

Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides

Material metodológico

Fecha de elaboración y revisión externa: junio 2016

Fecha de edición: 2018

Este documento recoge el material metodológico de la Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides (elaboración y revisión externa: junio 2016). Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; Edición: 2018.

En la página web de AQuAS (<http://aquas.gencat.cat/>) se puede consultar la guía de atención.

Índice

1. Introducción	4
2. Metodología	4
3. Estrategias de Búsqueda.....	11
4. Tablas de Síntesis de la Evidencia	31
4.1. Revisiones sistemáticas.....	31
4.2. Ensayos controlados aleatorizados.....	74
5. Bibliografía.....	120

1. Introducción

Este documento recoge la metodología de elaboración de la Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico (DCNO) utilizando analgésicos opioides. Se incluyen, de forma detallada, las estrategias de búsqueda realizadas para cada una de las preguntas clínicas de la guía de atención y las tablas de evidencia de los estudios que constituyen el cuerpo de la evidencia en los que se fundamentan las recomendaciones de la presente guía de atención.

Este material metodológico junto con la versión completa de la guía de atención se encuentra disponible en la página web de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) (<http://aquas.gencat.cat/>).

2. Metodología

La metodología empleada para elaborar la guía de atención es la habitual para llevar a cabo guías de práctica clínica (GPC) basadas en la evidencia¹.

Constitución del grupo redactor de la guía de atención, integrada por profesionales sanitarios farmacéuticos, farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, médicos especialistas en medicina familiar, anestesiología y reumatología y, especialistas en metodología.

La elaboración de las preguntas clínicas se realizó teniendo en cuenta los componentes del formato PICO (Paciente/ Intervención/Comparación/Outcome o resultado), en sucesivas reuniones, en el transcurso de las cuales se plantearon las preguntas a las que iba a responder la guía de atención. Las preguntas se formularon según la secuencia de acontecimientos habituales en el manejo del dolor crónico no oncológico (tabla I).

Una vez planteadas las preguntas que se debían responder, se inició una primera búsqueda bibliográfica en bases de datos y otras fuentes especializadas, con el objetivo de localizar guías, nacionales o internacionales, de temática similar. Esta búsqueda dio como resultado la localización de 23 guías, de las cuáles se descartaron nueve²⁻¹¹ en las que población, temas, intervenciones, fecha de realización o metodología no cumplían con los objetivos y alcance de esta guía de atención. Las 14 guías restantes fueron evaluadas, mediante el instrumento AGREE-II¹², por dos evaluadores, de forma independiente. Se acordó que se considerarían aptas para su incorporación en esta guía de atención no sólo las GPC que obtuvieran la valoración global de “recomendada” sino también aquellas que fueran valoradas como “recomendada con cambios”; 11 fueron recomendadas y tres recomendadas con cambios (tabla II).

Las búsquedas se ciñeron a los tipos de estudios más adecuados según las características de las preguntas y a los idiomas castellano, catalán, inglés y francés. Se llevó a cabo una búsqueda inversa en las referencias de los artículos relevantes

incluidos. No se realizó búsqueda sistemática de literatura gris, aunque en algún caso se haya considerado, por su relevancia y ante la ausencia de otros estudios, incluir boletines y documentos de entidades reguladoras.

Los resultados de las búsquedas fueron cribados inicialmente por título y resumen; los estudios seleccionados fueron sometidos a una segunda criba a partir del documento completo. Los profesionales clínicos del grupo redactor participaron revisando todos los materiales elaborados por el equipo técnico de AQuAS; aquellos estudios que fueron considerados útiles para dar respuesta a las preguntas contenidas en esta guía de atención fueron evaluados y clasificados de acuerdo a los niveles de evidencia propuestos por el SIGN¹³ para los estudios de intervención (tabla III).

Tras la lectura crítica se procedió a realizar la síntesis de la evidencia (revisiones sistemáticas (RS) (tabla IV) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) (tabla V). Posteriormente, se llevó a cabo la elaboración de las recomendaciones mediante evaluación formal o juicio razonado; además del volumen y calidad de la evidencia, el grupo redactor debía considerar la aplicabilidad de los resultados encontrados, la consistencia de los mismos y la relevancia de su aplicación en nuestro sistema nacional de salud o su impacto clínico. En el caso de aquellas preguntas clínicas respecto a las cuales el volumen de evidencia resultó ser escaso, de baja calidad metodológica (niveles de evidencia 1-) o inconsistente, se establecieron recomendaciones basadas en el consenso informal del grupo. Las recomendaciones fueron elaboradas en diversas reuniones, que tuvieron lugar a lo largo del 2013-2015, y a las que asistían todos los miembros del grupo redactor. El sistema utilizado para formular las recomendaciones fue también el del SIGN¹³ (tabla III).

Tabla I. Preguntas clínicas a responder

Eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO

1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO?
 - ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides débiles?
 - ¿Cuál es la eficacia y seguridad de los opioides fuertes?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de los opioides en el tratamiento del dolor neuropático?

Manejo de los opioides en el Dolor Crónico no Oncológico (DCNO)

3. ¿Cuándo se debe iniciar tratamiento con fármaco opioide en pacientes con DCNO?
4. ¿Qué se debe hacer antes de iniciar tratamiento con un opiode? ¿Cómo se realiza la titulación de la dosis con un opiáceo y cuál es la formulación de elección?
5. ¿Cuáles son los objetivos terapéuticos de los opioides en los pacientes con DCNO? ¿Cuál es la pauta de monitorización clínica más razonable?
6. ¿Cómo se manejan las complicaciones y efectos adversos generados por los fármacos opioides?
7. ¿Qué hacer en caso de intolerancia?
8. ¿Qué hacer si existe control inadecuado del dolor a pesar del empleo de opioides?
9. ¿Cómo se manejan las exacerbaciones del dolor?
10. ¿Con qué criterios se deben derivar los pacientes con DCNO a una unidad especializada en el tratamiento del dolor?
11. ¿Cuáles son los criterios de retirada del tratamiento con opioides y qué pauta se debe seguir?
12. Uso de opioides en poblaciones especiales:
 - Insuficiencia renal
 - Insuficiencia hepática
 - Pacientes de edad avanzada
 - Embarazo y lactancia
 - Pacientes con riesgo de conductas adictivas
 - Pacientes con insuficiencia respiratoria y/o cardiaca
13. ¿Qué información se debe proporcionar al paciente y a su familia sobre el empleo de analgésicos opioides en el DCNO?

Tabla II. GPC: valoración global según AGREE-II

Autor,año	Valoración global según AGREE-II	Entidad (pais)
ACEP,2014 ¹⁴	Recomendada	American College of Emergency Physicians (ACEP) Opioid Guideline Writing Panel (EEUU)
NICE 173*,2013 ¹⁵	Recomendada	National Institute for Health and Care Excellence (NICE); *actualiza y reemplaza a la 96 ¹⁶
SIGN 136,2013 ¹⁷	Recomendada	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN (Escocia)
Abdulla,2013 ¹⁸	Recomendada	British Geriatrics Society (Reino Unido)
Owen,2012 ¹⁹	Recomendada	Texas Pain Society (EEUU)
ASIPP,2012 part 2 ²⁰	Recomendada	American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) (EEUU)
Kahan,2011 (part 1) ²¹	Recomendada	National Opioid Use Guideline Group (NOUGG) (Canadá)
Kahan,2011(part 2) ²²		
Canadian NOUGG,2010; part A ²³ y part B ²⁴		
EFNS Task Force guidelines,2010 ²⁵	Recomendada	European Federation of Neurological Societies (EFNS) (Europa)
NeuPSIG IASP,2010 ²⁶	Recomendada con cambios	the Neuropathic Pain Special Interest Group of the International Association for the Study of Pain (Internacional)
Pergolizzi, 2008 ²⁷	Recomendada	Grupo de expertos (Internacional)
NICE 88, 2009 ²⁸	Recomendada	National Collaborating Centre for Primary Care (NCCPC) & Royal College of General Practitioners (RCGP) (Reino Unido)
DE Moulin,2007 ²⁹ NeuPSIG CPS	Recomendada	Canadian Pain Society (Canadá)
Murtagh,2007 ³⁰	Recomendada con cambios	Grupo de expertos (Reino Unido)
Tornero-Molina,2006 (SER) ³¹	Recomendada con cambios	Sociedad Española de Reumatología, SER (España)

Tabla III. Niveles evidencia y grados recomendación de SIGN¹³

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica

√¹ Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

- (1) En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

Tabla IV. Revisiones sistemáticas: valoración según SIGN

Autor, año	Calidad según SIGN	Número tabla evidencia apartado 4.1
Alonso, 2009 ³²	1+	Tabla 1
ASIPP,2012 part 1 ³³	1++	Tabla 2
Bekkering,2011 ³⁴	1++	Tabla 3
Cepeda,2009 ³⁵	1++	Tabla 4
Chaparro, 2012 ³⁶	1++	Tabla 5
Chaparro,2013 ³⁷	1++	Tabla 6
Chou,2014 ³⁸	1++	Tabla 7
Duehmke,2009 ³⁹	1++	Tabla 8
Etropolski,2013 ⁴⁰	1+	Tabla 9
Brix Finnerup,2010 ⁴¹	1++	Tabla 10
Furlan,2010 ⁴²	1++	Tabla 11
Furlan,2006 ⁴³	1++	Tabla 12
Furlan,2011 ⁴⁴	1++	Tabla 13
Gehling,2011 ⁴⁵	1++	Tabla 14
Kissin,2013 ⁴⁶	1+	Tabla 15
Lange,2010 ⁴⁷	1+	Tabla 16
Löwenstein,2010 ⁴⁸	1+	Tabla 17
Manchikanti,2011 ⁴⁹	1++	Tabla 18
Manchikanti,2011 ⁵⁰	1++	Tabla 19
McNicol, 2013 ⁵¹	1++	Tabla 20
Merchant,2013 ⁵²	1+	Tabla 21
Nelson,2009 ⁵³	1+	Tabla 22
Noble,2010 ⁵⁴	1++	Tabla 23
Nuckols,2014 ⁵⁵	1++	Tabla 24
Nüesch,2010 ⁵⁶	1++	Tabla 25
Papaleontiou, 2010 ⁵⁷	1++	Tabla 26
Quigley,2004 ⁵⁸	1++	Tabla 27
RS de la GPC del NICE 173*,2013 ¹⁵	1++	Tabla 28
Smith,2010 ⁵⁹	1+	Tabla 29
Webster,2012 ⁶⁰	1+	Tabla 30

