Calidad del estudio (Jadad): 5 /5 Recomendaciones Consort: 6/10</p>
Ruoff 2003	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (29 centros). Duración: 91 días. Objetivo: Valorar la eficacia y seguridad a largo plazo (3 meses) del TMD-paracetamol (TMD-PC) en el tratamiento de la lumbalgia crónica. USA Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>318 pacientes ambulatorios con 53,9 años (25-75) de edad media, 201 (63,2%) mujeres, con dolor lumbar al menos moderado (\geq 40 /100 mm) que precisaba medicación diaria durante \geq 3 meses. Criterios de exclusión: embarazo, lactancia o su posibilidad, hipnóticos, analgésicos, anestésicos tópicos, antidepressivos, relajantes musculares, antiepilépticos, corticoides sistémicos o en región lumbar, TENS, acupuntura, fisioterapia, historia de abuso de sustancias, intento de suicidio, enfermedad psiquiátrica mayor, dolor más severo en otra localización diferente a la lumbar, déficit neurológicos de MMII, intolerancia o contraindicación al TMD o paracetamol, tratamiento con TMD en el último mes.</p>	<p>Periodo de lavado (3 semanas): Tratamiento: * TMD-PC: 37,5/325 mg [N=161, 108 (67,1%) mujeres, 33 (20,5%) ? 65 años]. * Placebo [N=157, 93 (59,2%) mujeres, 34 (21,7%) ? 65 años]. - Fase de titulación (10 días): de 1 a 4 comprimidos al día. - Fase de doble ciego: hasta 8 comprimidos al día según las necesidades. Medicación de rescate: Sólo se permitió paracetamol hasta 2 gr al día durante los primeros 6 días de la fase doble ciego. Dosis media diaria: 4, 2 comprimidos (TMD 157.5 mg/día, paracetamol 1365 mg/día).</p>	<p>Visitas los días 1, 14, 28, 56 y 91. Medidas del dolor (EAV), Escala de Valoración de Alivio del Dolor, forma corta del cuestionario dolor de McGill, Cuestionario de Incapacidad de Roland, SF-36, incidencia de abandonos por ineficacia, valoración global del tratamiento por el paciente y el médico y los AA. Abandonos: Total abandonos: TMD-PC=70 (43,5%); Placebo=83 (52,9%). Abandonos por AA: TMD-PC=30 (42,9% de los abandonos); Placebo=9 (10,8%). Abandonos por ineficacia: TMD-PC=31 (19,3% de los abandonos); Placebo=59 (37,8%). AA: Total de AA: TMD-PC=111 (68,9%); Placebo=73 (46,5%). Pero los atribuidos al tratamiento son 38 y (23,6%) y 6 (3,8%) respectivamente. Los AA más frecuentes fueron náuseas (13%), somnolencia (12,4%) y estreñimiento (11,2%). Náuseas: TMD-PC=21 (13%); Placebo=5 (3%) Somnolencia: TMD-PC=20 (12%); Placebo=2 (1%) Estreñimiento: TMD-PC=18 (11%); Placebo=8 (5%) Cefaleas: TMD-PC=14 (9%); Placebo=6 (4%) Xerostomía: TMD-PC=13 (8%); Placebo=1 (1%) Mareos: TMD-PC=12 (8%); Placebo=3 (2%) Prurito: TMD-PC=11 (7%); Placebo=2 (1%) Astenia: TMD-PC=11 (7%); Placebo=4 (3%) No se comunicaron AA serios.</p>	<p>El TMD-PC mejoró el dolor final y los distintos cuestionarios, incluyendo muchas subcategorías del cuestionario de McGill. Conclusiones: El TMD-PC fue eficaz y tuvo un perfil de seguridad favorable en el tratamiento de la lumbalgia crónica. El TMD-PC tuvo un efecto positivo sobre la calidad de vida de los pacientes. Limitaciones: Grupo muy homogéneo de lumbalgias a costa de una amplia exclusión de pacientes y ausencia de un abordaje sistemático para caracterizar la lumbalgia. Calidad del estudio (Jadad): 5/5 Recomendaciones Consort: 4 / 10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Russell 2000	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (5 centros), 2 fases.</p> <p>Duración: 6 (+3) semanas.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del TMD en el tratamiento del dolor del síndrome fibromiálgico.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>100 pacientes ambulatorios de 18 a 75 años, con buena salud, con dolor moderado (EAV \geq 4/10 cm) por fibromialgia (criterios del ACR 1990).</p> <p>Criterios de exclusión: Embarazo o su posibilidad, otra enfermedad reumática, apnea del sueño, narcolepsia, insuficiencia renal (aclaramiento $>$ 30 ml/min, disfunción hepática, epilepsia, enfermedades psiquiátricas (psicosis, esquizofrenia y depresión mayor), infiltración de puntos dolorosos, corticoides sistémicos, historia de abuso de sustancias, narcóticos, narcóticos, acupuntura y fisioterapia si no la realizaban antes de la entrada en el estudio.</p>	<p>Fases del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase de lavado. - Fase abierta o de titulación (3 semanas) (N=100). Su objetivo era conocer la respuesta al TMD: <p>TMD: 1ª semana hasta 200 mg/día; hasta 2ª semana según el dolor (no superar 400 mg/día); hasta 3ª semana la misma cantidad que la semana anterior.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase doble ciego (6 semanas) [N=69, edad media 48,8\pm9,2 años, 65 (94%) mujeres, 4,7\pm4 años desde el diagnóstico]: <ul style="list-style-type: none"> * TMD (n=35): Se administraba la misma dosis de la fase abierta sin superar los 400 mg/día. * Placebo (n=34): Se administraba la misma dosis de la fase abierta sin superar el equivalente de los 400 mg/día. <p>Medicación concomitante: Prohibida la medicación de rescate. No se permitieron analgésicos, antidepresivos, antiepilépticos, hipnóticos (excepto flurazepam y zolpidem).</p>	<p>Medida del tiempo (días) para abandonar la fase doble ciego por ineficacia; EVA del dolor; proporción de alivio del dolor; conteo de puntos dolorosos; puntuación miálgica; Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia y AA.</p> <p>Abandonos:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fase abierta: Total abandonos: 31/100 (31%). Abandonos por AA: 19 (61% del total de abandonos), sobre todo por náuseas, mareos y vómitos. Abandonos por ineficacia: 11 (35% del total de abandonos). - Fase doble ciego: Total abandonos: TMD= 1/35 (2,9%) por vómitos; Placebo=0 (0%). Abandonos por AA: TMD=1 (100% de los abandonos). <p>AA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fase abierta y/o doble ciego: Náuseas (32%), somnolencia (21%), mareos (19%), prurito (14%), estreñimiento (13%) y cefaleas (12%). - Fase doble ciego: Total de AA: TMD=15/35 (43%); Placebo=15/34 (44%). <p>El único síntoma comunicado por los pacientes con TMD fueron las náuseas (14%).</p>	<p>Conclusiones: La probabilidad de suspender la medicación por un control inadecuado del dolor fue significativamente menor en el TMD comparado con placebo. Se apoya la eficacia del TMD durante 6 semanas en un estudio doble ciego para el tratamiento del dolor de la fibromialgia en un grupo de pacientes que lo toleraban previamente.</p> <p>Limitaciones: Baja tasa de abandonos por AA en la fase doble ciego por la selección de los pacientes realizada en la fase abierta. No consta una relación diferenciada de AA entre fase abierta y aleatorizada, ni entre grupo tratamiento o placebo</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5 /5</p> <p>Recomendaciones Consort:2/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Salzman 1999	<p>2 Ensayo clínico aleatorizado separados, control activo, multicéntrico (5 centros): pacientes con cáncer y lumbalgia. Se analiza la parte del estudio de los pacientes con lumbalgia crónica. Duración: 10 días</p> <p>Objetivos: Comparar oxidodona de liberación controlada (OLC) administrada cada 12 horas con oxidodona de liberación inmediata (OLI) administrada 4 veces al día para determinar si en los pacientes con dolor maligno y lumbalgia con respecto al porcentaje de pacientes que alcanza el control del dolor, el tiempo para controlar el dolor, el grado de control alcanzado y los efectos adversos.</p> <p>USA Financiado Purdue Pharma</p>	<p>57 pacientes con lumbalgia crónica con una edad media de 56 años (27-85), 54,4% mujeres [OLC: edad media 56 (26-84), 19 mujeres (63%); OLI: edad media 56 (28-86), 12 mujeres (44%)]. 47 pacientes completaron el periodo de titulación.</p> <p>C. inclusión: Pacientes ≥ 18 años con dolor crónico estable pero no controlado adecuadamente con otros analgésicos y/o opioides</p> <p>Lumbalgia por discopatía, atrapamiento radicular, espondilolistesis, artrosis u otra patología no neoplásica.</p> <p>C. exclusión: Alergia o contraindicación para opioides, historia de abuso de sustancias o a los que no se pudiera suspender los opioides o si precisan > 80 mg/d de oxidodona oral.</p>	<p>A. Oxidodona de liberación controlada cada 12 horas (8 am y 8 pm) (n=30). Dosis media diaria final fue de 41 ± 4 mg.</p> <p>B. Oxidodona de liberación inmediata cada 4 horas (8 am, 2 pm, 8 pm y al acostarse, al menos 3 horas después de las 8 pm) (n=27). Dosis media diaria final fue 39 ± 4 mg. Para los que no había recibido opioides se comenzaba con 20 mg/d. Para los pacientes con lumbalgia que ya los recibían (88%) se administraba la dosis equianalgésica. Máximo 80 mg/día. Dosis en escalada hasta que se conseguía una analgesia estable 48 horas (intensidad del dolor $\leq 1,5$ en una escala de 4 puntos con mínimos o sin efectos adversos, uso de no más de 2 suplementos de OLI al día y una dosis total diaria ≤ 80 mg de oxidodona)</p> <p>Coadyuvantes: Se permitieron analgésicos no opioides a dosis estable y OLI (5 mg para los que tomaban 20-40 mg/d de oxidodona y 10 mg para los que tomaban 60-80 mg/d, máximo cada 4 horas) como medicación de rescate.</p> <p>Variable primaria: Intensidad del dolor</p>	<p>Abandonos: 2 pacientes abandonaron el estudio por alcanzar los 80 mg/d y 8 por AA [OLC=6 (20%), OLI=2 (7,4%)].</p> <p>Efectos adversos:</p> <p>La mayoría de los efectos adversos ocurrieron en el periodo de titulación y fueron leves o moderados (93%): náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, mareo y prurito. Más mujeres presentaron náuseas (52% vs 31%) y prurito (42% vs 12%) y menos cefalea (10% vs 27%) que los hombres.</p> <p>No se observaron diferencias en el perfil de efectos secundarios: 6 de OLC y 2 de OLI suspendieron la medicación por efectos secundarios, la mayoría náuseas y vómitos.</p> <p>Los AA presentes en $> 10\%$ de los pacientes fueron:</p> <p>Somnolencia: OLC 8/30 (27%), OLI 10/27 (37%) Náuseas: OLC 15/30 (50%), OLI 9/27 (33%) Vómitos: OLC 6/30 (20%), OLI 1/27 (4%) Estreñimiento: OLC 9/30 (30%), OLI 10/27 (37%) Prurito: OLC 9/30 (30%), OLI 7/27 (26%) Confusión: OLC 1/30 (3%), OLI 0 (0%) Xerostomía: OLC 0 (0%), OLI 3/27 (11%) Mareo: OLC 9/30 (30%); OLI 6/27 (22%) Astenia: OLC 2/30 (7%); OLI 3 (11%) Cefalea: OLC 4 (13%); OLI 7 (26%)</p>	<p>En 52 pacientes (91%) se consiguió el control del dolor (26 en cada grupo) y en 5 no se logró (1 por alcanzar 80 mg/d y 4 por efectos adversos).</p> <p>No hubo diferencia en el tiempo para alcanzar el control del dolor (2,7 días vs 3 días con OLC y OLI).</p> <p>La mayoría de los pacientes (60%) no utilizaron analgésicos no opioides durante la titulación.</p> <p>Conclusiones: No se encontraron diferencias entre OLC y OLI en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanzaron el control estable del dolor, el tiempo para alcanzarlo y el grado de control del dolor. 91% alcanzaron el control estable del dolor (87% con OLC y 96% con OLI). La titulación se puede realizar tan rápidamente con OLC oral como con OLI en pacientes con dolor crónico moderado a severo. No es necesario realizar una titulación con oxidodona de liberación rápida para controlar el dolor crónico en pacientes con lumbalgia, explicado en parte por la absorción rápida inicial de la oxidodona de liberación controlada (38% de la dosis, vida media 37 minutos) seguido de una fase de absorción más lenta (62% restante de la dosis, vida media 6,2 horas). No se observaron diferencias en la incidencia de AA entre los pacientes con lumbalgia crónica. No se conoce el tiempo de evolución, pocos pacientes, en la aleatorización se asignaron más mujeres al grupo de OLC (63%) que al de OLI (44%).</p> <p>Calidad 2 (no doble ciego, por tanto, no hay método de cegamiento, ni se describe el método de aleatorización)</p> <p>Consort para AA 3/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Schnitzer 1999	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico (20 centros). Duración: Fase abierta 5 semanas y fase doble ciego 8 semanas. Objetivo: Demostrar que en los pacientes que reciben naproxeno (NPX) para el dolor de la artrosis, la adición de TMD se seguirá de una reducción de la dosis de naproxeno sin comprometer el alivio del dolor. USA Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>Se reclutaron 381 pacientes, abandonaron en la fase de lavado 16 pacientes, con NPX 500 mg/día 37 pacientes, con NPX 1000 mg/día 17 pacientes, con NPX 1000 mg/día + TMD 71 pacientes. Se aleatorizaron 240 pacientes \geq 45 años (edad media 61 años, 147 (62,3%) mujeres) con dolor moderado (EAV \geq 40/100 mm) por artrosis de rodilla (osteofitos en Rx) de \geq 1 año de evolución y que se trataban con una dosis estable de AINE en los últimos 30 días. Media del tiempo de diagnóstico de la artrosis de 7-10 años. Criterios de exclusión: Artritis reumatoide, fibromialgia, gota, espondililitis anquilosante, infiltración con corticoides, infección o traumatismos local, sospecha de necrosis avascular, contraindicación al TMD o AINEs, creatinina sérica $>$ 1,5 mg/dl, warfarina, litio, metotrexate, IMAO, sedantes hipnóticos o historia de abuso de sustancias.</p>	<p>Fases del estudio: - Fase abierta (5 semanas) (N=236): * Fase de lavado (1 semana o antes si el dolor era intolerable). Dolor \geq 40 mm y ? 20 mm mayor que la puntuación prelavado. * Fase de tratamiento con NPX: 500 mg/día durante 1 semana. Los no respondedores (EAV dolor \geq 20 mm) pasaron a la fase siguiente. 146 pacientes no respondedores. * Fase de tratamiento con NPX: 1000 mg/día durante 3 semanas. La 3ª semana se añadió, al NPX 1000 mg/día, TMD 50 mg/día aumentando hasta 200 mg/ día al final de la semana. - Fase doble ciego (8 semanas) (N=236): * TMD 200 mg/ día + NPX 750 mg/día, reduciendo éste 250 mg/día cada 2 semanas (n=117). * Placebo + NPX 750 mg/día, reduciendo éste 250 mg/día cada 2 semanas, según el mismo esquema anterior (n=123). Respondedores = EAV $<$ 40 mm y \leq 20 mm que al final de la fase de lavado. Medicación concomitante: Se prohibieron otros tratamientos o medicamentos para el dolor.</p>	<p>Visitas cada 2 semanas. Medida de la mínima dosis eficaz de NPX (dosis por encima de 250 mg que no controla el dolor). Abandonos: - Fase abierta, en tratamiento con NPX y TMD: Abandonos por AA: 60/311 (19,3%). - Fase doble ciego: Abandonos por AA: TMD=26 (22%); Placebo=16 (13%). Los AA que fueron motivo de suspensión en ambas fases fueron náuseas, mareos, vómitos y somnolencia. AA: Los AA más frecuentes en ambas fases fueron náuseas (27,3%), mareos (20,6%), estreñimiento (16,7%), somnolencia (15,1%), cefalea (12,9%) y vómitos (11,9%). En el grupo TMD+NPX, 3 pacientes presentaron AA severos: dolor abdominal y úlcus gástrico; nerviosismo, cefalea y debilidad en lado derecho; y gastroenteritis. En el grupo placebo+NPX, 2 pacientes experimentaron AA severos: celulitis y úlceras en piernas (después de un accidente de tráfico) y dolor torácico cardiológico.</p>	<p>En la fase doble ciego, la dosis media diaria de NPX en respondedores fue 221 mg en los que recibían TMD y 407 mg en los que recibieron placebo, mientras, que en los no respondedores, la dosis media diaria de NPX fue 419 mg en el grupo con TMD y 396 mg en el grupo placebo. Entre los respondedores, el 58% tratado con TMD y el 39% con placebo suspendieron el NPX y, en los no respondedores, lo suspendieron el 37% del TMD y el 40% del placebo. Conclusiones: En los pacientes con dolor por artrosis de rodilla que respondieron a 1000 mg/día de NPX, la adición de TMD 200 mg/día se siguió de una reducción significativa del 78% en la dosis de NPX sin comprometer el alivio del dolor. Limitaciones: No se ofrecen los AA de cada grupo en las diferentes fases del estudio. Calidad del estudio (Jadad): 5/5 Recomendaciones Consort: 6/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Schnitzer 2000	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (26 centros).</p> <p>Duración: Fase abierta 3 semanas y fase doble ciego 4 semanas.