*actualiza y reemplaza a la 96

Tabla V. ECA: valoración según SIGN

Autor, año	Calidad según SIGN	número tabla evidencia apartado 4.1.2
Afilalo,2010 ⁶¹	1++	Tabla 1
Allan,2001 ⁶²	1-	Tabla 2
Allan,2005 ⁶³	1+	Tabla 3
Binsfeld,2010 ⁶⁴	1+	Tabla 4
Böhme,2003 ⁶⁵	1-	Ver nota 2-4
Buynak,2010 ⁶⁶	1++	Tabla 5
DeLemos,2011 ⁶⁷	1+	Tabla 6
Fishman,2007 ⁶⁸	1+	Tabla 7
Gana,2006 ⁶⁹	1++	Tabla 8
Gilron,2005 ⁷⁰	1++	Tabla 9
Hale,1999 ⁷¹	1+	Tabla 10
Hale,2007 ⁷²	1+	Tabla 11
Hale,2010 ⁷³	1++	Tabla 12
Hanna,2008 ⁷⁴	1++	Tabla 13
Jamison,1998 ⁷⁵	1-	Ver nota 2
Khoromi,2007 ⁷⁶	1+	Tabla 14
Löwenstein,2009 ⁷⁷	1+	Tabla 15
Müller,1998 ⁷⁸	1-	Ver nota 2
Mullican,2001 ⁷⁹	1++	Tabla 16
Rauck,2013 ⁸⁰	1++	Tabla 17
Roth,2000 ⁸¹	1++	Tabla 18
Simpson,2008 ⁸²	1+	Tabla 19
Sittl,2002 ⁸³	1+	Ver nota 3 y 4
Sorge,2004 ⁸⁴	1-	Ver nota 2-4
Vojtassak,2011 ⁸⁵	1++	Tabla 20
Vondrackova,2008 ⁸⁶	1++	Tabla 21
Vorsanger,2008 ⁸⁷	1++	Tabla 22
Wild,2010 ⁸⁸	1++	Tabla 23
Zin,2010 ⁸⁹	1+	Tabla 24

Notas:

- 1: Los principios activos estudiados en los ECA de Rauck,2006⁹⁰, Nicholson,2006⁹¹ y Hale,2013⁹² no están comercializados en España; no se ha valorado su calidad metodológica ni se ha elaborado tabla de evidencia.
- 2: No se ha elaborado tabla de evidencia de los ECA con calidad 1-.
- 3: Likar,2006⁹³ corresponde al estudio de seguimiento de tres ECAs^{65,83,84}; no se ha valorado su calidad metodológica ni se ha elaborado tabla de evidencia.
- 4: NO se ha elaborado tablas de evidencia de los ECAS NO pivotaes^{65,83,84}.

3. Estrategias de Búsqueda

3.1. PERÍODO TEMPORAL

El período temporal que se ha considerado es 2008 hasta febrero de 2015.

La búsqueda sistemática se ha realizado durante los meses de junio-julio de 2013 y las búsquedas específicas a demanda del grupo investigador se han realizado en agosto de 2014 y marzo de 2015. Se han establecido alertas bibliográficas para recibir novedades de cada búsqueda hasta febrero de 2015.

3.2. IDIOMAS

Estudios publicados en castellano, catalán, inglés y francés.

3.3. ESTRATEGIAS DE LAS BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

Resumen de los resultados de las búsquedas bibliográficas realizadas

I	Búsqueda de guías de práctica clínica (n=292)
II	Búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación (n=504)
III	Búsqueda sobre aspectos de seguridad (n=350)
IV	Búsqueda sobre valores y preferencias de los pacientes (n=102)
V	Búsqueda sobre costes (n=168)
VI	Búsqueda de ensayos clínicos (n=460)
VII	Contexto español (n=252)
VIII	Búsquedas específicas (n=225)
IX	Alertas bibliográficas

I BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Búsqueda de guías de práctica clínica: 292 referencias

Las búsquedas se han realizado durante el mes de junio-julio de 2013.

Estrategia Pubmed: 129 referencias

#4	Search #35 AND #36 AND #37 Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	129
#3	Search "practice guideline"[pt] OR guideline[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR guideline[ti] OR consensus[ti] OR recommendation*[ti] OR statement[ti] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	25567
#2	Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] OR Codeine[ti] OR Methylnorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefor[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Durogesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR	22794

	Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	127391

Estrategia TRIPDatabase: 19 referencias

(title:Pain) (title:opioid* or Codeine OR Methyilmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgila OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol or Morphine or Morphia or Contin or Oramorph or Duramorph or Buprenorphine or Subutex or Temgésic or Temgesic or Buprenex or Fentanyl or Phentanyl or Fentanest or Sublimaze or Fentora or Duragesic or Methadone or Dolophine or Symoron or Methadose or Phenadone or Physeptone or Amidone or Oxycodone or Oxycone or Dihydrone or Oxycontin or Eucodal or Hydromorphone or Dihydromorphinone or Hydromorphon or Palladone or Dilaudid or Tapentadol or Nucynta or Tramadol or Tramadol[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramal or Tramundin or Ultram or Zydol or Zytram or Adolonta or Contramal or Nobligan or Tiral or Topalgic) from:2008 to:2013", by quality

Estrategia Guía Salud: 1 referencia

Búsqueda por términos: opioid*

Estrategia National Guidelines Clearinghouse: 143 referencias

Búsqueda por términos: 'opioid' and "pain": 92 referencias

Búsqueda por términos: 'opioid' and "chronic pain": 51 referencias

Estrategia Pubgle

Búsqueda por términos.

Estrategia Fisterra

Búsqueda por términos.

Estrategia NICE

<https://www.evidence.nhs.uk/>

Búsqueda por términos.

II BÚSQUEDA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Búsqueda de revisiones sistemáticas: 504 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de junio-julio de 2013.

Estrategia Pubmed: 484 referencias

#3	Search #1 AND #2 AND systematic[sb] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	484
#2	Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] OR Codeine[ti] OR Methylmorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Asteфор[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Durogesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorfinone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	22794
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[ti] Filters: published in the last 5 years; Catalan; English; French; Spanish	68563

Estrategia Cochrane Library: 105 referencias (88 Cochrane Reviews, 17 HTA)

'Pain in title abstract keywords and opioid* OR Codeine OR Methylmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Asteфор OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Buprenorphine OR Subutex OR Temgésic OR Temgesic OR Buprenex OR Fentanyl OR Phentanyl OR Fentanest OR Sublimaze OR Fentora OR Duragesic OR Methadone OR Dolophine OR Symoron OR Methadose OR Phenadone OR Physeptone OR Amidone OR Oxycodone OR Oxycone OR Dihydrone OR Oxycontin OR Eucodal OR Hydromorphone OR Dihydromorfinone OR Hydromorphon OR Palladone OR Dilaudid OR Tapentadol OR Nucynta OR Tramadol OR Tramadol OR Tramal OR Tramundin OR Ultram OR Zydol OR Zytram OR Adolonta OR Contramal OR Nobligan OR Tiral OR Topalgic in title abstract keywords from 2008 to 2013

Estrategia TRIPDatabase: 64 referencias

(title:Pain) (title:opioid* or Codeine OR Methylmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Asteфор OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol or Morphine or Morphia or Contin or Oramorph or Duramorph or Buprenorphine or Subutex or Temgésic or Temgesic or Buprenex or Fentanyl or Phentanyl or Fentanest or Sublimaze or Fentora or Duragesic or Methadone or Dolophine or Symoron or Methadose or Phenadone or Physeptone or Amidone or Oxycodone or Oxycone or Dihydrone or Oxycontin or Eucodal or Hydromorphone or Dihydromorfinone or Hydromorphon or Palladone or Dilaudid or Tapentadol or Nucynta or Tramadol or Tramadol or Tramal or Tramundin or Ultram or Zydol or Zytram or Adolonta OR Contramal or Nobligan or Tiral or Topalgic) from:2008 to:2013"

III BÚSQUEDA SOBRE ASPECTOS DE SEGURIDAD

Búsqueda sobre aspectos de seguridad: 350 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de julio de 2013.

Estrategia Pubmed: 359 referencias

#5	Search ((#1 AND #2) AND #3) OR (#1 AND #2) AND #4) Filters: published in the last 5 years; Humans	359
#4	Search "adverse effect*[ti] OR "side effect*[ti] OR "adverse reaction*[ti] OR safety[ti] OR security[ti] OR injur*[ti] OR "unwanted effect*[ti] OR "undesirable effect*[ti] OR "unwanted reaction*[ti] OR "undiserable reaction*[ti] OR toxic*[ti] OR contraindication*[ti] OR complication*[ti] OR harm*[ti] OR "serious effect*[ti] OR "serious reaction"[ti] OR "unintentional effect*[ti] OR "unintentional reaction*[ti] OR induced[ti] OR tolerab*[ti] Filters: published in the last 5 years	216663
#3	Search safety[ti] OR security[ti] Filters: published in the last 5 years	25457
#2	Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[ti] OR Codeine OR Methyilmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefer OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Morphine[ti] OR Morphine[MESH] OR Morphia[ti] OR Contin[ti] OR Oramorph[ti] OR Duramorph[ti] OR Buprenorphine[ti] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[ti] OR Temgésic[ti] OR Temgesic[ti] OR Buprenex[ti] OR Fentanyl[ti] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[ti] OR Fentanest[ti] OR Sublimaze[ti] OR Fentora[ti] OR Duragesic[ti] OR Durogesic[ti] OR Methadone[ti] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[ti] OR Symoron[ti] OR Methadose[ti] OR Phenadone[ti] OR Physeptone[ti] OR Amidone[ti] OR Oxycodone[ti] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[ti] OR Dihydrone[ti] OR Oxycontin[ti] OR Eucodal[ti] OR Hydromorphone[ti] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[ti] OR Hydromorphon[ti] OR Palladone[ti] OR Dilaudid[ti] OR Tapentadol[ti] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[ti] OR Tramadol[ti] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[ti] OR Tramal[ti] OR Tramundin[ti] OR Ultram[ti] OR Zydol[ti] OR Zytram[ti] OR Adolonta[ti] OR Contramal[ti] OR Nobligan[ti] OR Tiral[ti] OR Topalgic[ti] Filters: published in the last 5 years	16780
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[ti] Filters: published in the last 5 years	73144

Estrategia SIETES (Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud) de la Fundació Institut Català de Farmacologia: 22 referencias

keyword1=dolor y keyword2=OPIÁCEOS y keyword3=EFECTOS INDESEADOS y año>=2009 y año<=2013

IV BÚSQUEDA SOBRE VALORES Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES

Búsqueda sobre valores y preferencias de los pacientes: 102 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de julio de 2013.

Estrategia Pubmed: 114 referencias

#4	Search (#1 AND #2) AND #3 Filters: published in the last 5 years; Humans	114
#3	Search (Patient*[ti] AND reject*[ti]) OR (patient*[ti] AND refus*[ti]) OR "treatment Refusal"[Mesh] OR "Patient Preference"[MESH] OR (patient*[ti] AND preferen*[ti]) OR "subjective experience*[ti] OR perspective*[ti] OR understanding[ti] OR meaning*[ti] OR opinion*[ti] OR (view*[ti] AND patient*[ti]) OR (view*[ti] AND user*[ti]) OR attitude*[ti] OR belief*[ti] OR "patient's value"[ti] OR "patient's preference*[ti] OR "patient's perspective*[ti] OR "patient value*[ti] OR "patient preference*[ti] OR "patient perspective*[ti] OR "point of view"[ti] OR "patient focused"[ti] OR ethic[ti] OR ethics[ti] OR cultur*[ti] OR Culture[MESH] OR "Organizational Culture"[MESH] OR Ethics[MESH] OR Prejudice*[ti] OR Prejudice[MESH] Filters: published in the last 5 years; Humans	88575
#2	Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[ti] OR Codeine OR Methyilmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefer OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Morphine[ti] OR Morphine[MESH] OR Morphia[ti] OR Contin[ti] OR Oramorph[ti] OR Duramorph[ti] OR Buprenorphine[ti] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[ti] OR Temgésic[ti] OR Temgesic[ti] OR Buprenex[ti] OR Fentanyl[ti] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[ti] OR Fentanest[ti] OR Sublimaze[ti] OR Fentora[ti] OR	16809

	Duragesic[ti] OR Durogesic[ti] OR Methadone[ti] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[ti] OR Symoron[ti] OR Methadose[ti] OR Phenadone[ti] OR Physeptone[ti] OR Amidone[ti] OR Oxycodone[ti] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[ti] OR Dihydrone[ti] OR Oxycontin[ti] OR Eucodal[ti] OR Hydromorphone[ti] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[ti] OR Hydromorphon[ti] OR Palladone[ti] OR Dilaudid[ti] OR Tapentadol[ti] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[ti] OR Tramadol[ti] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[ti] OR Tramal[ti] OR Tramundin[ti] OR Ultram[ti] OR Zydol[ti] OR Zytram[ti] OR Adolonta[ti] OR Contramal[ti] OR Nobligan[ti] OR Tiral[ti] OR Topalgic[ti] Filters: published in the last 5 years	
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[ti] Filters: published in the last 5 years	73254

V BÚSQUEDA DE EVALUACIONES ECONÓMICAS

Búsqueda de evaluaciones económicas: 168 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de julio de 2013.

Estrategia Pubmed: 182 referencias

#4	Search (#1 AND #2) AND #3 Filters: published in the last 5 years; Humans	182
#3	Search cost*[tiab] OR "costs and cost analysis"[MESH] OR "cost-benefit analysis"[MESH] OR "cost allocation"[MESH] OR "cost control"[MESH] OR "cost of illness"[MESH] OR "cost savings"[MESH] OR "cost sharing"[MESH] OR "health expenditures"[MESH] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[ti] OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR "fees and charges"[MESH] OR reimburs*[ti] OR budget*[ti] OR expensur*[ti] OR price[ti] or prices[ti] or pricing[ti] or pharmaco-economic*[ti] OR finan*[ti] Filters: published in the last 5 years; Humans	93272
#2	Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[ti] OR Codeine OR Methylnorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Morphine[ti] OR Morphine[MESH] OR Morphia[ti] OR Contin[ti] OR Oramorph[ti] OR Duramorph[ti] OR Buprenorphine[ti] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[ti] OR Temgésic[ti] OR Temgesic[ti] OR Buprenex[ti] OR Fentanyl[ti] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[ti] OR Fentanest[ti] OR Sublimaze[ti] OR Fentora[ti] OR Duragesic[ti] OR Durogesic[ti] OR Methadone[ti] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[ti] OR Symoron[ti] OR Methadose[ti] OR Phenadone[ti] OR Physeptone[ti] OR Amidone[ti] OR Oxycodone[ti] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[ti] OR Dihydrone[ti] OR Oxycontin[ti] OR Eucodal[ti] OR Hydromorphone[ti] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[ti] OR Hydromorphon[ti] OR Palladone[ti] OR Dilaudid[ti] OR Tapentadol[ti] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[ti] OR Tramadol[ti] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[ti] OR Tramal[ti] OR Tramundin[ti] OR Ultram[ti] OR Zydol[ti] OR Zytram[ti] OR Adolonta[ti] OR Contramal[ti] OR Nobligan[ti] OR Tiral[ti] OR Topalgic[ti] Filters: published in the last 5 years	16809
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[ti] Filters: published in the last 5 years	73254

Estrategia Cochrane Library – NHS EED Economic Evaluations Database: 18 referencias

'Pain in title abstract keywords and opioid* OR Codeine OR Methylnorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Buprenorphine OR Subutex OR Temgésic OR Temgesic OR Buprenex OR Fentanyl OR Phentanyl OR Fentanest OR Sublimaze OR Fentora OR Duragesic OR Methadone OR Dolophine OR Symoron OR Methadose OR Phenadone OR Physeptone OR Amidone OR Oxycodone OR Oxycone OR Dihydrone OR Oxycontin OR Eucodal OR Hydromorphone OR Dihydromorphinone OR Hydromorphon OR Palladone OR Dilaudid OR Tapentadol OR Nucynta OR Tramadol OR

Tramadol OR Tramal OR Tramundin OR Ultram OR Zydol OR Zytram OR Adolonta OR Contramal OR Nobligan OR Tiral OR Topalgic in title abstract keywords from 2008 to 2013

VI BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Búsqueda de ensayos clínicos (ECA): 460 referencias sin duplicados

ECA Codeína: 32 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de noviembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 18 referencias
- ISI Web of Knowledge: 14 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 21 referencias

Pubmed: 17 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #24 AND #4 Filters: Humans; Catalan; French; English; Spanish	18
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1477171
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthroses[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	275830
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	525851
#1	Search Codeine[ti] OR Methyilmorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefor[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti]	1512

ISI Web of Knowledge: 14 referencias

Title=(Codeine OR Methyilmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthroses OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR

polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 21 ECA

(Codeine OR MethyImorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritisides OR Osteoarthritis OR Osteoarthroses OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Tramadol: 124 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de noviembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 72 referencias
- ISI Web of Knowledge: 82 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 65 referencias

Pubmed: 72 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Catalan; French; Spanish	72
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1481524
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritisides[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthroses[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	402830
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	527306
#1	Search Tramadol[ti] OR Adolonta[ti] OR Ceparidin[ti] OR Dolodol[ti] OR Dolpar[ti] OR Gelotradol[ti] OR Pazital[ti] OR Pontalsic[ti] OR Tioner[ti] OR Tradonal[ti] OR Zaldiar[ti] OR Zytram[ti] OR Tramadol[ti] OR Tramadura[ti] OR Tramagetic[ti] OR Tramagit[ti] OR Tramake[ti] OR Tramal[ti] OR Tramex[ti] OR Tramundin[ti] OR Trasedal[ti] OR Ultram[ti] OR Xymel[ti] OR Zamudol[ti] OR Zumalgic[ti] OR Zydol[ti] OR Zytram[ti] OR Ranitidin[ti] OR Contramal[ti] OR Amadol[ti] OR Biodalgic[ti] OR Jutadol[ti] OR	1703

Nobligan[ti] OR Prontofort[ti] OR Takadol[ti] OR Theradol[ti] OR Tiral[ti] OR Topalgic[ti] OR Tradol[ti] OR Tralgiol[ti] OR Trama-Dorsch[ti] OR TramaDorsch[ti] OR Biokanol[ti] OR Tramabeta[ti] OR Tramadin[ti] OR Tramadoc[ti]	
--	--