</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del TMD en el tratamiento de la lumbalgia crónica.</p> <p>USA</p> <p>Financiado por Ortho-McNeil Pharm.</p>	<p>380 pacientes ambulatorios entre 21 y 79 años con lumbalgia crónica (> 3 meses) lo suficientemente severa para requerir tratamiento >= 3 meses, con o sin cirugía lumbar antigua (> 5 años con alivio completo del dolor), con buen estado de salud, entraron en la fase abierta.</p> <p>- Criterios de exclusión: Déficit neurológico en MMII, tumor o infección en meninges o médula espinal, lesión subsidiaria de cirugía, dolor severo en otra localización, fibromialgia, hernia discal, espondilolisis, estenosis espinal, inestabilidad lumbar, fractura vertebral, tumores, infecciones o enfermedad inflamatoria, enfermedad hepática o renal importante, obesidad mórbida, personalidad borderline, corticoides sistémicos o locales, TENS, historia de abuso de sustancias o una puntuación >= 3/5 en el test de Waddell.</p>	<p>Ensayo de 3 fases:</p> <p>- Fase de lavado (hasta 3 semanas): No se permitieron analgésicos, antidepressivos, antiépilépticos o relajantes musculares. Los pacientes con dolor moderado (EVA >= 4/10 cm) pasaron a la fase siguiente.</p> <p>- Fase abierta (3 semanas, Días 0-21) (N=380), similar a la práctica clínica para identificar los pacientes que toleraban el TMD: Todos recibieron TMD aumentando durante los primeros 7 días y titulación hasta la dosis máxima eficaz del Día 8 al 21 (mínimo 200 mg/día hasta 400 mg/día). Los pacientes que respondieron y se beneficiaron del TMD pasaron a la fase siguiente.</p> <p>Medicación de rescate: sólo analgésicos de corta acción durante los primeros 7 días.</p> <p>- Fase de doble ciego (4 semanas, Días 21-49) [N=254, edad media 47,1±12,9 años, 127 (50%) mujeres]:</p> <p>* TMD: 200-400 mg/día (n=127).</p> <p>* Placebo: Dosis equivalente (n=127).</p> <p>Dosis media de TMD = 242 mg/día.</p> <p>Medicación de rescate: No se permitió. Podían continuar con ejercicio y fisioterapia si lo realizaban antes de entrar en el estudio.</p>	<p>Visitas Días 1, 7, 21, 35 y 49. Medida del tiempo (días) para abandonar la fase doble ciego por ineficacia, EAV del dolor, puntuación del alivio del dolor (Likert), forma corta del Cuestionario del Dolor de McGill, Cuestionario de Incapacidad de Roland, valoración global de la medicación por el médico y el paciente y AA.</p> <p>Abandonos:</p> <p>- Fase abierta: Total de abandonos: 126/380 (33,2%). Abandonos por AA: 78/126 pacientes (62%). Abandonos por ineficacia: 23/126 pacientes (18%). Abandonos por otras causas: 25 pacientes (20%).</p> <p>- Fase doble ciego: Total abandonos: TMD=36 (28%); Placebo=72 (57%). Abandonos por AA: TMD=5/36 (14%); Placebo=6/72 (8%). Abandonos por ineficacia: TMD=25/36 (69%); Placebo=61/72 (85%).</p> <p>AA: AA en la fase abierta y/o doble ciego: náuseas (16,8%), mareos (14,5%), somnolencia (14,2%) y cefalea (11,8%). AA en la fase doble ciego fueron < 10%: Náuseas: TMD=11 (8,7%); Placebo=3 (2,4%). Cefalea: TMD=6 (4,7%); Placebo=4 (3,1%). AA serios: 4 pacientes tratados con TMD: IAM, isquemia miocárdica, cáncer de próstata y depresión). No se detectaron convulsiones ni síndrome de retirada en aquellos que se suspendió por ineficacia.</p>	<p>El cociente de abandonos acumulado por ineficacia fue menor con TMD (20,7%) que con placebo (51,3%). También el dolor, el Cuestionario del Dolor de McGill y el de Incapacidad de Roland mejoraron significativamente con el TMD.</p> <p>El reducido número de abandonos (y de AA) obedece a la selección de los pacientes en las primeras fases y entrando en la fase doble ciego aquellos que habían tolerado el TMD.</p> <p>Conclusiones: El TMD fue eficaz en el tratamiento de la lumbalgia crónica entre los pacientes que lo toleraron bien.</p> <p>Limitaciones: se excluyen los pacientes que no toleran el TMD en la fase abierta.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5/5</p> <p>Recomendaciones Consort: 6 /10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Silverfield 2002	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos, multicéntrico (30 centros). Duración: 10 días. Objetivo: Eficacia y seguridad de la adición de TMD-PC (37,5 mg/325 mg) a la terapia de los brotes de dolor atribuidos a artrosis de cadera o rodilla en pacientes que reciben tratamiento con AINEs o COXIB. Financiado por Ortho McNeil Pharma.</p>	<p>308 pacientes ambulatorios de 35 a 75 años [edad media de 60,1 (DE 9,9) años, 113 (36,7%) >= 65 años, predominio de mujeres (71,8%)], con dolor por artrosis de rodilla o cadera de >= 1 año de evolución, que estaban tratados con AINEs o COXIB a una dosis estable >=30 días previos, que habían experimentado un episodio doloroso durante 2 a 5 días y con buena salud general. La intensidad del dolor debía ser >= 50 mm (EAV) y de intensidad al menos moderado (Likert de 4 puntos). Criterios de exclusión: Embarazo o su posibilidad, lactancia; tratamiento previo con TMD en los últimos 30 días o suspendido por ineficacia o AA; analgésicos recientemente; ISRS; fibromialgia, artritis reumatoide, gota o pseudogota activa u otra artritis; trauma, infección, necrosis avascular, artroscopia; fisioterapia, masaje o tratamiento físico; acupuntura; infiltración intraarticular de corticoides; enfermedad médica inestable, demencia, enfermedad psiquiátrica mayor, intento de suicidio, historia de abuso de sustancias; alteración de la función hepática y aclaramiento de creatinina < 30 ml/min. edad 60 años, Mujeres 63.1% en gr placebo y 76.6% del gr de intervención Se excluyen pacientes que previamente habían fracasado a tratamiento con TMD.</p>	<p>- TMD-PC: 1-2 comprimidos/6 horas (n=197). Para la 1ª dosis se aleatorizaron los pacientes en 3 grupos: - TMD-PC 37,5 mg/325 mg. - TMD-PC 75 mg/650 mg - Placebo 2 comprimidos. Sigüientes dosis: - TMD-PC: 1-2 comprimidos/6 horas según los necesitaran (mínimo 4 comprimidos/día, máximo 8 comprimidos/día) (n=197). - Placebo: 1-2 comprimidos/6 horas (mínimo 4 comprimidos/día, máximo 8 comprimidos/día) (n=111). MEDICACIÓN BASE: AINEs o COXIB a dosis estable a lo largo del estudio.</p>	<p>Medidas de la intensidad del dolor y el grado de alivio del dolor, valoración global de la eficacia por el paciente y el médico, WOMAC y AA. Abandonos: Total abandonos: TMD-PC=28/197 (14,2%); Placebo=6/111 (5,4%). Abandonos por AA: TMD-PC=25/28 (89,3%); Placebo=6/6 (100%). La causa más frecuente de abandonos por AA con TMD-PC fueron náuseas (8,6%), vómitos (5,6%), mareos (4,6%) y prurito (2,5%). En el grupo placebo fue la cefalea (2,5%). AA: Total AA comunicados: TMD-PC=88/197 (44,7%); Placebo=26/111 (23,4%). Total AA relacionados con el tratamiento: TMD-PC=48 (24,4%); Placebo=9 (8,1%). Los AA más frecuentes con TMD-PC fueron náuseas, mareos y vómitos. Mareos: TMD-PC=23 (11,7%); Placebo=5 (4,5%). Cefalea: TMD-PC=5 (2,5%); Placebo=9 (8,1%). Náuseas: TMD-PC=34 (17,3%); Placebo=4 (3,6%). Vómitos: TMD-PC=18 (9,1%); Placebo=2 (1,8%). Estreñimiento: TMD-PC=9 (4,6%); Placebo=4 (3,6%). Diarrea: TMD-PC=6 (3%); Placebo=5 (4,5%). Somnolencia: TMD-PC=14 (7,1%); Placebo=2 (1,8%). Prurito: TMD-PC=12 (6,1%); Placebo=1 (0,9%). No se comunicó ningún AA serio.</p>	<p>La intensidad del dolor, el grado de alivio del dolor, la valoración global del médico y del paciente y 3 de las 4 subescalas del WOMAC (dolor, capacidad funcional y total) mejoraron significativamente con TMD-PC. Conclusiones: Los AA más frecuentes con TMD-PC fueron náuseas, vómitos y mareos. La adición de 1 o 2 comprimidos de TMD-PC cada 4 a 6 horas a un AINE o COXIB fue bien tolerada y eficaz en el tratamiento de los episodios dolorosos de la artrosis. Limitaciones: Calidad del estudio (Jadad): 5/5 Recomendaciones Consort: 5/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Sorge 1997	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, control activo, grupos paralelos, multicéntrico (13 centros). Duración: 3 semanas. Objetivo: Examinar la eficacia analgésica y la tolerabilidad del TMD de liberación lenta (TMD BD) en comparación con TMD de liberación inmediata (TMD IR) en pacientes con lumbalgia crónica persistente a pesar de otras medidas farmacológicas y/o no farmacológicas. Alemania. Financiado por Grunenthal GmbH.</p>	<p>205 pacientes ambulatorios y hospitalizados > 18 años (edad media entre 49 y 51 años, entre el 52-59% mujeres) con lumbalgia crónica (>= 3 meses) persistente moderada a severa. Media de duración de la lumbalgia fue de casi 9 años. Patologías: Degenerativas (espondiloartrosis, osteocondrosis), síndrome postdissectomía, postquirúrgico (espondilodesis), dolor discogénico lumbar u osteoporótico. Se podían incluir aquellos en tratamiento no farmacológico (fisioterapia, quiropráctica, cinesiterapia, acupuntura) desde 3 semanas antes de entrar en el estudio. Criterios de exclusión: espondiloartropatía inflamatoria, tumor o metástasis; enfermedad psiquiátrica; en litigio laboral o pendiente de pensión; y tratamiento concomitante con otros analgésicos o psicotrópicos; epilepsia; IMAO; hipersensibilidad conocida a opiodes; historia de abuso de sustancias; y embarazo o lactancia.</p>	<p>- TMD BD: 100 mg/ 12 horas (N=103). - TMD IR: 50 mg/ 6 horas (N=102). Titulación: Si no había respuesta con 200 mg/día se incrementaba a 400 mg/día. Dosis media: 200 mg/día.</p>	<p>Medidas de intensidad diaria del dolor (Likert de 4 puntos), cumplimiento y AA y severidad. Abandonos: Abandonos por AA: TMD BD=15/103 (14,6%); Placebo: 19/102 (18,6%). La mayoría de ellos (81%) abandonaron el estudio en la 1ª semana. AA: No hubo diferencia en la incidencia de AA entre los 2 grupos. Total de AA: TMD BD=56 (54,4%); TMD IR=54 (52,9%). Los AA más frecuentes fueron náuseas, mareos, vómitos, cansancio, sudoración, cefalea, estreñimiento y xerostomía. Los AA fueron náuseas (16,6%), mareos (14,1%), vómitos (9,8%), cansancio (7,8%), sudoración (6,3%), cefalea (6,3%), estreñimiento (6,3%) y xerostomía (6,3%).</p>	<p>Se produjo un alivio suficiente del dolor en 116 (60%) de los pacientes. No hubo diferencias en el alivio del dolor y en la intensidad del dolor entre ambos grupos. Conclusiones: Los resultados confirmaron la equivalencia en eficacia y tolerabilidad del TMD BD (dos veces al día) comparado con el TMD IR (4 veces al día). Los AA fueron similares en ambos grupos. En ambos grupos, la incidencia de la mayoría de AA, con la excepción de sudoración, estreñimiento y xerostomía, disminuyó a lo largo de las 3 semanas de tratamiento. La mayoría de las retiradas se producían en la primera semana, y aquellos que continuaban en el estudio parecían que llegaban a ser tolerantes al AA. Limitaciones: El porcentaje aproximado de AA en ambos grupos se deduce de un diagrama de barras no numerado. Calidad del estudio (Jadad): 4/5 (no describe el método de aleatorización). Recomendaciones Consort: 6/10</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Wilder-Smith 2001	<p>Ensayo clínico aleatorizado, abierto, simple ciego, control activo, grupos paralelos.</p> <p>Duración: 4 semanas (+ 4 días).</p> <p>Objetivo: Comparar las fases de titulación inicial y tratamiento posterior con formulaciones de liberación lenta de TMD BD y DHC con respecto a la respuesta analgésica y AA en pacientes con dolor crónico intenso tratados con AINEs. Evaluar los AA gastrointestinales en detalle con medidas subjetivas y objetivas.</p> <p>Suráfrica</p> <p>Financiado por Grünenthal AG.</p>	<p>60 pacientes ambulatorios consecutivos entre 20 y 75 años con dolor por artrosis de rodilla y/o cadera en espera de cirugía y 30 pacientes consecutivos con artrosis tratados con AINEs con una intensidad del dolor < 3 (control con AINEs a dosis estable las últimas 2 semanas y sin opioides en los últimos 3 días).</p> <p>La edad media oscilaba entre 57 y 60 años, predominio de varones (59, 68%) y mulatos (75%).</p> <p>Criterios de inclusión: Puntuación media del dolor de ≥ 3 en una escala verbal (0=ninguno a 4=insostenible) durante la actividad normal a pesar del tratamiento con AINEs durante la fase abierta de 1 semana.</p> <p>Criterios de exclusión: Enfermedad hepática, renal, cardiovascular y mental relevante; alergias conocidas a alguno de los medicamentos del estudio; historia de abuso de sustancias.</p>	<p>Fases del estudio:</p> <ul style="list-style-type: none"> * TMD BD: 100 mg/12 h. (n=28). * DHC: 60 mg/12 h. (n=29). * AINEs: Igual esquema (n=30). <p>- Fase de titulación: Ingreso hospitalario (4 días).</p> <p>Medicación de rescate: TMD IR (solución 100 mg/ml) y DHC (solución 10 mg/ml).</p> <p>Durante la titulación y para el dolor irruptivo: La dosis era 1/5 de la dosis diaria del opioide de liberación lenta que se podían administrar hasta cada 30 minutos. La cantidad necesaria, si eran más de dos dosis de rescate, en las 12 horas precedentes se añadían a la dosis del opioide de liberación lenta de las siguientes 12 horas. No había dosis techo (marcada por la analgesia y los AA).</p> <p>- Fase de seguimiento (4 semanas).</p> <p>Medicación concomitante: Todos los pacientes estaban tratados con AINEs a dosis estable. Todos los pacientes recibieron metoclopramida (10 mg tid) durante los primeros 4 días y laxantes si los precisaban. Otros opioides estaban prohibidos.</p>	<p>Medidas de intensidad del dolor (Likert) en reposo y movimiento, historia detallada del hábito intestinal, síntomas abdominales y genitourinarios, náuseas, sedación y calidad del sueño, diario durante la 1ª semana; durante el mes intensidad del dolor en reposo y con el movimiento, AA, hábito intestinal y calidad del sueño diario. Se midió el tiempo de tránsito colónico, el tránsito orocecal y el umbral del dolor. Al final satisfacción global con el tratamiento.</p> <p>La dosis media diaria los días 1 y 28 fueron, para el TMD, 209 (198-220) mg y 203 (191-206) mg y, para la DHC, 129 (122-136) mg y 130 (121-134) mg, respectivamente. La dosis de rescate disminuyó a lo largo del estudio. En 5 pacientes con DHC hubo que adaptar la dosis, dosis máxima 180 mg/día. Con TMD 2 pacientes requirieron una dosis máxima de 300 mg/día.</p> <p>Abandonos: No los hubo durante el estudio.</p> <p>AA:</p> <p>Incidencia global de AA fue mayor con TMD (n=40) que con DHC (n=22), ninguno serio. Los principales AA fueron somnolencia y vómitos al 2º y 3º día de dosificación. Un caso de crisis hipertensiva que requirió consulta con Cardiólogo en el grupo DHC.</p> <p>Los cambios en las funciones y síntomas intestinales fueron menores con ambos tratamientos, pero la frecuencia de defecación fue menor y las heces más duras con DHC. Con ambos analgésicos, el tránsito orocecal permaneció sin cambios y similar a los controles. Los tiempos del tránsito colónico sólo aumentaron significativamente durante el tratamiento con DHC.</p> <p>Náuseas/vómitos: DHC=4 (14%); TMD=7 (25%).</p> <p>Mareos: DHC=4 (14%); TMD=6 (21%).</p> <p>Somnolencia: DHC=8 (28%); TMD=15 (54%).</p> <p>Cefalea: DHC=3 (10%); TMD=8 (29%).</p>	<p>La intensidad del dolor durante el reposo y con el movimiento disminuyó significativamente con TMD y DHC. El dolor en reposo fue significativamente menor con TMD, pero fueron similares durante el movimiento. La calidad del sueño mejoró con ambos tratamientos. La sensación y los umbrales de dolor fueron más bajos pretratamiento en ambos grupos que en los controles y aumentaron durante el tratamiento. Estos efectos antinociceptivos fueron más marcados en el grupo TMD y distante de la articulación artrósica.</p> <p>Conclusiones: Los AA menores fueron más frecuentes con el TMD. Se alcanzaba un alivio rápido del dolor con TMD y DHC en el dolor artrósico intenso tratado con AINEs. El TMD interfería menos con la función intestinal y mostraba una mayor acción analgésica en reposo y efectos antinociceptivos.</p> <p>DHC 125 mg y TMD 200 mg producía un control similar del dolor, indicando una potencia aproximada de 1:1.6.</p> <p>Limitaciones: Pocos pacientes en cada grupo.</p> <p>Calidad del estudio (Jadad): 5/5</p> <p>Recomendaciones Consort: 5/10.</p>