ISI Web of Knowledge: 82 referencias

Title=(Tramadol OR Adolonta OR Ceparidin OR Dolodol OR Dolpar OR Gelotradol OR Pazital OR Pontalsic OR Tioner OR Tradonal OR Zaldiar OR Zytram OR Tramador OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Tramundin OR Trasedal OR Ultram OR Xymel OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Zytram OR Ranitidin OR Contramal OR Amadol OR Bionalgic OR Jutadol OR Nobligan OR Prontofort OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Topalgic OR Tradol OR Tralgiol OR Trama-Dorsch OR TramaDorsch OR Biokanol OR Tramabeta OR Tramadin OR Tramadoc) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 65 ECA

(Tramadol OR Adolonta OR Ceparidin OR Dolodol OR Dolpar OR Gelotradol OR Pazital OR Pontalsic OR Tioner OR Tradonal OR Zaldiar OR Zytram OR Tramador OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Tramundin OR Trasedal OR Ultram OR Xymel OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Zytram OR Ranitidin OR Contramal OR Amadol OR Bionalgic OR Jutadol OR Nobligan OR Prontofort OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Topalgic OR Tradol OR Tralgiol OR Trama-Dorsch OR TramaDorsch OR Biokanol OR Tramabeta OR Tramadin OR Tramadoc) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Morfina: 83 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 67 referencias
- ISI Web of Knowledge: 33 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 34 referencias

Pubmed: 56 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Catalan; French; Spanish	67
----	---	----

#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1484215
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	403234
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	528592
#1	Search Morphine[ti] OR Morphia[ti] OR Contin[ti] OR Oramorph[ti] OR Duramorph[ti] OR Dolq[ti] OR "MST Continus"[ti] OR Sevredol[ti] OR Zomorph[ti]	21209

ISI Web of Knowledge: 33 referencias

Title=(Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Dolq OR "MST Continus" OR Sevredol OR Zomorph) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 34 ECA

(Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Dolq OR "MST Continus" OR Sevredol OR Zomorph) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Buprenorfina: 33 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 23 referencias

- ISI Web of Knowledge: 17 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 12 referencias

Pubmed: 23 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Italian; Catalan; French; Spanish	23
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1490192
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	400256
#2	Search buprenorphine[ti] OR buprenorpine[ti] OR buprenorpin[ti] OR buprenorpina[ti] OR buprenex[ti] OR prefin[ti] OR subutex[ti] OR temgesic[ti] OR buprex[ti] OR buprexo[ti] OR feliben[ti] OR suboxone[ti] OR transtec[ti]	2595
#1	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	529874

ISI Web of Knowledge: 17 referencias

Title=(buprenorphine OR buprenorpin OR buprenorpina OR buprenex OR prefin OR subutex OR temgesic OR buprex OR buprexo OR feliben OR suboxone OR transtec) in title AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*) in title

The Cochrane Library: 12 ECA

(buprenorphine OR buprenorpin OR buprenorpina OR buprenex OR prefin OR subutex OR temgesic OR buprex OR buprexo OR feliben OR suboxone OR transtec) AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica

OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant")

ECA Fentanilo: 40 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 30 referencias
- ISI Web of Knowledge: 19 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 13 referencias

Pubmed: 30 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish	30
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1490192
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	398919
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	529874
#1	Search fentanyl[ti] OR phentanyl[ti] OR fentanest[ti] OR sublimaze[ti] OR duragesic[ti] OR durogesic[ti] OR fentora[ti] OR abstral[ti] OR actiq[ti] OR durogesic[ti] OR effentora[ti] OR fendivia[ti] OR fentanest[ti] OR fentanilo[ti] OR instanyl[ti] OR matrifen[ti] OR pecfent[ti]	5312

ISI Web of Knowledge: 19 referencias

Title=(fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR abstral OR actiq OR durogesic OR effentora OR fendivia OR fentanest OR fentanilo OR instanyl OR matrifen OR pecfent) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 13 ECA

(fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR abstral OR actiq OR durogesic OR effentora OR fendivia OR fentanest OR fentanilo OR instanyl OR matrifen OR pecfent) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Hidromorfona: 15 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 9 referencias
- ISI Web of Knowledge: 13 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 2 referencias

Pubmed: 9 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish	9
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1490525
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	400285
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	529969
#1	Search hydromorphone[ti] OR hydromorphon[ti] OR dihydromorphone[ti] OR palladone[ti] OR laudacon[ti] OR dilaudid[ti] OR jornista[ti] OR hidromorfona[ti]	446

ISI Web of Knowledge: 13 referencias

Title=(hydromorphone OR hydromorphon OR dihydromorphone OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR jornista OR hidromorfona) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR

Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 2 ECA

(hydromorphone OR hydromorphon OR dihydromorphinone OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR jurnista OR hidromorfona) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Oxicodona: 92 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 53 referencias
- ISI Web of Knowledge: 59 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 37 referencias

Pubmed: 53 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 Filters: Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish	539
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1490525
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti] OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	400285
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	529969

#1	Search oxycodone[ti] OR oxycone[ti] OR dinarkon[ti] OR oxycodoneinon[ti] OR dihydrohydroxycodoneinone[ti] OR dihydrone[ti] OR oxiconum[ti] OR theocodin[ti] OR oxycontin[ti] OR pancodine[ti] OR eucodal[ti] OR oxiconum[ti] OR oxycontin[ti] OR oxynorm[ti] OR targin[ti] Filters: Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish	560
----	--	-----

ISI Web of Knowledge: 59 referencias

Title=(oxycodone OR oxycone OR dinarkon OR oxycodoneinon OR dihydrohydroxycodoneinone OR dihydrone OR oxiconum OR theocodin OR oxycontin OR pancodine OR eucodal OR oxiconum OR oxycontin OR oxynorm OR targin) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 37 ECA

(oxycodone OR oxycone OR dinarkon OR oxycodoneinon OR dihydrohydroxycodoneinone OR dihydrone OR oxiconum OR theocodin OR oxycontin OR pancodine OR eucodal OR oxiconum OR oxycontin OR oxynorm OR targin) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

ECA Tapentadol: 41 referencias sin duplicados

Las búsquedas se han realizado durante el mes de diciembre de 2013.

- MEDLINE/PubMed: 19 referencias
- ISI Web of Knowledge: 23 referencias
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 18 referencias

Pubmed: 19 referencias

#5	Search #1 AND #2 AND #24 AND #4 Filters: Humans; Catalan; French; English; Spanish	17
#4	Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT]	1477171
#3	Search "low back pain"[tiab] OR "low back pain"[MESH] OR "back pain"[tiab] OR Lumbalgia OR arthrosi*[tiab] OR "Joint diseases"[MESH] OR Osteoarthritis[MESH] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Osteoarthritis[ti] OR Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibrositides[ti]	275830

	OR fibromyalgia[MESH] OR "neuropathic pain"[ti] OR Neuralgia[MESH] OR Neuralgia[ti] OR Neurodynia[ti] OR neuropathic[ti] OR neuropathy[ti] OR neuropathies[ti] OR "nerve compression"[ti] OR neurogenic[ti] OR "peripheral nerve injury"[ti] OR "phantom limb"[ti] OR "post-amputation"[ti] OR "post-herpetic"[ti] OR "post-stroke"[ti] OR radiculopathies[ti] OR radicular[ti] OR radiculopathic[ti] OR "spinal cord injury"[ti] OR sciatic[ti] OR sciatica[ti] OR sciatica[MESH] OR polyneuropathy[ti] OR polyneuropathic[ti] OR polyneuropathies[MeSH] OR "complex regional pain"[ti] OR "Complex Regional Pain Syndromes"[MESH] OR "Restless Legs Syndrome"[MESH] OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease"[ti] OR "Wittmaack-Ekbom syndrome"[ti] OR "non-cancer"[ti] OR "non cancer"[ti] OR "non-malignant"[ti] OR "non malignant"[ti]	
#2	Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab]	525851
#1	Search tapentadol[ti] OR nucynta[ti] OR palexia[ti] OR yantil[ti] Filters: Humans; English; Catalan; French; Italian; Spanish 79	79

ISI Web of Knowledge: 23 referencias

Title=(tapentadol OR nucynta OR palexia OR yantil) AND Title=("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") AND Title=(random* OR control* OR trial* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv*)

The Cochrane Library: 18 ECA

(tapentadol OR nucynta OR palexia OR yantil) in title AND ("low back pain" OR "back pain" OR Lumbalgia OR arthrosi* OR "Joint diseases" OR Osteoarthritis OR OsteoarthritisOR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Osteoarthritis OR Fibromyalg* OR Fibromyositis OR (muscular AND rheumat*) OR fibrositis OR Fibromyositis OR fibrositides OR fibromyalgia OR "neuropathic pain" OR Neuralgia OR Neurodynia OR neuropathic OR neuropathy OR neuropathies OR "nerve compression" OR neurogenic OR "peripheral nerve injury" OR "phantom limb" OR "post-amputation" OR "post-herpetic" OR "post-stroke" OR radiculopathies OR radicular OR radiculopathic OR "spinal cord injury" OR sciatic OR sciatica OR polyneuropathy OR polyneuropathic OR polyneuropathies OR "complex regional pain" OR "restless legs syndrome" OR "Willis-Ekbom disease" OR "Wittmaack-Ekbom syndrome" OR "non-cancer" OR "non cancer" OR "non-malignant" OR "non malignant") in title

VII CONTEXTO ESPAÑOL

Búsqueda de artículos en bases de datos españolas: 252 referencias.