Estudio	Métodos	Participantes	Intervenciones	Resultados	Comentarios
Ytterberg 1998	Cohorte retrospectiva y estudio transversal. Duración: 3 años de revisión. Objetivo: Evaluar la eficacia, toxicidad, tolerancia, dependencia y adicción/abuso en una cohorte de pacientes con enfermedades reumáticas definidas tratados con opioides a corto (OCP) y largo plazo (OLP). USA No financiado	Se reclutaron 644 historias de pacientes y de ellas 290 a los que se había prescrito opioides en los 3 años previos [153 durante < 3 meses consecutivos (OCP) y 137 durante ≥ 3 meses (OLP)]. En esta cohorte, se estudiaron 133 (39%) pacientes de cada grupo de opioides y 76 (22%) de los 354 no tratados con opioides (NTO). Edad media 62 años. Criterios de inclusión: Historiales de todos los pacientes del Centro de Veteranos de Minneapolis que había sido tratados de Abril a Diciembre 1995. Criterios de exclusión: no figuran. OLP: > 3 años, 47 pacientes (35,3%); 1-3 años, 38 (28,6%), y 3-12 meses, 48 (36,1%). Codeína fue el opioide más prescrito, casi siempre con paracetamol con codeína 30 mg. Artritis reumatoide: OCP=81 (61%), OLP=88 (66%), Control=41 (54%) Espondiloartropatía: OCP=24 (18%), OLP=24 (18%), Control=16 (21%) Colagenosis: OCP=13 (10%), OLP=12 (9%), Control=13 (17%) Artrosis: OCP=3 (2%), OLP=4 (3%), Control=1 (1%) Artritis microcristalina: OCP=4 (3%), OLP=4 (3%), Control=3 (4%) Otras: OCP=8 (6%), OLP=1 (1%), Control=2 (3%)	Revisión de las historias seleccionadas durante los 3 años previos estudiando el uso de opioides. Recogida de datos de historias computarizadas de farmacia, entrevistas con los pacientes y revisión de los historiales. Los opioides recibidos fueron codeína y/o oxicodona. Se entrevistaron: - Uso de opioides a largo plazo (OLP) ≥3 meses: 133 pacientes (39%) con una edad media de 62,4±11,0 años, 93,2% hombres, 16,9±13,0 años de evolución. - Uso de opioides a corto plazo (OCP) < 3 meses: 133 pacientes (39%) con una edad media de 62,7±12,8 años, 95,5% hombres, 12,8±10,8 años de evolución. - No opioides (NTO): 76 pacientes (22%) con una edad media de 61,3±13,9 años, 96,1% hombres, 11,5±8,4 años de evolución.	Medidas de resultado: Motivos de la escalada de dosis. Entrevista para determinar enfermedad, duración, tipo de opioide, la eficacia, frecuencia y tipo de AA y la historia de abuso de alcohol o drogas. AA: Leves en 38%: los más frecuentes náuseas, dispepsia, estreñimiento y sedación. N° pacientes con AA: OCP=51 (38%); OLP=50 (38%) Estreñimiento: OCP=16 (12%); OLP=21 (15,8%) Náuseas/dispepsia: OCP=16 (12%); OLP=11 (8,3%) Sedación: OCP=11 (8,3%); OLP=14 (10,5%) Cefalea: OCP=6 (4,5%); OLP=7 (5,3%) Mareos: OCP=6 (4,5%); OLP=4 (3%) Rash o prurito: OCP=4 (3%); OLP=4 (3%) Confusión: OCP=3 (2,2%); OLP 0 (0%) Insomnio: OCP=1 (0,7%); OLP=1 (0,7%) Adicción: OCP=0 (0%); OLP=4 (3%) Tolerancia: En el grupo OLP, dosis media inicial fue 2,1±1,7 dosis equivalente C-30*/día, pico medio 3,4±3,3 por día y la dosis media más reciente fue 2,7±2,0 por día. Al final del periodo de estudio 26 OLP no los tomaban; la dosis media más reciente fue 2,7±2,1 por día. 78% comunicaron que los opioides mantenían su eficacia a lo largo del tiempo. Se realizó una escalada de dosis en 32 pacientes OLP y se atribuyó a un empeoramiento de la enfermedad subyacente o a complicación médica, excepto en 4 pacientes (3%) que probablemente desarrollaron tolerancia y mostraban rasgos de adicción. El riesgo de desarrollar adicción es igual en pacientes con o sin historia de adicción o abuso de drogas (p=0,605), RR 1,92, IC95% 0,75-2,05). El objetivo del estudio no fue analizar la dependencia física y el síndrome de abstinencia, pero 73 pacientes (54,9%) de OLP no los tomaban diariamente por temor a dependencia o adicción, lo cual va en contra de la dependencia física. 22% de OCP y 16% de OLP tenían temor a ser adictos.	Los opioides redujeron de forma clínicamente significativa la severidad del dolor de 8,2 a 3,6 mm (0-10) en OCP y de 8,3 a 3,6 en OLP. 85% de los pacientes con OCP y 90% de los OLP experimentaron ≥= 30% de reducción de la severidad del dolor. Limitaciones: Tratamiento del dolor es de etiología heterogénea. La gran mayoría son varones. Al ser retrospectivo, se puede sub o sobrestimar la eficacia y la toxicidad. Conclusiones: El tratamiento prolongado del dolor de las enfermedades reumáticas con codeína u oxicodona redujo la severidad del dolor y la toxicidad era leve. Las dosis permanecieron estables durante periodos prolongados (3 meses a 3), y escaladas de dosis casi siempre relacionadas con emperoramiento de la enfermedad u otra complicación, más que con la tolerancia. Las dudas o preocupaciones sobre eficacia, toxicidad, tolerancia y abuso o adicción no deberían usarse para justificar no administrar opioides a los pacientes con dolor por enfermedades reumáticas bien definidas. No se apoya la hipótesis que la conducta de abuso es más frecuente en los pacientes con antecedentes de historia de abuso/adicción. Calidad 1 (no ensayo clínico aleatorizado) Consort para AA 5/10 * Equivalentes 30 mg de codeína (equivalentes C-30): se utilizó para convertir las dosis de opioides y calcular la media diaria en cada paciente. Equivalentes C-30 = 5 mg morfina oral. & Dosis escalada: se definió como un aumento de ≥= 2 equivalentes C-30 por día.

Figuras (Meta-análisis)

Figura 1. Náuseas frente a placebo

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 01 Náuseas
 Outcome: 01 Casos de náuseas frente a placebo

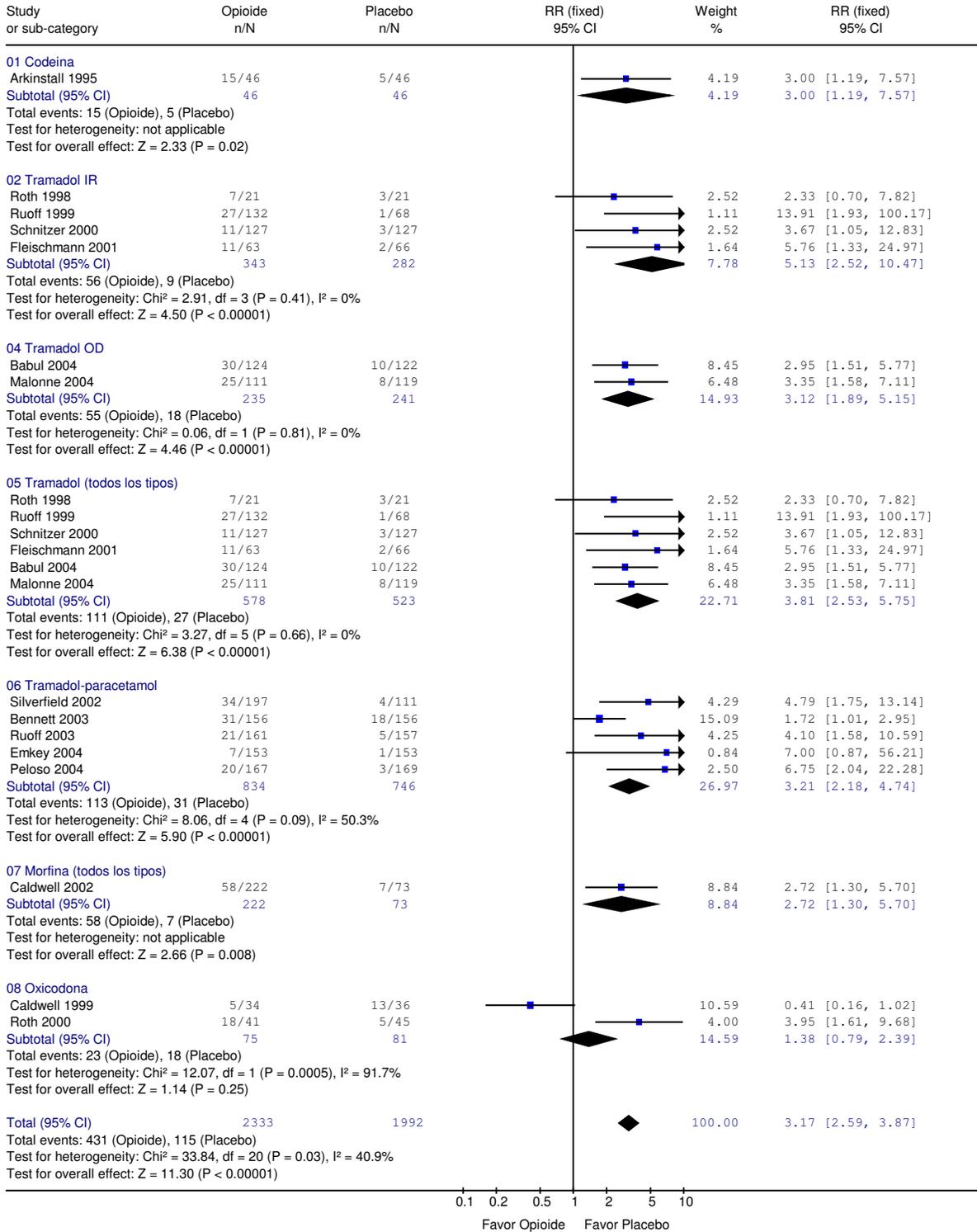


Figura 2. Náuseas frente a control activo

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 01 Náuseas

Outcome: 02 Casos de náuseas frente a control activo

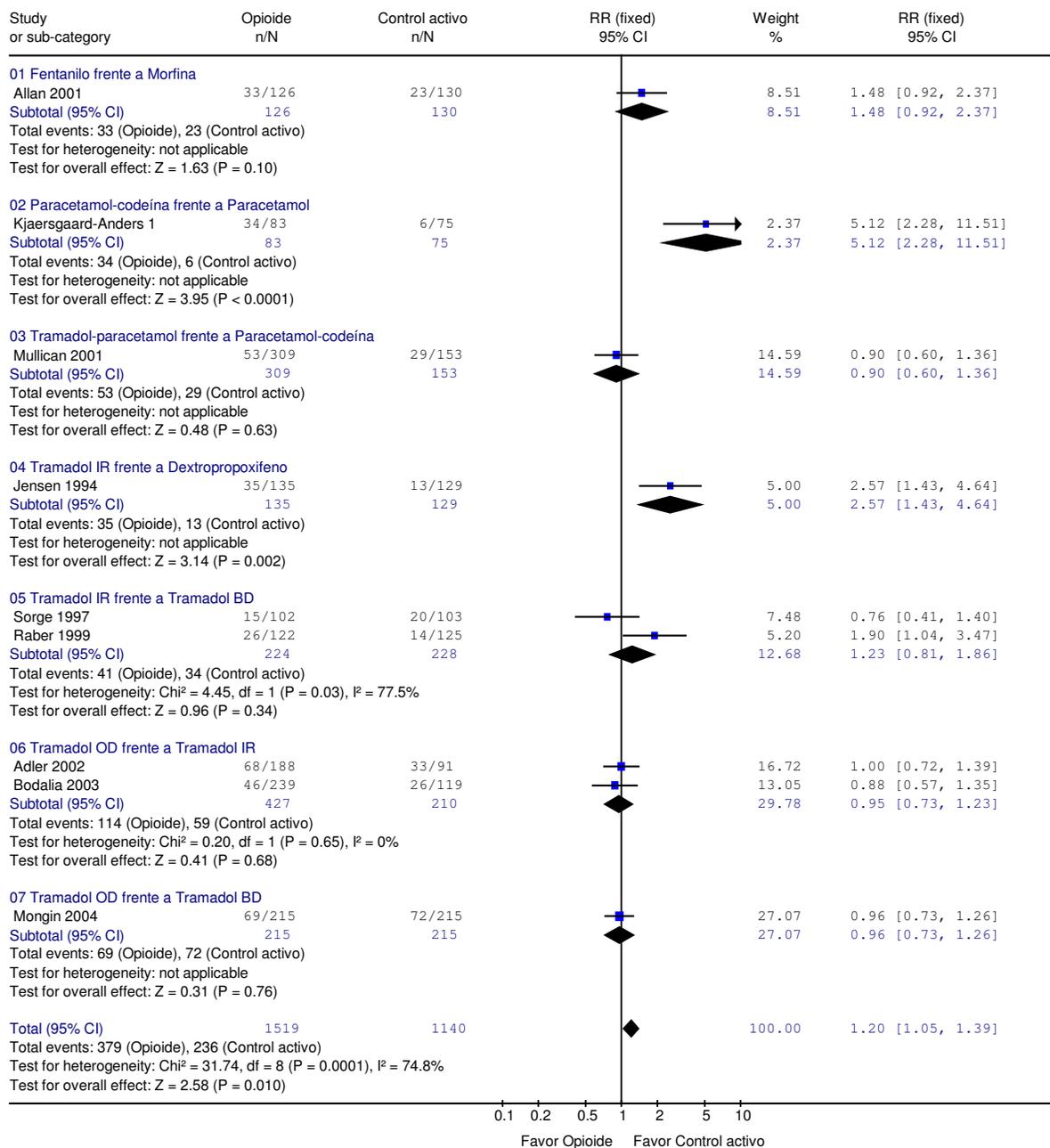


Figura 3. Vómitos frente a placebo

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 02 Vómitos

Outcome: 01 Casos de vómitos frente a placebo

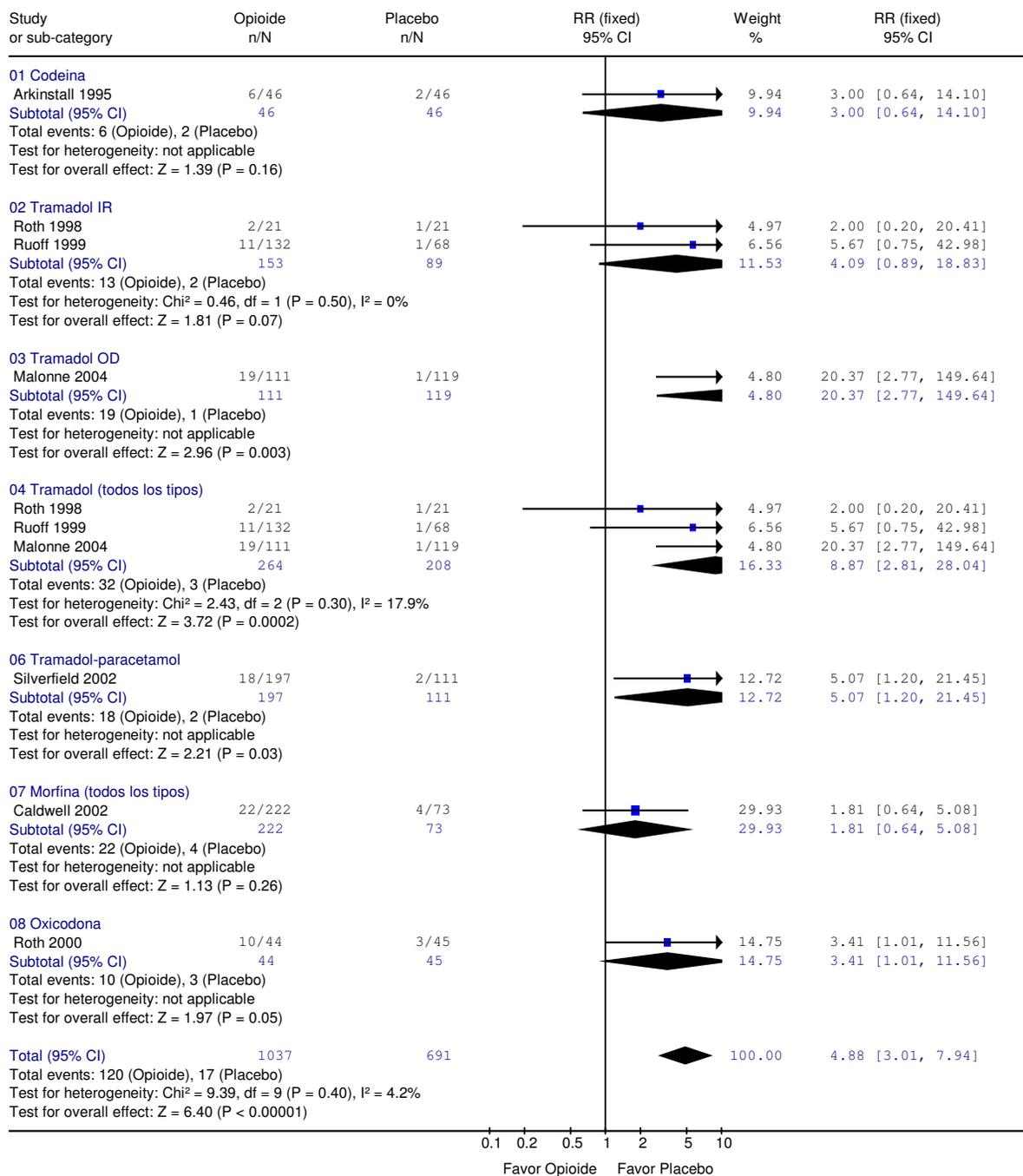


Figura 4. Vómitos frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 02 Vómitos
 Outcome: 02 Casos de vómitos frente a control activo

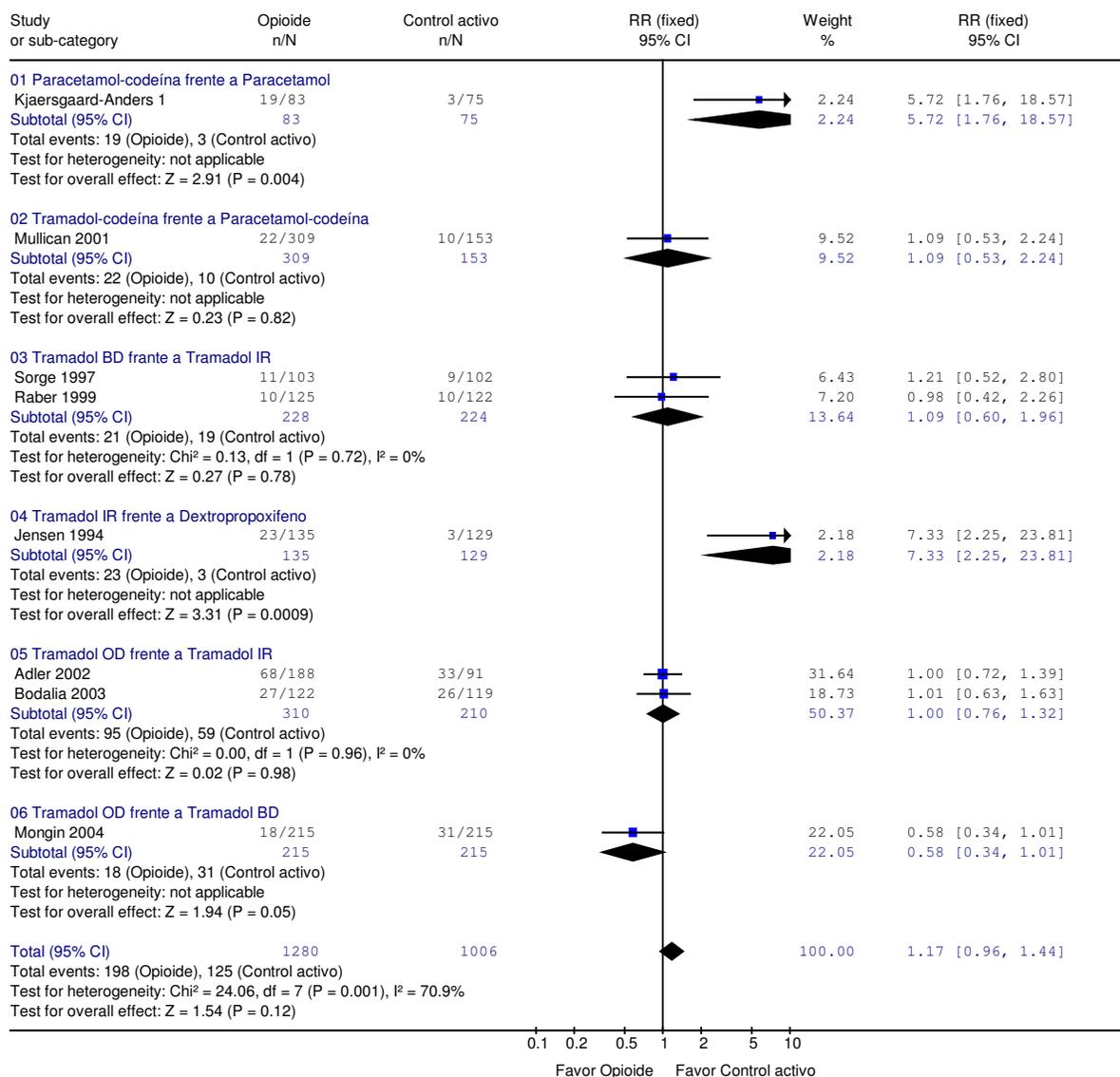


Figura 5. Estreñimiento frente a placebo

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 03 Estreñimiento
 Outcome: 01 Casos de estreñimiento frente a placebo

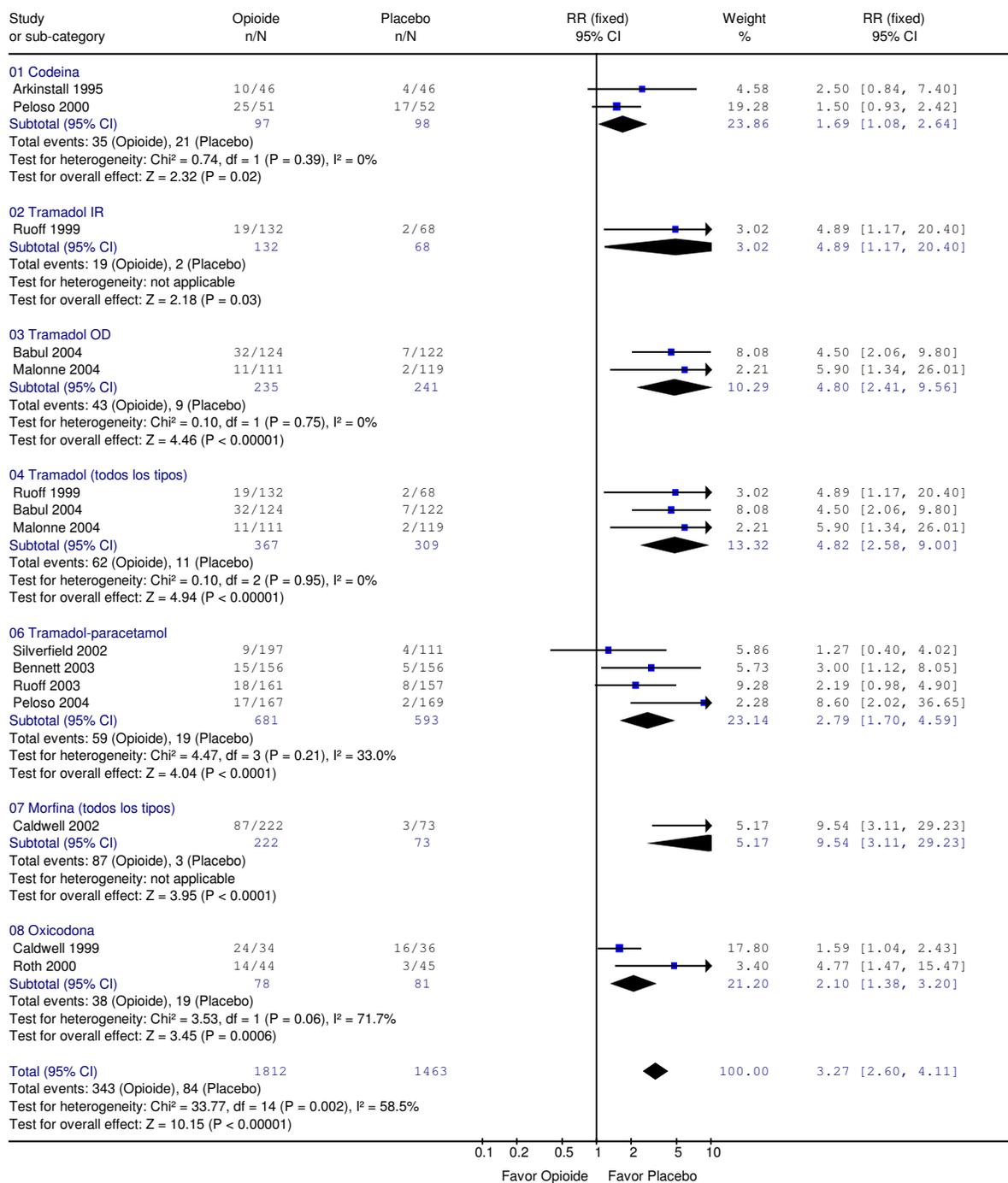


Figura 6. Estreñimiento frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 03 Estreñimiento