Las búsquedas se han realizado durante el mes de agosto de 2014.

MEDES: 15 referencias

Dolor Y (Opioide* OR Opiaceo* OR Codeina OR Codeine OR Methylmorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgilasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR

Neubrufen OR Nidol OR Tramadol OR Adolonta OR Ceparidin OR Dolodol OR Dolpar OR Gelotradol OR Pazital OR Pontalsic OR Tioner OR Tradonal OR Zaldiar OR Zytram OR Tramador OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Tramundin OR Trasedal OR Ultram OR Xymel OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Zytram OR Ranitidin OR Contramal OR Amadol OR Biodalgic OR Jutadol OR Nobligan OR Prontofort OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Topalgic OR Tradol OR Tralgiol OR TramaDorsch OR TramaDorsch OR Biokanol OR Tramabeta OR Tramadin OR Tramadoc OR Morfina OR Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Dolq OR "MST Continus" OR Sevredol OR Zomorph OR Fentanilo OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR sublimaze OR duragesic OR durogesic OR fentora OR abstral OR actiq OR durogesic OR effentora OR fendivia OR fentanest OR fentanilo OR instanyl OR matrifen OR pecfent OR Oxycodona OR oxycodone OR oxycone OR dinarkon OR oxycodone OR dihydrohydroxycodone OR dihydrone OR oxiconum OR theocodin OR oxycontin OR pancodine OR eucodal OR oxycodona OR oxycontin OR oxynorm OR targin OR Buprenorfina OR buprenorphine OR buprenorpin OR buprenorpina OR buprenex OR prefin OR subutex OR temgesic OR buprex OR buprexo OR feliben OR suboxone OR transtec OR Hidromorfona OR hydromorphone OR hydromorphon OR dihydromorphinone OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR jurnista OR hidromorfona OR Tapentadol OR nucynta OR palexia OR yantil" Y "no oncológico"

Búsqueda en campos: Título, Palabras_clave, Resumen

INDICE MÉDICO ESPAÑOL (IME) : 110 referencias

[Los resultados de esta base de datos llegan hasta 2011]

Parámetros: Título en español="dolor no-oncológico" , AC gt "2008"

Parámetros: Título en español="Opioide*" , AC gt "2008"

Parámetros: Título en español="Opiáceo*" , AC gt "2008"

Parámetros: Título en español=" Codeina O Codeine O MethyImorphine O Isocodeine O Ardinex O Algidol O Analgiasa O Analgiplus O Astefor O Cod-Effelgaran O Codeisan O Coxumadol O Dolmen O Dolocatil O Dolviran O Hyltrin O Ibucod O Neubrufen O Nidol O Tramadol O Adolonta O Ceparidin O Dolodol O Dolpar O Gelotradol O Pazital O Pontalsic O Tioner O Tradonal O Zaldiar O Zytram O Tramador O Tramadura O Tramagetic O Tramagit O Tramake O Tramal O Tramex O Tramundin O Trasedal O Ultram O Xymel O Zamudol O Zumalgic O Zydol O Zytram O Ranitidin O Contramal O Amadol O Biodalgic O Jutadol O Nobligan O Prontofort O Takadol O Theradol O Tiral O Topalgic O Tradol O Tralgiol O TramaDorsch O TramaDorsch O Biokanol O Tramabeta O Tramadin O Tramadoc O Morfina O Morphine O Morphia O Contin O Oramorph O Duramorph O Dolq O "MST Continus" O Sevredol O Zomorph O Fentanilo O fentanyl O phentanyl O fentanest O sublimaze O duragesic O durogesic O fentora O abstral O actiq O durogesic O effentora O fendivia O fentanest O fentanilo O instanyl O matrifen O pecfent O Oxycodona O oxycodone O oxycone O dinarkon O oxycodone O dihydrohydroxycodone O dihydrone O oxiconum O theocodin O oxycontin O pancodine O eucodal O oxycodona O oxycontin O oxynorm O targin O Buprenorfina O buprenorphine O buprenorpin O buprenorpina O buprenex O prefin O subutex O temgesic O buprex O buprexo O feliben O suboxone O transtec O Hidromorfona O hydromorphone O hydromorphon O dihydromorphinone O palladone O laudacon O dilaudid O jurnista O hidromorfona O Tapentadol O nucynta O palexia O yantil" , AC gt "2008"

INDICE BIBLIOGRÁFICO ESPAÑOL EN CIENCIAS DE LA SALUD (IBECS): 127 referencias

dolor [Palabras] and Opioide OR Opiáceo OR Codeina OR Codeine OR MethyImorphine OR Isocodeine OR Ardinex OR Algidol OR Analgiasa OR Analgiplus OR Astefor OR Cod-Effelgaran OR Codeisan OR Coxumadol OR Dolmen OR Dolocatil OR Dolviran OR Hyltrin OR Ibucod OR Neubrufen OR Nidol OR Tramadol OR Adolonta OR Ceparidin OR Dolodol OR Dolpar OR Gelotradol OR Pazital OR Pontalsic OR Tioner OR Tradonal OR Zaldiar OR Zytram OR Tramador OR Tramadura OR Tramagetic OR Tramagit OR Tramake OR Tramal OR Tramex OR Tramundin OR Trasedal OR Ultram OR Xymel OR Zamudol OR Zumalgic OR Zydol OR Zytram OR Ranitidin OR Contramal OR Amadol OR Biodalgic OR Jutadol OR Nobligan OR Prontofort OR Takadol OR Theradol OR Tiral OR Topalgic OR Tradol OR Tralgiol

OR Trama-Dorsch OR TramaDorsch OR Biokanol OR Tramabeta OR Tramadin OR Tramadoc OR Morfina OR Morphine OR Morphia OR Contin OR Oramorph OR Duramorph OR Dolq OR Sevredol OR Zomorph OR Fentanilo OR fentanyl OR phentanyl OR fentanest OR sublimaze OR duragesic OR durogescic OR fentora OR abstral OR actiq OR durogescic OR effentora OR fendivia OR fentanest OR fentanilo OR instanyl OR matrifen OR pecfent OR Oxycodona OR oxycodone OR oxycone OR dinarkon OR oxycodoneinon OR dihydrohydroxycodoneinone OR dihydronone OR oxiconum OR theocodin OR oxycontin OR pancodine OR eucodal OR oxycodona OR oxycontin OR oxynorm OR targin OR Buprenorfina OR buprenorphine OR buprenorpin OR buprenorpina OR buprenex OR prefin OR subutex OR temgesic OR buprex OR buprexo OR feliben OR suboxone OR transtec OR Hidromorfona OR hydromorphone OR hydromorphon OR dihydromorphinone OR palladone OR laudacon OR dilaudid OR jurnista OR hidromorfona OR Tapentadol OR nucynta OR palexia OR yantil [Palabras del título]

VIII BÚSQUEDAS ESPECÍFICAS

Búsquedas específicas: 225 referencias

Búsqueda sobre fibromialgia: 79 referencias

Búsqueda de guías de práctica clínica

Las búsquedas se han realizado durante el mes de enero de 2014.

Estrategia Pubmed: 72 referencias

- [#4](#) Search #1 AND #2 AND #3 Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish [72](#)
- [#3](#) Search "practice guideline"[pt] OR guideline[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR guideline*[ti] OR consensus[ti] OR recommendation*[ti] OR statement[ti] Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish [26848](#)
- [#2](#) Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] [23273](#)
OR Codeine[ti] OR MethyImorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefor[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Durogesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydronone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab] Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish
- [#1](#) Search Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibromyalgia[MESH] Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish [1983](#)

Búsqueda de revisiones sistemáticas

Las búsquedas se han realizado durante el mes de enero de 2014.

Estrategia Pubmed: 7 referencias

- [#3](#) Search #1 AND #2 AND systematic[sb] Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish [7](#)
- [#2](#) Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] [23273](#)
OR Codeine[ti] OR MethyImorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefor[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR

Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab]
Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish

[#1](#) Search Fibromyalg*[ti] OR (Fibromyositis[ti] AND Syndrome[ti]) OR (muscular[ti] AND rheumat*[ti]) OR fibrositis[ti] OR Fibromyositis[ti] OR fibromyalgia[MESH] Filters: published in the last 5 years; English; Catalan; French; Spanish [1983](#)

Búsqueda sobre dolor irruptivo: 6 referencias

Las búsquedas se han realizado durante el mes de febrero de 2014.

Búsqueda sobre rotación de opioides: 25 referencias

Las búsquedas se han realizado durante el mes de agosto de 2014.

Fuentes de información: Pubmed, TRIPDatabase, NICE Evidence.

Estrategia Pubmed: 25 referencias

[#5](#) Search (#4 AND #3 AND #2) OR (#4 AND #3 AND #1) Sort by: PublicationDate Filters: published in the last 5 years [25](#)

[#4](#) Search "opioid rotation"[tiab] OR switching[tiab] OR switch*[tiab] OR (chang*[tiab] AND administration[tiab]) Sort by: PublicationDate [224988](#)

[#3](#) Search "non-cancer"[tiab] OR "non cancer"[tiab] OR "non-malignant"[tiab] OR "non malignant"[tiab] Sort by: PublicationDate [8913](#)

[#2](#) Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] OR Codeine[ti] OR Methyilmorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgilasa[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefor[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphinone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab] Sort by: PublicationDate [140281](#)

[#1](#) Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab] Sort by: PublicationDate [553023](#)

Búsqueda sobre salud mental y alto riesgo de adicción: 67 referencias

Las búsquedas se han realizado durante el mes de agosto de 2014.

Fuentes de información: Pubmed, TRIPDatabase, NICE Evidence.