Outcome: 02 Casos de estreñimiento frente a control activo

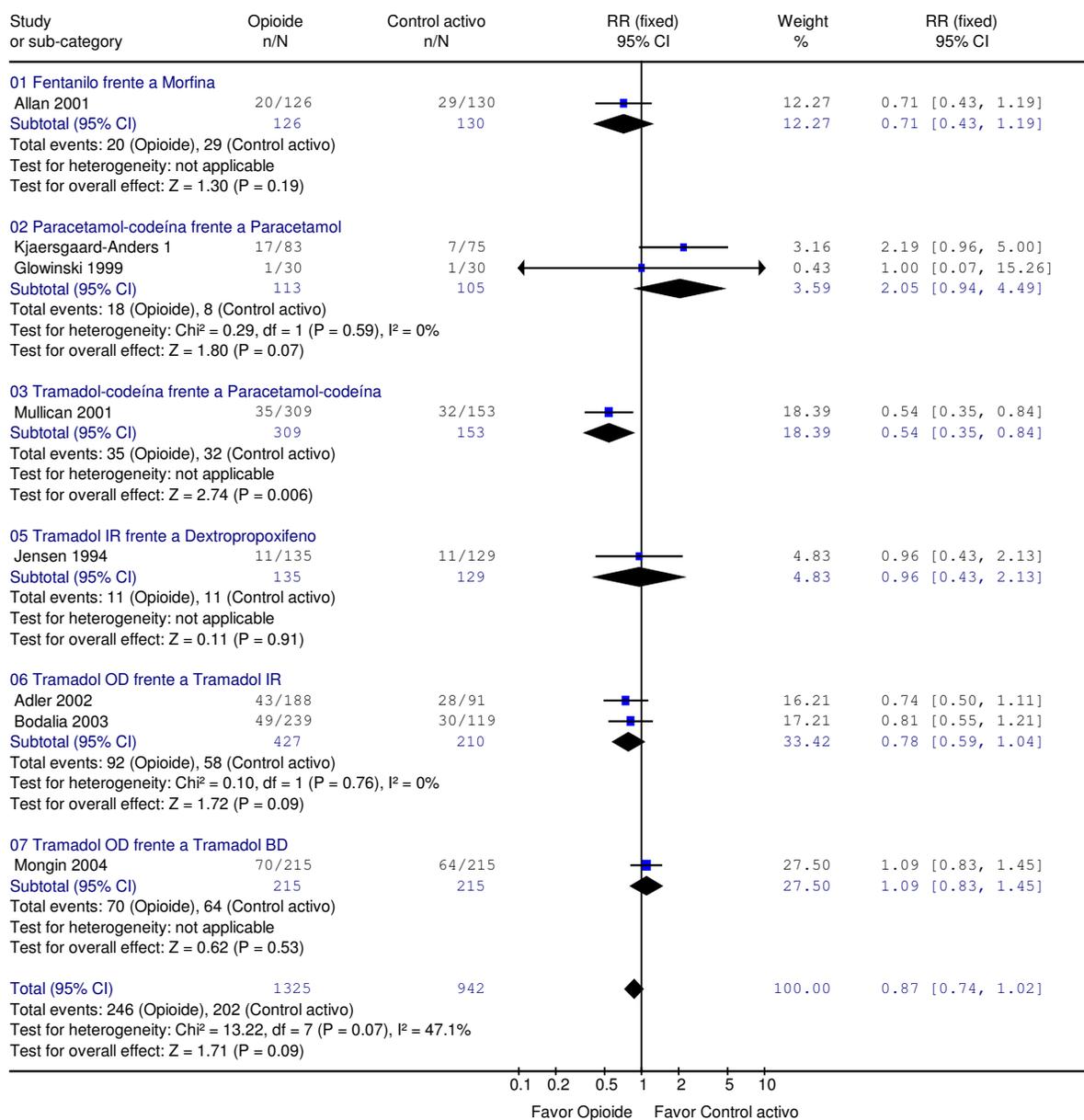


Figura 7. Mareos frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 04 Mareos
 Outcome: 01 Casos de mareos frente a placebo

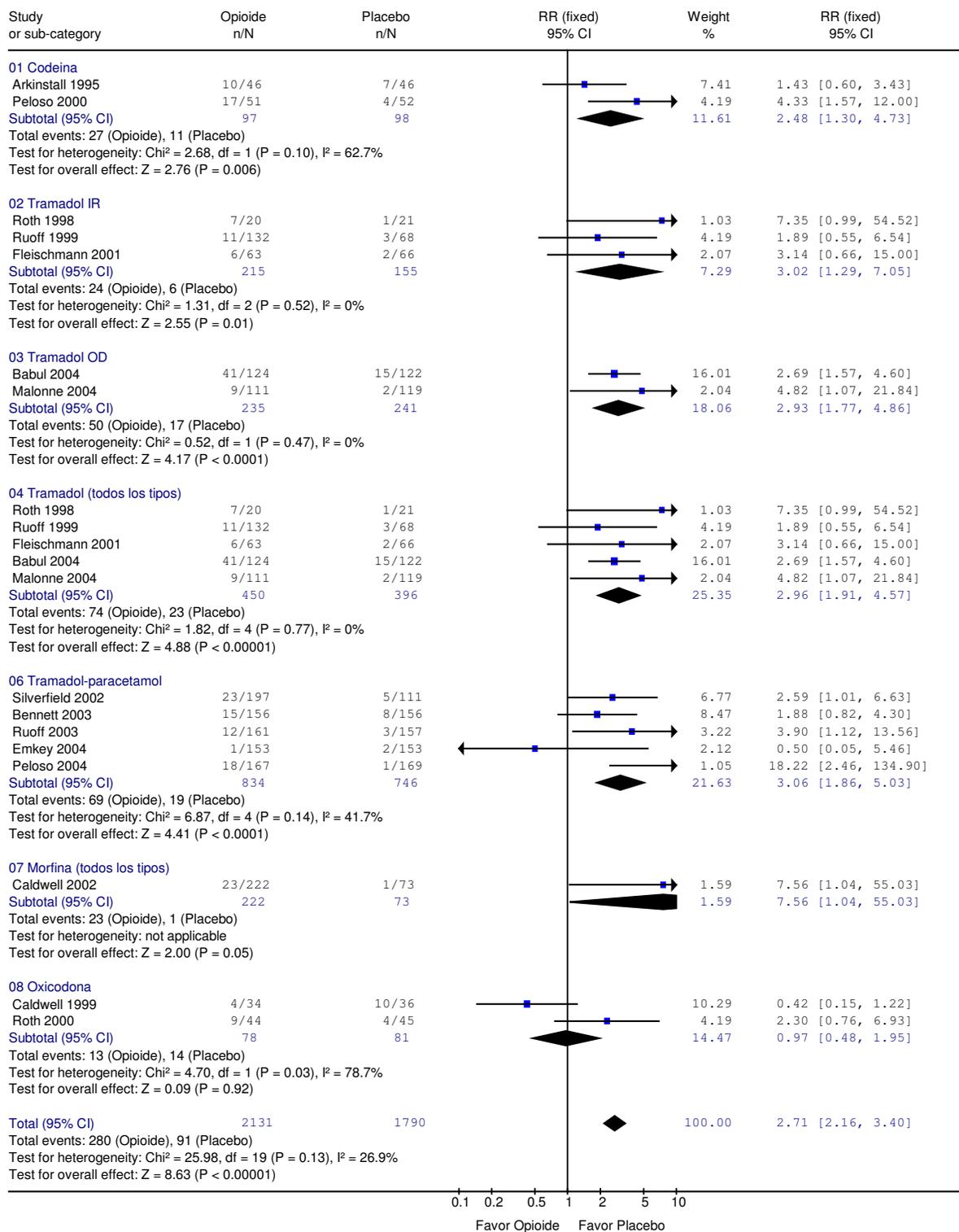


Figura 8. Mareos frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 04 Mareos

Outcome: 02 Casos de mareos frente a control activo

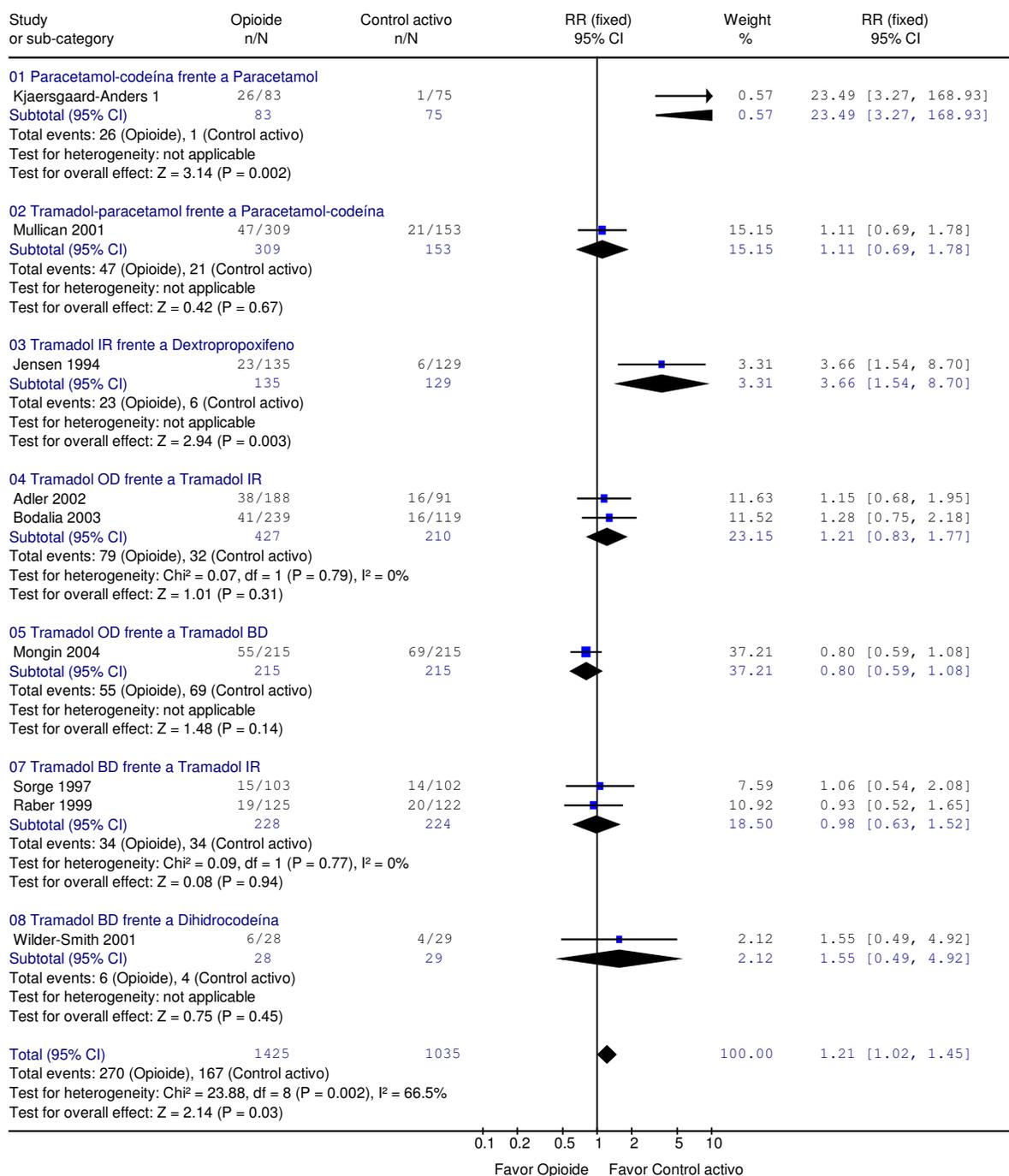


Figura 9. Somnolencia frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 05 Somnolencia