Estrategia Pubmed: 67 referencias

[#8](#) Search /(#1 OR #2) AND #3 AND (#4 OR #5) OR #6 OR #7 Filters: published in the last 5 years [67](#)

[#7](#) Search risk[ti] AND (abuse[ti] OR addicti*[ti] OR dependen*[ti]) AND opioid[ti] Filters: published in the last 5 years [35](#)

- #6 Search (mental[ti] OR Psychiatric[ti]) AND opioid[ti] AND Pain Filters: published in the last 5 years [9](#)
- #5 Search "psychiatric illness"[tiab] OR "psychiatric disease" [tiab] OR "mental disorder" [tiab] OR (risk[tiab] AND abuse[tiab]) OR (risk[tiab] AND addicti*[tiab]) OR "Mental disorders"[MAJR] OR "Substance-Related Disorders"[MAJR] OR "Behavior, Addictive"[MAJR] OR "Opioid-Related Disorders"[MAjr] Sort by: PublicationDate [799338](#)
- #4 Search Obsessive[ti] OR compulsive[ti] OR Anankastic[ti] OR Depression*[ti] OR Depressive*[ti] OR Schizophren*[ti] OR Schizotyp*[ti] OR Anxiet*[ti] OR Anxious*[ti] OR Nervousness[ti] OR (Sever*[ti] AND Mental*[ti]) OR autism*[ti] OR autistic*[ti] OR asperger's[ti] OR asperger*[ti] OR kanner*[ti] or kanner[ti] OR rett[ti] OR retts[ti] OR rett's[ti] OR "Eating disorder*[ti] OR "Binge eating"[ti] OR Bulimi*[ti] OR anorex*[ti] OR overeate*[ti] OR "compulsive eating"[ti] OR "disturbed eating"[ti] OR Hyperphagia[ti] OR "Kleine Levin Syndrome"[ti] OR "Pica"[ti] OR Insom*[ti] OR (Sleep*[ti] AND Disorder*[ti]) OR (Sleep*[ti] AND Dysfunction[ti]) OR Sleeplessness[ti] OR Dyssomnia*[ti] OR (Nocturnal[ti] AND Syndrome*[ti]) OR (Sleep[ti] AND Inadequate[ti]) OR Hypersomnia[ti] OR ((Mental*[ti] OR Bipolar*[ti] OR Behavior[ti] OR Psychotic[ti] OR Neurotic[ti] OR Mood[ti]) AND (Disorder*[ti] OR Disease*[ti] OR Illness*[ti] OR Personalit*[ti] OR Temperament*[ti])) Sort by: PublicationDate [268947](#)
- #3 Search "non-cancer"[tiab] OR "non cancer"[tiab] OR "non-malignant"[tiab] OR "non malignant"[tiab] Sort by: PublicationDate [8919](#)
- #2 Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] OR Codeine[ti] OR Methylmorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgila[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefer[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Durogesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramall[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab] Sort by: PublicationDate [140281](#)
- #1 Search Pain[MESH] OR "Acute pain"[MESH] OR "Pain Management"[MESH] OR Pain[tiab] Sort by: PublicationDate [553023](#)

Búsqueda sobre ajuste de dosis de fármacos opioides en insuficiencia renal y hepática: 48 referencias

Las búsquedas se han realizado durante el mes de marzo de 2015.

Fuentes de información: Pubmed, TRIPDatabase, NICE Evidence, MEDES.

Estrategia Pubmed: 48 referencias

- #7 Search #1 AND (#2 OR #3) AND (#4 OR #5) Filters: Publication date from 2008/01/01 [48](#)
- #5 Search "Randomized Controlled Trial"[PT] OR "clinical trial"[PT] OR RANDOM* OR PLACEBO OR MASK* OR BLIND* OR "Double-Blind-Method"[MESH] OR "Clinical Trials as Topic"[MESH] OR "meta-analysis"[PT] [1626399](#)
- #4 Search systematic[sb] [244181](#)
- #3 Search Geriatrics[MESH] OR Geriatri*[ti] OR gerontolog*[ti] [40799](#)
- #2 Search (renal[ti] OR Kidney[ti] OR hepatic[ti] OR Liver[ti]) AND (failure[ti] OR impairment[ti] OR dysfunction[ti] OR disease[ti] OR damage[ti] OR acute[ti]) OR Kidney Failure, Chronic[Mesh] OR Renal Insufficiency, Chronic[Mesh] OR Liver Failure[Mesh] OR Liver Failure, Acute[Mesh] [192720](#)
- #1 Search "Analgesics, Opioid"[Mesh:NoExp] OR "analgesics, opioid"[Pharmacological Action] OR Opioid*[tiab] OR Codeine[ti] OR Methylmorphine[ti] OR Isocodeine[ti] OR Ardinex[ti] OR Algidol[ti] OR Analgila[ti] OR Analgiplus[ti] OR Astefer[ti] OR Cod-Effelgaran[ti] OR Codeisan[ti] OR Coxumadol[ti] OR Dolmen[ti] OR Dolocatil[ti] OR Dolviran[ti] OR Hyltrin[ti] OR Ibucod[ti] OR Neubrufen[ti] OR Nidol[ti] OR Morphine[tiab] OR Morphine[MESH] OR Morphia[tiab] OR Contin[tiab] OR Oramorph[tiab] OR Duramorph[tiab] OR Buprenorphine[tiab] OR Buprenorphine[MESH] OR Subutex[tiab] OR Temgésic[tiab] OR Temgesic[tiab] OR Buprenex[tiab] OR Fentanyl[tiab] OR Fentanyl[MESH] OR Phentanyl[tiab] OR Fentanest[tiab] OR Sublimaze[tiab] OR Fentora[tiab] OR Duragesic[tiab] OR Durogesic[tiab] OR Methadone[tiab] OR Methadone[MESH] OR Dolophine[tiab] OR Symoron[tiab] OR Methadose[tiab] OR Phenadone[tiab] OR Physeptone[tiab] OR Amidone[tiab] OR Oxycodone[tiab] OR Oxycodone[MESH] OR Oxycone[tiab] OR Dihydrone[tiab] OR Oxycontin[tiab] OR Eucodal[tiab] OR Hydromorphone[tiab] OR Hydromorphone[MESH] OR Dihydromorphone[tiab] OR Hydromorphon[tiab] OR Palladone[tiab] OR Dilaudid[tiab] OR Tapentadol[tiab] OR tapentadol[Supplementary Concept] OR Nucynta[tiab] OR [143966](#)

Tramadol[tiab] OR Tramadol[MESH] OR Tramadol[tiab] OR Tramal[tiab] OR Tramundin[tiab] OR Ultram[tiab] OR Zydol[tiab] OR Zytram[tiab] OR Adolonta[tiab] OR Contramal[tiab] OR Nobligan[tiab] OR Tiral[tiab] OR Topalgic[tiab]

Estrategia Cochrane Library: 11 referencias

- #1 (renal or Kidney or hepatic or Liver) and (failure or impairment or dysfunction or disease or damage or acute):ti (Word variations have been searched)
- #2 Geriatri* or gerontolog*:ti (Word variations have been searched)
- #3 opioid* or Codeine or Methylnorphine or Isocodeine or Ardinex or Algidol or Analgilasa or Analgiplus or Astefor or Cod-Effelgaran or Codeisan or Coxumadol or Dolmen or Dolocatil or Dolviran or Hyltrin or Ibucod or Neubrufen or Nidol or Morphine or Morphia or Contin or Oramorph or Duramorph or Buprenorphine or Subutex or Temgésic or Temgesic or Buprenex or Fentanyl or Phentanyl or Fentanest or Sublimaze or Fentora or Duragesic or Methadone or Dolophine or Symoron or Methadose or Phenadone or Physeptone or Amidone or Oxycodone or Oxycone or Dihydrone or Oxycontin or Eucodal or Hydromorphone or Dihydromorphinone or Hydromorphon or Palladone or Dilaudid or Tapentadol or Nucynta or Tramadol or Tramadol or Tramal or Tramundin or Ultram or Zydol or Zytram or Adolonta or Contramal or Nobligan or Tiral or Topalgic:ti (Word variations have been searched)
- #4 MeSH descriptor: [Kidney Failure, Chronic] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Renal Insufficiency, Chronic] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Liver Failure] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Liver Failure, Acute] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Geriatrics] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] explode all trees
- #10 (#1 or #2 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8) and (#3 or #9)

Otras fuentes de información

Opioid* AND (renal or Kidney or hepatic or Liver) and (failure or impairment or dysfunction or disease or damage or acute)
Opioid* AND (Geriatri* or gerontolog*)

IX ALERTAS BIBLIOGRÁFICAS

Se han activado alertas bibliográficas en Pubmed para cada búsqueda realizada para la elaboración de esta guía de atención con el objetivo de identificar las novedades que se han publicado para cada pregunta de la presente guía de atención. Estas alertas bibliográficas han estado activas y se han revisado desde el momento de realización de cada búsqueda hasta febrero de 2015. También se han revisado las alertas de seguridad publicadas por las agencias reguladoras de medicamentos a nivel español, europeo y americano.

4. Tablas de Síntesis de la Evidencia

4.1. Revisiones sistemáticas

A continuación de las tablas de evidencia de las RS (4.1.1) se presenta la descripción de los principales resultados de aquellas que han realizado MA de alta calidad (1++) (4.1.2).

4.1.1. Tablas de evidencia

Tabla 1

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Alonso,2009 ³² ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<i>Diseño:</i> RS de guías de práctica clínica <i>Fecha última búsqueda:</i> hasta 2005 <i>Calidad de los estudios incluidos:</i> no se detalla <i>MA realizados:</i> no
<i>Población:</i> artrosis de rodilla y de cadera con dolor moderado a grave
<i>Intervención:</i> opioides
<i>Comparación:</i>
<i>Desenlaces analizados:</i> Dolor Funcionalidad Calidad de vida Efectos adversos

Tabla 2

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: ASIPP,2012 ³³ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS que incluye RS, guías de práctica y estudios primarios entre los cuales hay ECA y estudios observacionales</p> <p>Fecha última búsqueda: Julio 2012</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: se usó CONSORT, STROBE y guías Cochrane; La clasificación de la evidencia utilizada fue la de United States Preventive Services Task Force (USPSTF)</p> <p>MA realizados: no</p>
Población: pacientes con dolor crónico de moderado a severo de origen no oncológico
Intervención: opioides
Comparación:
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Alivio del dolor</p> <p>Efectos adversos</p> <p>funcionalidad</p>

Tabla 3

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Bekkering,2011 ³⁴ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: Incluyen ECA que evalúen la eficacia y seguridad de los opioides fuertes en pacientes adultos con dolor oncológico o no oncológico. Realizan MA por pares, y comparaciones directas e indirectas (network MA) (56 ECA incluidos en la revisión, 14 estudios incluidos en los análisis por pares, y 45 en el network MA)</p> <p>Fecha última búsqueda: Diciembre 2010</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos:</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - morfina frente a oxicodona, fentanilo, buprenorfina e hidromorfona. Se realizaron MA por parejas y network MA. Morfina frente a fentanilo (eficacia: 19 ECAs con 4.963 pacientes; seguridad: 27 ECAs con 8.177 pacientes) -subanálisis para evaluar la eficacia y seguridad de la morfina frente a placebo en 677 pacientes con DCNO (artrosis y dolor neuropático) con 3 ECA. - pairwise MA (incluyendo 2 ECA, 489 pacientes con DCNO) para analizar la eficacia y un pairwise MA (incluyendo 3 ECA, 1.181 pacientes) para analizar la seguridad de la morfina frente a cualquier otro opioide, excepto el tapentadol.
Población: Pacientes mayores de 18 años con dolor oncológico o no oncológico crónico.
Intervención: Morfina
Comparación: Oxicodona, fentanilo, buprenorfina, hidromorfona, placebo
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Principal: Intensidad del dolor y función</p> <p>Abandonos por ineficacia analgésica</p> <p>Abandono global</p> <p>Abandono por efectos adversos</p>

Tabla 4

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Cepeda,2009 ³⁵ ; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=11; 1939 pacientes); 6 ECAs vs placebo y 5 vs control activo</p> <p>Fecha última búsqueda: agosto 2005</p> <p>Calidad de los ECA incluidos: no informa de forma global, aunque la califica de “gold evidence”</p> <p>MA realizados:</p> <p><i>Intensidad del dolor:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tramadol vs grupo control (MA 5 ECAs: 3 vs placebo y 2 vs control activo) <p><i>Función física:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tramadol vs placebo (MA de 4 ECAs) <p>Valoración global mejora según paciente:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tramadol vs grupo control (7 ECAs: 4 vs placebo y 3 vs control activo) <p><i>Duración del beneficio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tramadol vs placebo: intensidad del dolor en estudios con seguimiento largo y corto (MA de 3 ECAs) -Tramadol vs placebo: mejora global según paciente en estudios con seguimiento largo y corto (MA de 4 ECAs) <p><i>Efectos adversos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Tramadol vs grupo control: leves (MA de 4 ECAs vs placebo y 3 vs control activo) - Tramadol vs grupo control: graves (MA de 10 ECAs: 7 vs placebo y 3 vs control activo)
Población: Adultos con artrosis de rodilla y/o cadera, primaria o secundaria, que cumplieran con los criterios de la ACR, con evidencia radiográfica de artrosis. Los estudios debían tener sólo participantes con artrosis
Intervención: Tramadol (n=9 ECAs) o tramadol/paracetamol (n=2 ECAs) via oral
Comparación: Placebo (n=6 ECAs) o control activo (n=5 ECAs;1 ECA con cada uno de los controles activos siguientes: paracetamol, diclofenaco, dihidrocodeína, dextropropoxifeno o pentazocina)
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - principal: dolor (intensidad y alivio del dolor), valoración global de mejora según el paciente y función física y seguridad e imagen articular - secundario: la duración del beneficio

Tabla 5

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Chaparro, 2012 ³⁶ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=21 ECAs)</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta abril de 2012</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: la calidad metodológica fue razonablemente buena con bajo riesgo de sesgo en la mayoría de los estudios relacionado con la aleatorización y el enmascaramiento.</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Opioide (morfina o oxicodona) con gabapentina (423 pacientes: MA de 2 ECAs)
Población: pacientes adultos (≥18 años) con diagnóstico de dolor neuropático.
Intervención: combinación de dos o más fármacos (sistémicos o tópicos)
<p>Comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -placebo y/o -al menos con otro comparador para el tratamiento del dolor neuropático
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Principal: eficacia a partir de la intensidad del dolor o alivio del dolor informado por el paciente mediante métodos validados. -Secundarios: tolerabilidad (pérdidas por efectos adversos relacionados con el tratamiento) y seguridad (efectos adversos de gravedad ≥ moderada)

Tabla 6

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Chaparro,2013 ³⁷ ; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=15; 5540 pacientes)</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: globalmente, la calidad de la evidencia osciló entre muy baja a moderada en relación al uso de los opioides comparado con placebo para dolor y función.</p> <p>Fecha última búsqueda: octubre 2012</p> <p>MA realizados:</p> <p><i>Dolor y función:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -tramadol vs placebo: MA de 5 RCT (1378 pacientes) -buprenorfina vs placebo: MA de 2 RCT (653 pacientes) -opioides fuertes (morfina, hidromorfona, oximorfona, tapentadol o oxiconona) vs placebo: MA de 6 RCT (1887 pacientes) <p><i>Efectos adversos:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -opioides vs placebo: MA de 10 ECAs -tramadol vs placebo: nauseas (MA de 5 ECAs), estreñimiento (MA de 4 ECAs) y somnolencia (MA de 3 ECAs)
<p>Población: adultos (≥18 años), hombres y mujeres, con lumbalgia crónica (al menos de 12 semanas de duración) con o sin síntomas irradiando a piernas o con cirugía previa por lumbalgia (síndrome de fallo de cirugía lumbar). Los estudios debían incluir ≥50% de los participantes con lumbalgia crónica</p>
<p>Intervención: cualquier opioides (tramadol, buprenorfina, morfina, hidromorfona, oxiconona, oximorfona y tapentadol) prescrito a nivel ambulatorio, durante un periodo de un mes o más, administrados via oral, transdermal, mucosas (rectal o nasal) o intramuscular, solos o en combinación con otras intervenciones farmacológicas (como antiinflamatorios, antidepresivos, sedantes), modalidades físicas (TENS, quiropráctica), ejercicio o técnicas alternativas para el manejo del dolor (acupuntura).</p>
<p>Comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - placebo, - no tratamiento, - tratamiento farmacológico (NSAIDSs, antidepresivos) o no, sólo o combinado - NO entre opioides
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -principal: valoración del dolor, función, mejora global (satisfacción del paciente o mejora en la calidad de vida) y proporción de pacientes que reportan un alivio del dolor del 30% ó 50%. -secundario: discapacidad relacionada con el trabajo, efectos adversos relacionados con el tratamiento, otros: uso de servicios sanitarios, consumo de medicación no opioide, adicción, o eventos relacionados con sobredosis.

Tabla 7

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Chou,2014 ³⁸ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ensayos aleatorizados y estudios comparativos observacionales; se incluyó también estudios no controlados de un año o más de duración</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta agosto de 2014.</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: los ECA fueron valorados según Cochrane Back Review Group y los estudios de cohortes, casos y controles y transversales mediante los criterios de la U.S. Preventive Services Task Force.</p> <p>MA realizados: no</p>
<p>Población: pacientes adultos con dolor crónico oncológico y no oncológico en los que estaba indicado la terapia opioide a largo plazo</p>
<p>Intervención: diferentes dosis de opioides</p>
<p>Comparación: placebo, no uso de opioide o terapias no opioides (farmacológicas y no farmacológicas)</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Efectividad y seguridad de la terapia opioide para el dolor crónico centrado en resultados a largo plazo, de más de un año.</p> <p>Dolor (intensidad, severidad), función (discapacidad física, limitaciones en la actividad, interferencia en la actividad, función laboral) y calidad de vida (incluyendo depresión) y dosis de opioides utilizada.</p> <p>Abuso de opioides, adicción y resultados relacionados, sobredosis y otros efectos adversos que incluyen trastornos gastro-intestinales, caídas, fracturas, accidentes con vehículos de motor, trastornos endocrinológicos, infecciones, eventos cardiovasculares, trastornos cognitivos y psicológicos.</p>

Tabla 8

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Duehmke,2009 ³⁹ ; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs y ensayos clínicos quasi-experimentales (n=7 ECAs; 5 ECAs sobre tramadol vs placebo; 1 tramadol vs clomipramina; 1 tramadol vs morfina)</p> <p>Fecha última búsqueda: noviembre 2008</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: los 3 ECAs incluidos en el MA tuvieron un enmascaramiento adecuado. No hay valoración global.</p> <p>MA realizados:</p> <p>-alivio del dolor tramadol vs placebo: MA de 3 ECAs (n=303 pacientes)</p>
Población: pacientes con dolor neuropático de cualquier edad, sexo y grado de severidad
Intervención: tramadol en cualquier forma de tratamiento
Comparación: Placebo o con otro tratamiento analgésico o no tratamiento
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>-Principal: alivio del dolor o reducción de la puntuación en una escala del dolor validada (≥50%)</p> <p>-Secundario: ≥50% de reducción en dolor provocado por el tacto después al menos de dos semanas de tratamiento; efectos adversos ocurriendo durante o dentro de las 48h después del tratamiento que fuese suficiente para causar un abandono del estudio o mortal o potencialmente mortal o requiera admisión a un hospital o prolongación del ingreso hospitalario.</p>