Outcome: 01 Casos de somnolencia frente a placebo

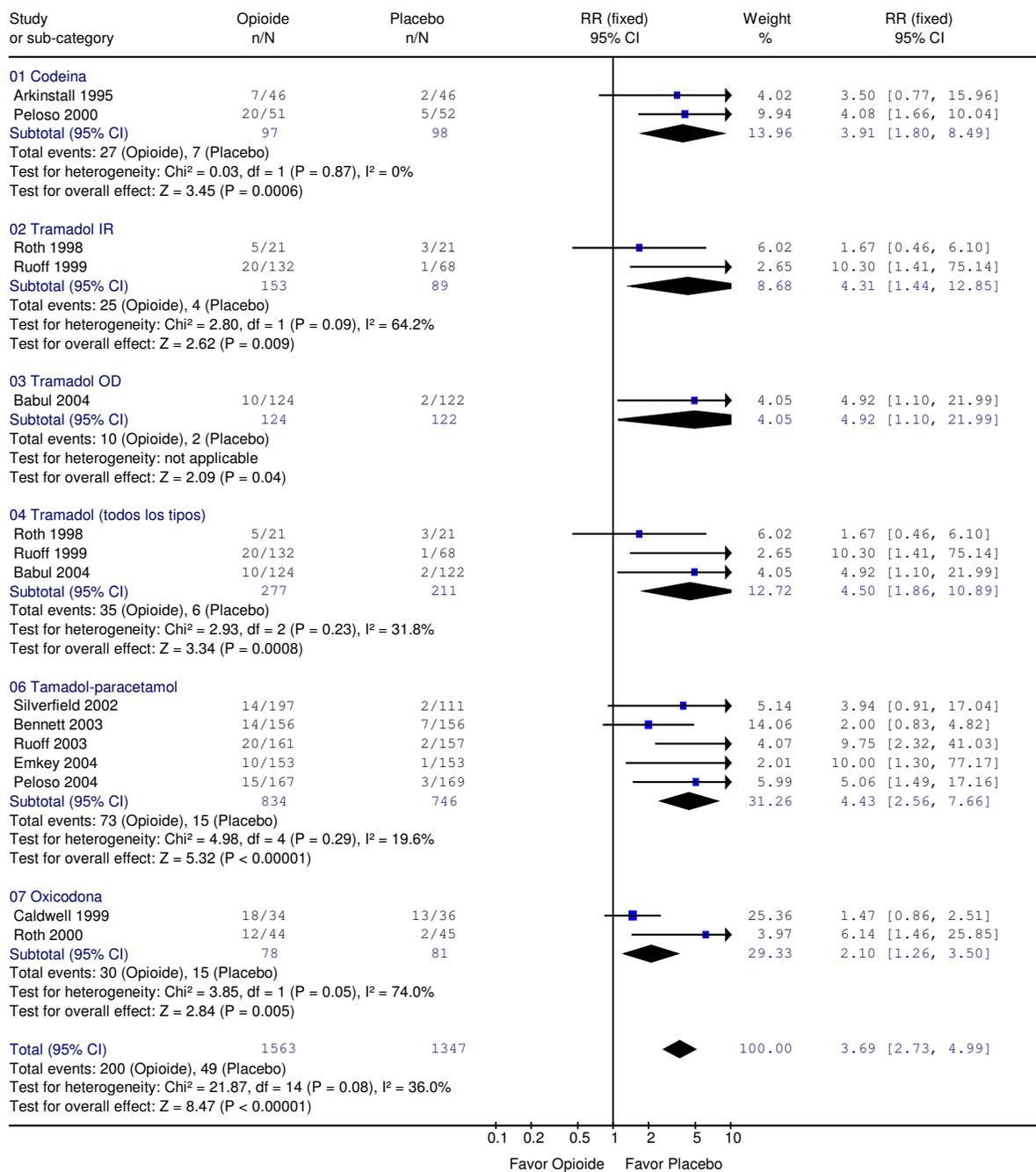


Figura 10. Somnolencia frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 05 Somnolencia
 Outcome: 02 Casos de somnolencia frente a control activo

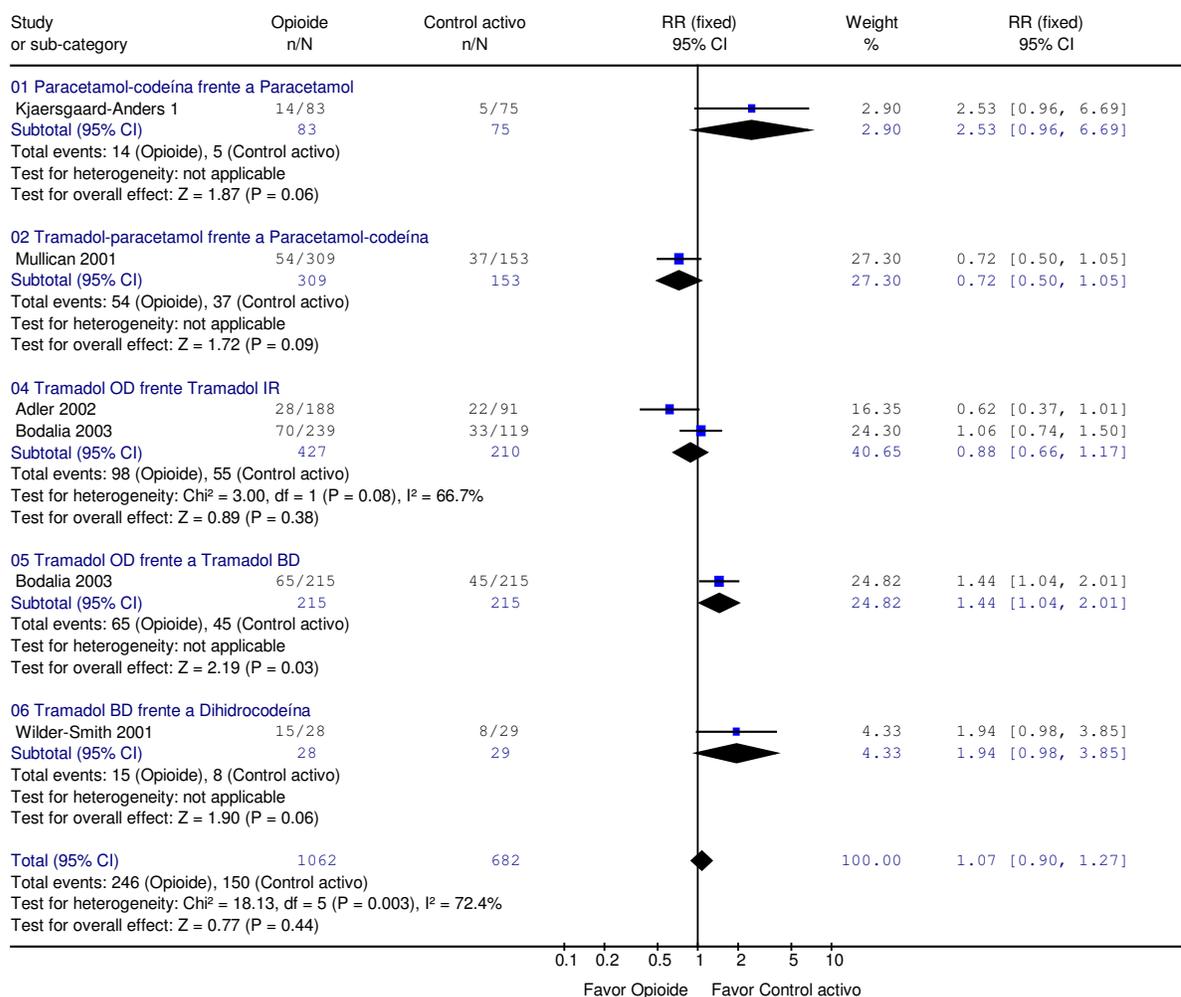


Figura 11. Prurito frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 06 Prurito
 Outcome: 01 Casos de prurito frente a placebo

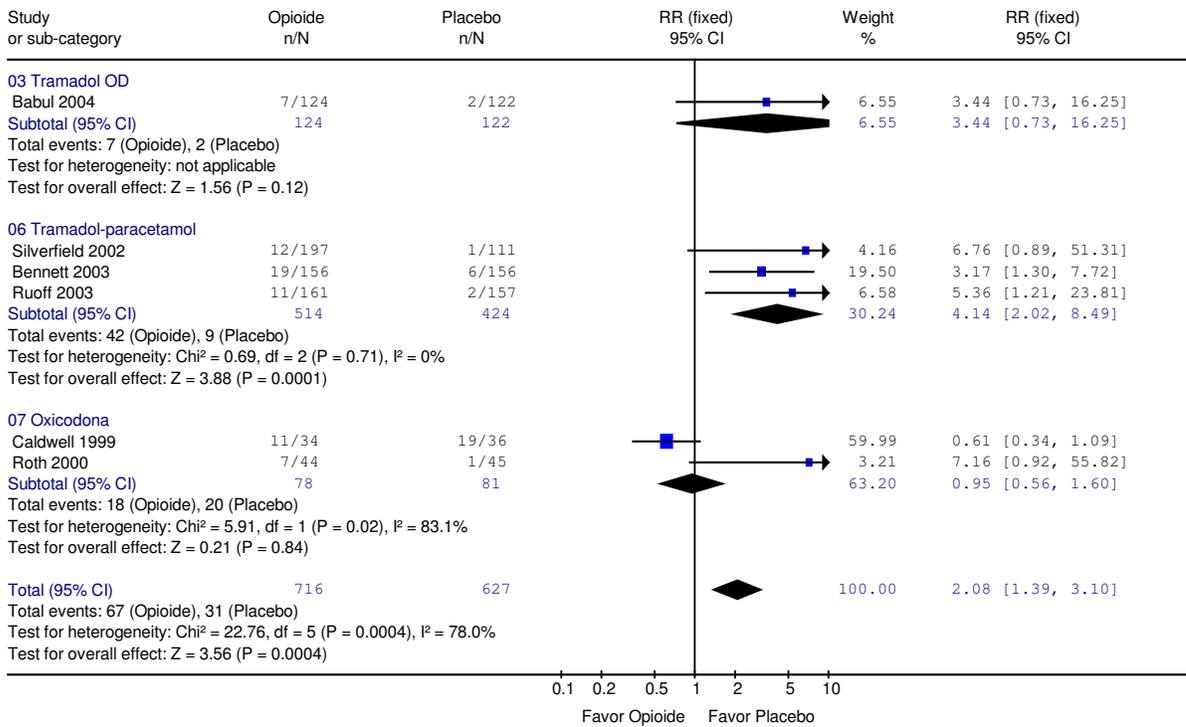


Figura 12. Cefalea frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 07 Cefalea

Outcome: 01 Casos de cefalea frente a placebo

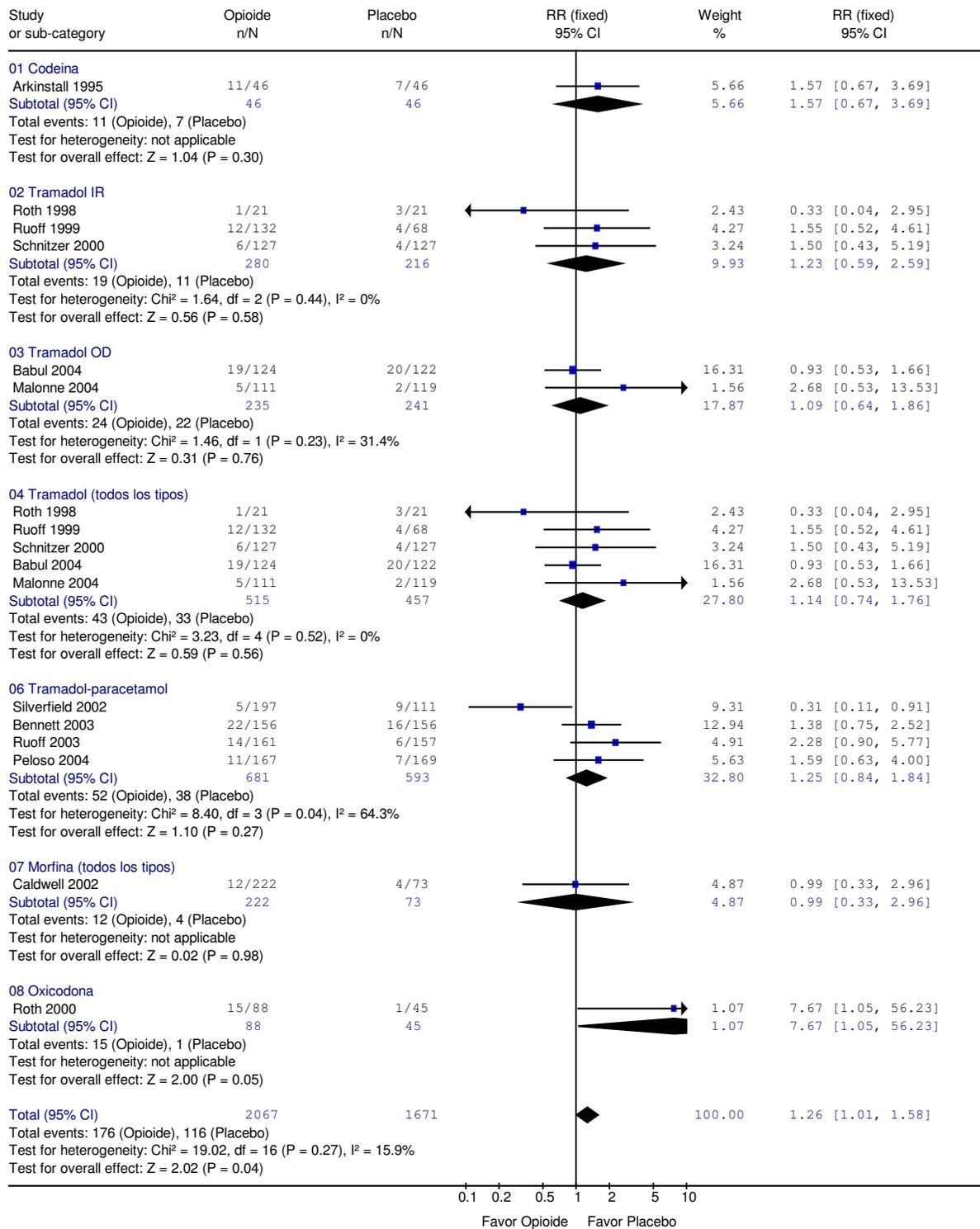


Figura 13. Cefalea frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)

Comparison: 07 Cefalea

Outcome: 02 Casos de cefalea frente a control activo

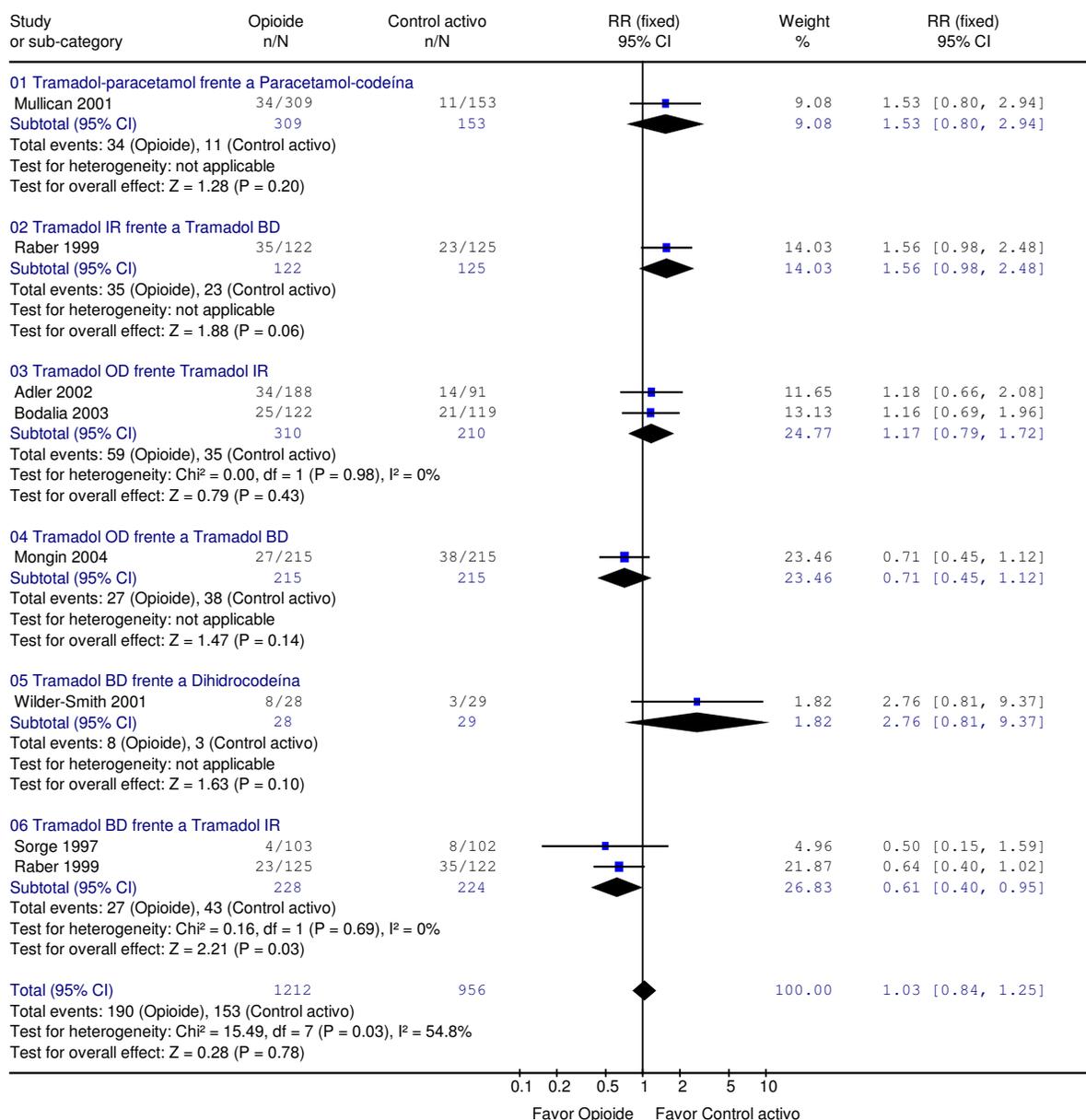


Figura 14. Astenia frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 08 Astenia
 Outcome: 01 Casos de astenia frente a placebo

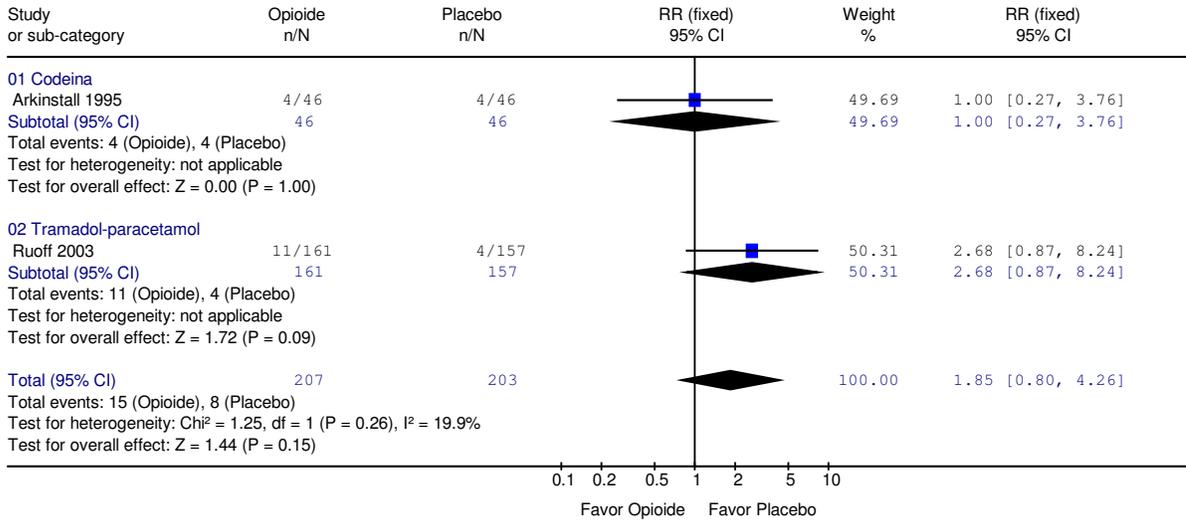


Figura 15. Astenia frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 08 Astenia
 Outcome: 02 Casos de astenia frente a control activo

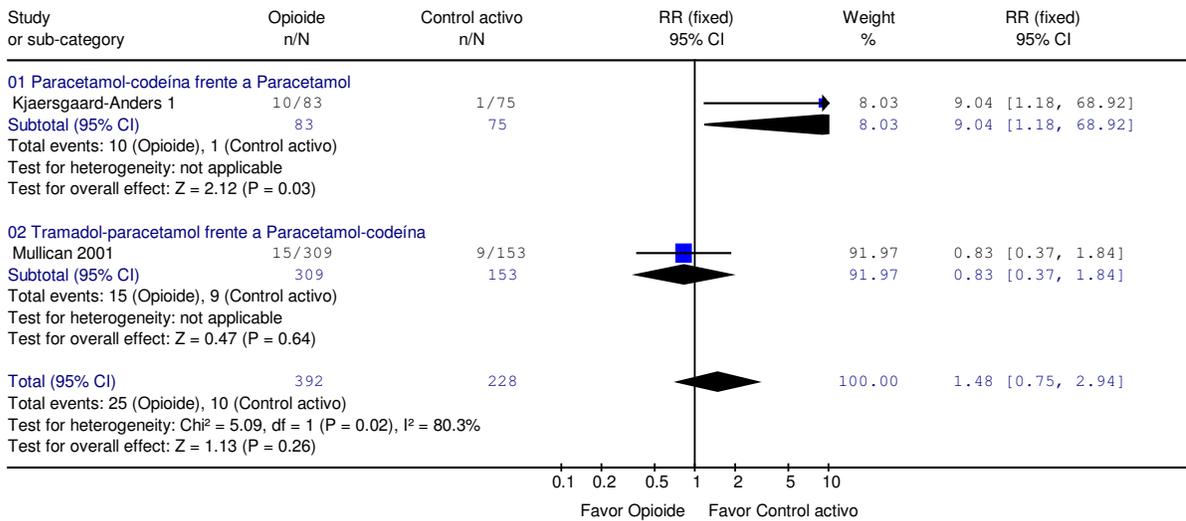


Figura 16. Sudoración frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 09 Sudoración
 Outcome: 02 Casos de sudoración frente a control activo

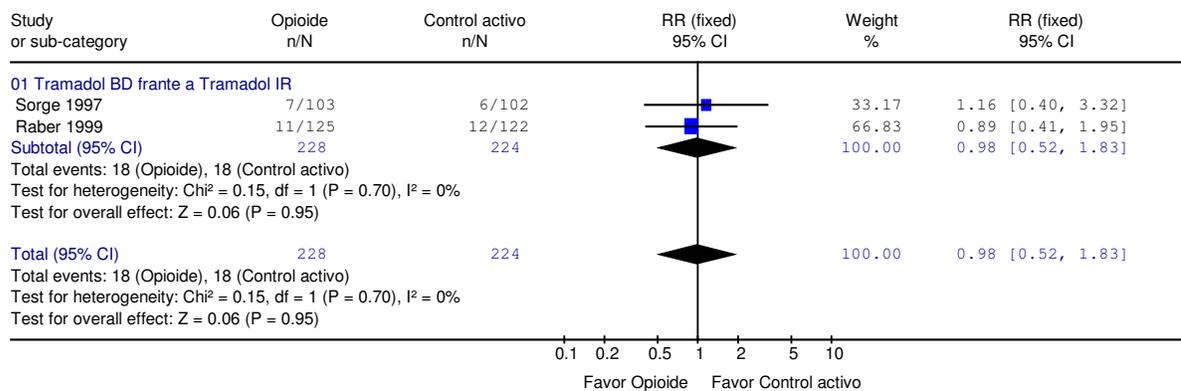


Figura 17. Sudoración frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 10 Xerostomía
 Outcome: 02 Casos de xerostomía frente a control activo

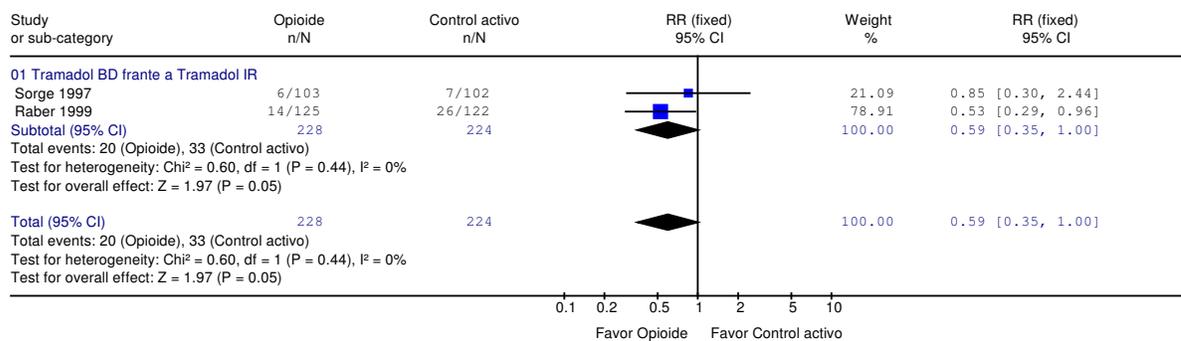


Figura 18. Total de abandonos frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 11 Total abandonos
 Outcome: 01 Total abandonos frente a placebo

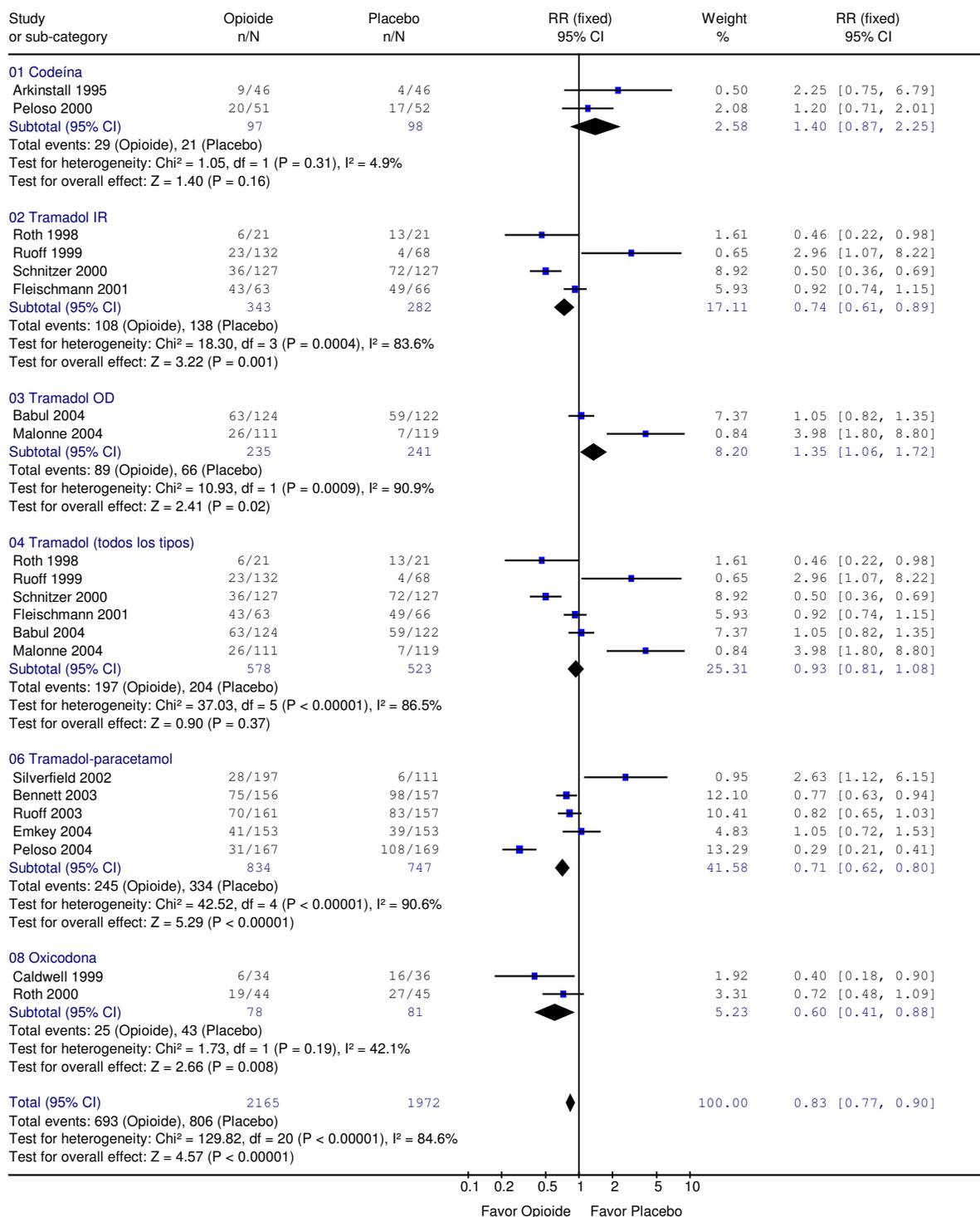


Figura 19. Total de abandonos frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 11 Total abandonos
 Outcome: 02 Total abandonos frente a control activo

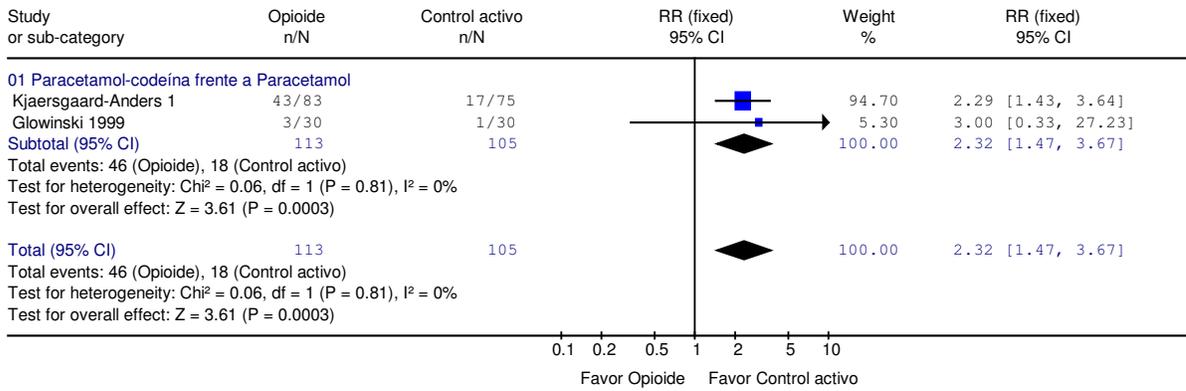


Figura 20. Abandonos por AA frente a placebo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 12 Abandonos por acontecimientos adversos
 Outcome: 01 Abandonos por acontecimientos adversos frente a placebo

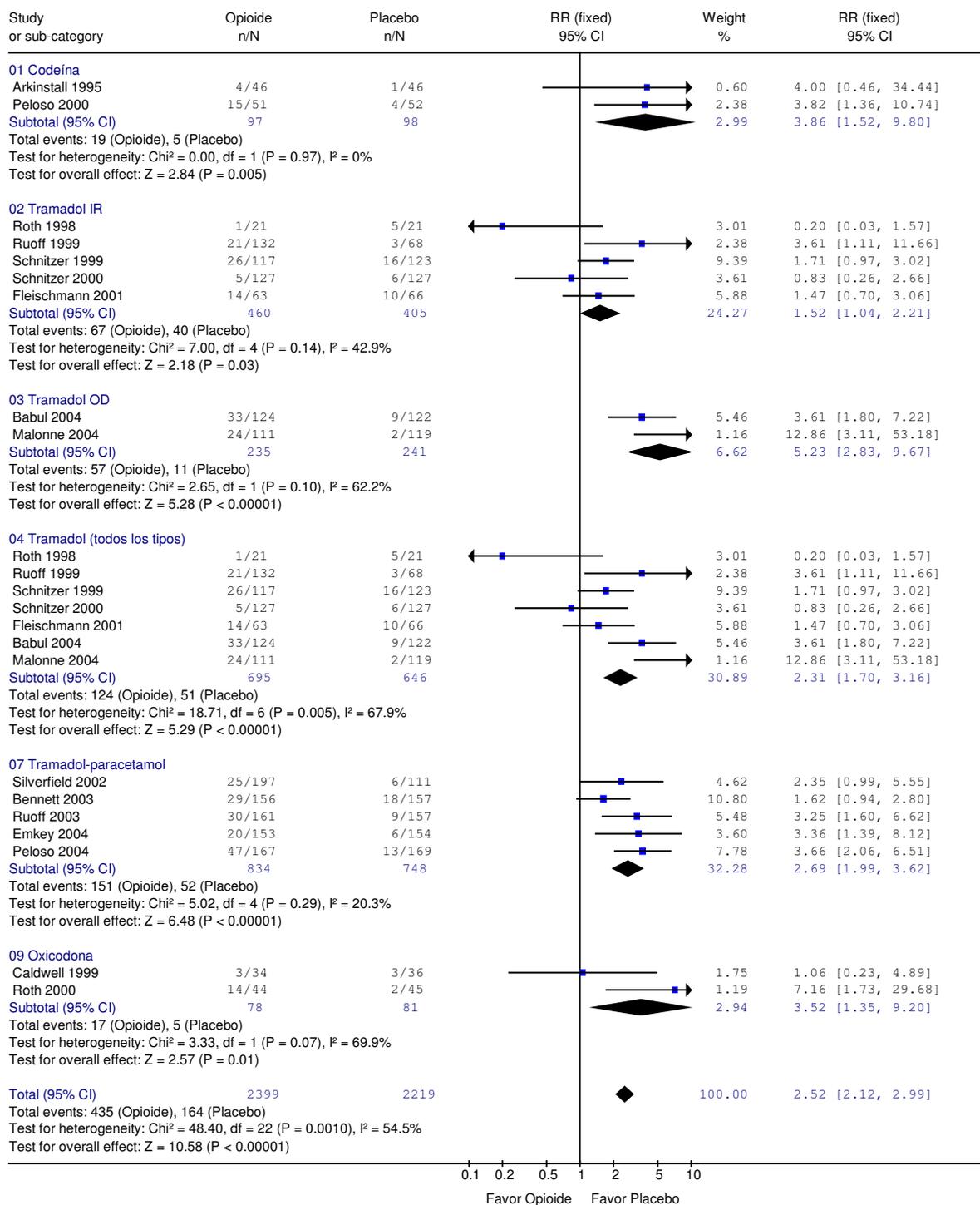
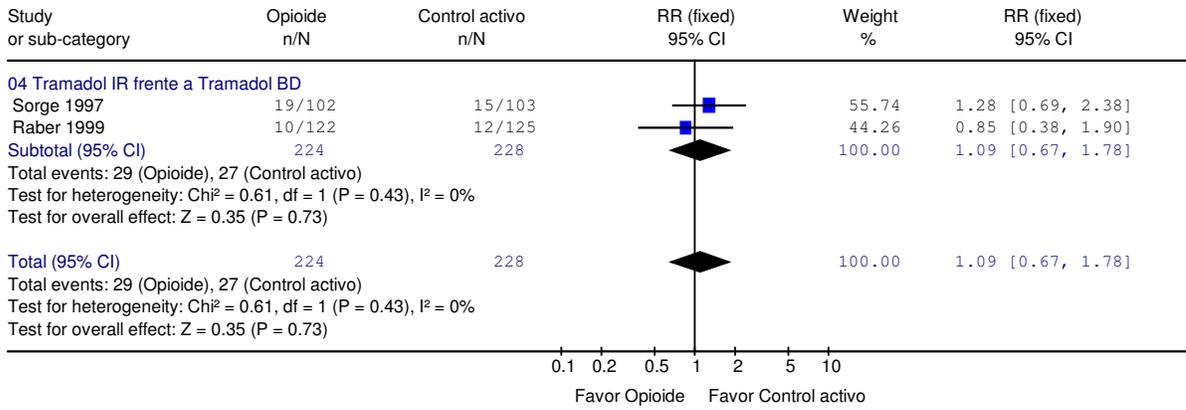


Figura 21. Abandonos por AA frente a control activo.

Review: Seguridad de los opioides en el dolor musculoesquelético (Version completa)
 Comparison: 12 Abandonos por acontecimientos adversos
 Outcome: 02 Abandonos por acontecimientos adversos frente a control activo



REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos

- Adler 2002** 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. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(10):2196-99.
- Allan 2001** * Allan L, Hays H, Jensen NH et al. Randomised crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001;322(7295):1154-8.
- Andrews 1976** Andrews CJ, Cohen L, Crail RB, Douch G, Sheldon MG, Wray KA. A trial of Fortagesic and Paramol 118 in osteoarthritis. *J Int Med Res* 1976;4(6):432-4.
- Arkininstall 1995** Arkininstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke AC. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62(2):169-78.
- Babul 2004** 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 2003** 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.
- Bodalia 2003** Bodalia B, McDonald CJ, Smith KJ, O'Brien C, Cousens L. A comparison of the pharmacokinetics, clinical efficacy, and tolerability of once-daily tramadol tablets with normal release tramadol capsules. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(2):142-9.
- Brown 1986** 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.
- Caldwell 1999** Caldwell JR, Hale ME, Boyd RE et al. Treatment of osteoarthritis pain with controlled release oxycodone or fixed combination oxycodone plus acetaminophen added to nonsteroidal antiinflammatory drugs: a double blind, randomized, multicenter, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1999;26(4):862-9.
- Caldwell 2002** Caldwell JR, Rapoport RJ, Davis JC et al. Efficacy and safety of a once-daily morphine formulation in chronic, moderate-to-severe osteoarthritis pain: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind trial and an open-label extension trial. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4):278-91.
- Emkey 2004** 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.
- Fleischmann 2001** Fleischmann RM, Caldwell JR, Roth SH, Tesser JRP, Olson W, Kamin M. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: a ran-

domized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental*. 2001;62(2):113-28.

Glowinski 1999 Glowinski J, Boccard E. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of a paracetamol 500 mg/codeine 30 mg combination together with low-dose vs high-dose diclofenac in rheumatoid arthritis. *Clinical Drug Investigation*. 1999;18(3):189-97.

Hale 1999 Hale ME, Fleischmann R, Salzman R et al. Efficacy and safety of controlled-release versus immediate-release oxycodone: randomized, double-blind evaluation in patients with chronic back pain. *Clin J Pain* 1999;15(3):179-83.

Jamison 1998 Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine* 1998;23(23):2591-600.

Jensen 1994 Jensen EM, Ginsberg F. Tramadol versus dextropropoxyphene in the treatment of osteoarthritis: a short term double-blind study. *Drug Investigation*. 1994;8(4):211-8.

Kjaersgaard-Anders 1 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.

Lloyd 1992 Lloyd RS, Costello F, Eves MJ, James IG, Miller AJ. The efficacy and tolerability of controlled-release dihydrocodeine tablets and combination dextropropoxyphene/paracetamol tablets in patients with severe osteoarthritis of the hips. *Curr Med Res Opin* 1992;13(1):37-48.

Mahowald 2005 Mahowald ML, Singh JA, Majeski P. Opioid use by patients in an orthopedics spine clinic. *Arthritis Rheum* 2005;52(1):312-21.

Malonne 2004 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.

Milligan 2001 Milligan K, Lanteri-Minet M, Borchert K et al. Evaluation of long-term efficacy and safety of transdermal fentanyl in the treatment of chronic noncancer pain. *J Pain* 2001;2(4):197-204.

Mongin 2004 Mongin G, Yakusevich V, Kope A et al. Efficacy and safety assessment of a novel once-daily tablet formulation of tramadol: a randomised, controlled study versus twice-daily tramadol in patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical Drug Investigation*. 2004;24(9):545-58.

Moulin 1996 Moulin DE, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomised trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. *Lancet* 1996;347(8995):143-7.

- Mullican 2001** Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23(9):1429-45.
- Mystakidou 2003** Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E et al. Long-term management of non-cancer pain with transdermal therapeutic system-fentanyl. *J Pain* 2003;4(6):298-306.
- Palangio 2002** Palangio M, Morris E, Doyle RT Jr, Dornseif BE, Valente TJ. Combination hydrocodone and ibuprofen versus combination oxycodone and acetaminophen in the treatment of moderate or severe acute low back pain. *Clin Ther* 2002;24(1):87-99.
- Pavelka 1998** Pavelka K, Peliskova Z, Stehlikova H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical Drug Investigation*. 1998;16(6):421-9.
- Peloso 2000** 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 2004** 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 1999** 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):415-23.
- Roth 1998** Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25(7):1358-63.
- Roth 2000** Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160(6):853-60.
- Ruoff 1999** * Ruoff GE. Slowing the initial titration rate of tramadol improves tolerability. *Pharmacotherapy* 1999;19(1):88-93.
- Ruoff 2003** Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003;25(4):1123-41.
- Russell 2000** Russell J, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2000;6(5):250-7.
- Salzman 1999** Salzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999;18(4):271-9.

- Schnitzer 1999** 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 & Rheumatism*. 1999;42(7):1370-7.
- Schnitzer 2000** Schnitzer TJ, Gray WL, Paster RZ, Kamin M. Efficacy of tramadol in treatment of chronic low back pain. *J Rheumatol* 2000;27(3):772-8.
- Silverfield 2002** Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-97.
- Sorge 1997** 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):157-64.
- Wilder-Smith 2001** Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain* 2001;91(1-2):23-31.
- Ytterberg 1998** Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR. Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1603-12.

Referencias de los estudios excluidos

- Biasi 1998** Biasi G, Manca S, Manganeli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998;18(1):13-9.
- Bohme 2003** Bohme K, Likar R. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (tds), in the treatment of patients with chronic pain. A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Pain Clinic* 2003;15(2):193-202.
- Cherasse 2004** Cherasse A, Muller G, Ornetti P, Piroth C, Tavernier C, Maillefert JF. Tolerability of opioids in patients with acute pain due to nonmalignant musculoskeletal disease. A hospital-based observational study. *Joint Bone Spine* 2004;71(6):572-6.
- Gammaitoni 2003** Gammaitoni AR, Galer BS, Lacouture P, Domingos J, Schlagheck T. Effectiveness and safety of new oxycodone/acetaminophen formulations with reduced acetaminophen for the treatment of low back pain. *Pain Medicine*. 2003;4(1):21-30.
- Innes 1998** 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.
- Lovell 2004** Lovell SJ, Taira T, Rodriguez E, Wackett A, Gulla J, Singer AJ. Comparison of valdecoxib and an oxycodone-acetaminophen combination for acute musculoskeletal pain in the emergency department: a randomized controlled trial. *Academic Emergency Medicine*. 2004;11(12):1278-82.

- Pavelka 2004** Pavelka K, Le Loet X, Bjorneboe O, Herrero-Beaumont G, Richarz U. Benefits of transdermal fentanyl in patients with rheumatoid arthritis or with osteoarthritis of the knee or hip: an open-label study to assess pain control. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1967-77.
- Quiding 1992** Quiding H, Grimstad J, Rusten K, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single- and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. *Pain* 1992;50(3):303-7.
- Ringe 2002** Ringe JD, Faber H, Bock O, Valentine S, Felsenberg D, Pfeifer M, Minne HW, Schwalen S. Transdermal fentanyl for the treatment of back pain caused by vertebral osteoporosis. *Rheumatol Int* 2002;22(5):199-203.
- Rosenthal 2004** Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(3):374-80.
- Russell 2003** Russell A, Watson CPN, Clarck AJ, Arkininstall W, Moulin D, Hays H, Eisenhoffer J, Quigley P, Harsanyi Z, Darke A. Evaluation of dosing guidelines for use of controlled-release codeine in chronic noncancer pain. *Pain Res Manage* 2003;8(3):143-8.
- Schofferman 1999** Schofferman J. Long-term opioid analgesic therapy for severe refractory lumbar spine pain. *Clinical Journal of Pain*. 1999;15(2):136-9.
- Simpson 1997** Simpson RK Jr, Edmondson EA, Constant CF, Collier C. Transdermal fentanyl as treatment for chronic low back pain. *J Pain Symptom Manage* 1997;14(4):218-24.
- Torres 2001** Torres Huerta JC, Hernandez Santos JR, Tenopala Villegas S. Transdermal fentanyl in patients with nononcological chronic pain. *Revista Mexicana De Anestesiologia*. 2001;24(2):65-8.
- Zlnay 2001** Zlnay D, Struharova S, Rovensky J. Dihydrocodein (dhc continus) in the treatment of the rheumatoid arthritis. *Rheumatologia*. 2001;15(3):103-7.

** indica la referencia primaria al estudio*

Referencias adicionales

- Ballina 2002** Ballina J, Carmona L, Laffon A y el grupo de estudio EPISER. Impacto del consumo de AINEs en la población española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002;29(7):337-41.
- Bertillson 1995** Bertillson L. Geographic and interracial differences in polymorphic drug oxidation. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:192-209.
- Cicero 1999** Cicero TJ, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Munoz A, Schnoll SH, Senay EC, Woody GE. A postmarketing surveillance program to monitor Ultram (tramadol hydrochloride) abuse in the United States. *Drug Alcohol Depend* 1999;57:7-22.

- Collado 1996** Collado P, Bañares A, Hernández C, Fernández B, Ramos P, Morado, Godoy FJ, Candelas G, Rodríguez, Jover JA. Asistencia reumatológica en una consulta externa de un hospital terciario: experiencia de 3 años. *Rev Esp Reumatol* 1996;23(4):116-24.
- Collado 2002** Collado A, Pichot C, Ruíz López R. La reumatología y el tratamiento del dolor. *Rev Esp Reumatol* 2002;29(6):289-91.
- Hill 2004** Hill MD, Cohen R, Gallacher D, Beivik H. Pain in Europe: impact of pain in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl 1):432.
- Zacny 1995** Zacny JP. A review of the effects of opioids on psychomotor and cognitive functioning in humans. *Experimental Clin Psychopharm* 1995;3:432-66.