Tabla 9

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Etropolski,2013 ⁴⁰ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS con MA de tres ECA multicéntricos, doble ciego, evaluando la eficacia y tolerabilidad del tapentadol de liberación prolongada.</p> <p>Fecha última búsqueda: no consta</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: no consta</p> <p>MA realizados: para eficacia y seguridad</p>
<p>Población: Pacientes con dolor crónico de moderado a grave debido a osteoartritis de rodilla o lumbalgia reclutados de centros de atención primaria, especializada o terciaria o institucionalizada o privada de Estados Unidos de América, Europa, Australia y Nueva Zelanda.</p>
<p>Intervención: tapentadol de liberación prolongada (100-250 mg dos veces/día) durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas precedido por un periodo de titulación de tres semanas.</p>
<p>Comparación: placebo y oxycodona de liberación controlada (20-50 mg dos veces/día).</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Principal: cambios desde la situación basal en promedio de la intensidad del dolor (escala numérica de 11 puntos) hasta las 12 semanas del periodo de mantenimiento y el periodo global de mantenimiento.</p> <p>Se evaluaron en base a cuatro factores específicos del paciente: categoría de la intensidad del dolor basal, experiencia previa con opioides, género y categorías de índice de masa corporal.</p>

Tabla 10

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Brix Finnerup, 2010 ⁴¹ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS y MA de ECA doble ciego (n=174 estudios)</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta abril de 2005</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: mediante escala de Jadad requiriéndose obtener dos puntos como mínimo para ser incluido (aleatorizado y doble ciego).</p> <p>MA realizados: combinando diferentes fármacos y causas de dolor neuropático; determinados fármacos según dolor neuropático de diferentes orígenes.</p>
<p>Población: Pacientes con dolor neuropático (dolor central posterior a ictus, debido a lesión médula espinal, esclerosis múltiple, polineuropatía, neuropatía debido a VIH, neuralgia postherpética, dolor post-amputación, debido a lesión nervio periférico, avulsión plexo braquial, neurálgia del trigémino y dolor neuropático mixto.</p>
<p>Intervención: tratamiento farmacológico con antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, anticonvulsivantes como la gabapentina y pregabalin, y opioides (incluido el tramadol) y un grupo de miscelánea (lidocaína, cannabinoides etc). Se estudió también la combinación de tratamientos</p>
<p>Comparación: placebo o con otros tratamientos.</p>
<p>Desenlaces analizados: eficacia y seguridad</p> <p>Principal: Número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para obtener una reducción de la intensidad del dolor del 50% (alternativamente, reducción del dolor del 30% o al menos un alivio del dolor adecuado)</p> <p>Secundario: Número necesario de pacientes que hay que tratar para que 1 paciente sufra un evento adverso (NNH)</p>

Tabla 11

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Furlan,2010 ⁴² ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA y otros diseños (observacionales); se revisaron también guías de práctica clínica</p> <p>Fecha última búsqueda: febrero de 2009</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: Jadad para los ECA; no se valoró la calidad en los estudios observacionales</p> <p>MA realizados:</p>
Población: pacientes con dolor crónico no oncológico
Intervención: opioides
Comparación:
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Resultados de eficacia y seguridad a largo plazo</p>

Tabla 12

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Furlan,2006 ⁴³ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=41 ECAs; 6.019 pacientes)</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta mayo de 2005</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: la calidad metodológica del 87% de los ECA fue alta (escala 0-5, 5 máxima puntuación; calidad alta: puntuaciones de 3,4 o 5; calidad baja: 0, 1 o 2)</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Opioides vs placebo: dolor (MA de 28 ECAs) y función (MA de 20 ECAs) -Opioides vs otros fármacos: dolor y función (MA de 8 ECAs) -Tramadol vs placebo: dolor (MA de 9 ECAs; 1.379 pacientes) y función (MA de 6 ECAs; 1122 pacientes) -Tramadol/paracetamol vs placebo: dolor (MA de 3 ECAs; 921 pacientes) y función (MA de 4 ECAs; 1248 pacientes)
<p>Población: pacientes con dolor crónico (>6 meses de duración) no oncológico. Tipo de dolor: dolor neuropático (12%), dolor nociceptivo (80%), fibromialgia (7%) y dolor mixto (1%). Edad media: 58,1 años (rango: 40-71); 63% mujeres</p>
<p>Intervención: cualquier opioide administrado vía oral, transdérmica o rectal durante 7 días o más.</p> <p>Opioides débiles: propoxifeno, codeína y tramadol</p> <p>Opioides fuertes: morfina y oxycodona</p>
<p>Comparación:</p> <ul style="list-style-type: none"> -placebo -otros fármacos: antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y a antidepresivos tricíclicos (ADT)
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Principal: dolor (intensidad o alivio) y función -Efectos adversos: frecuencia de los efectos adversos

Tabla 13

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Furlan,2011 ⁴⁴ ; CALIDAD 1++ Actualiza en parte a la RS con MA de ECA de Furlan, 2006 ⁴³
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=62; ECAs; 11.927 pacientes) Fecha última búsqueda: hasta julio de 2009 Calidad de los ECAs incluidos: la mayoría se consideraron de alta calidad metodológica MA realizados:</p> <p><u>-Opioides (débiles y fuertes) vs placebo:</u> --dolor (MA de 47 ECAs) y función (MA de 31 ECAs); Incluyó estudios con todo tipo de dolor y diseños enriquecidos o no. --diseño enriquecido: dolor (MA de 8 ECAs) y función (MA de 3 ECAs); incluyó estudios con todo tipo de dolor y cualquier opioide --diseño no enriquecido: dolor (MA de 39 ECAs) y función (MA de 28 ECAs); incluyó estudios con todo tipo de dolor y cualquier opioide</p> <p><u>-Opioides débiles vs placebo:</u> dolor (MA de 22 ECAs) y función (MA de 15 ECAs); incluyó estudios con cualquier dolor y diseño enriquecido o no <u>-Opioides fuertes vs placebo:</u> dolor (MA de 25 ECAs) y función (MA de 16 ECAs); incluyó estudios con cualquier dolor y diseño enriquecido o no</p> <p><u>-Dolor nociceptivo:</u> --opioides vs placebo: dolor (MA de 31 ECAs) y función (MA de 21 ECAs) --opioides vs NSAIDs: dolor (MA de 8 ECAs) y función (MA de 3 ECAs)</p> <p><u>-Dolor neuropático:</u> --opioides vs placebo: dolor (MA de 13 ECAs) y función (MA de 7 ECAs) --opioides vs antidepresivos tricíclicos: dolor (MA de 3 ECAs) y función (MA de 2 ECAs)</p>
<p>Población: pacientes con dolor crónico (>6 meses de duración) no oncológico. Tipo de dolor: dolor neuropático (9,2%), dolor nociceptivo (87%), fibromialgia (3,2%) y dolor mixto (0,415). Edad media: 58,1 años (rango: 40-71); 63% mujeres</p>
<p>Intervención: cualquier opioide administrado vía oral, transdérmica o rectal durante 7 días o más. Opioides débiles: propoxifeno, codeína, tramadol e hidrocodona Opioides fuertes: morfina, oxicodona, oximorfona, fentanilo y buprenorfina</p>
<p>Comparación: - Placebo -otros fármacos:NSAIDS, paracetamol, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes</p>
<p>Desenlaces analizados: -Principal: dolor (intensidad o alivio) y función -Efectos adversos: frecuencia de los efectos adversos</p>

Tabla 14

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Gehling,2011 ⁴⁵ ; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=19 ECAs; 6.107pacientes)</p> <p>Fecha última búsqueda: 2009</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: escala 1-7 puntos, 7 máxima calidad; cinco ECAs 6 puntos, cuatro una puntuación de 5, cinco una puntuación de 4, cuatro una puntuación de 3 y uno una puntuación de 2.</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -tasa global de abandonos: MA de 19 ECAs (n=5.951 pacientes) -tamaño del efecto: MA de 10 ECAs (n=3.863 pacientes)
<p>Población: pacientes con dolor crónico (desde 3 meses hasta >1 año) debido a artrosis en la rodilla y cadera con diagnóstico confirmado mediante los criterios de la ACR, grados I-III y radiología;</p> <p>Edad media (rango: 54-66 años); Mujeres (rango: 53-76%)</p>
<p>Intervención: opioides (buprenorfina, fentanilo, hidromorfona, metadona, oxicodona, oximorfona, codeína, tapentadol y tramado)</p>
<p>Comparación: Placebo</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Principal: tasa de abandonos debidos a falta de eficacia y tasa de abandonos debidos a efectos adversos y la tasa de abandonos global -Secundario: tamaño del efecto

Tabla 15

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Kissin,2013 ⁴⁶ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) o no</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta 2012</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: describen los ítems considerados en la valoración de la calidad de los estudios</p> <p>MA realizados: no</p>
Población: pacientes con dolor crónico o dolor neuropático
Intervención: opioides teniendo en cuenta la duración del tratamiento (menos de 3 meses, entre 3-6 meses y más de 6 meses)
Comparación:
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Eficacia y seguridad</p>

Tabla 16

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Lange 2010 ⁴⁷ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS con MA de tres ECA multicéntricos, doble ciego, evaluando la eficacia y tolerabilidad del tapentadol de liberación prolongada.</p> <p>Fecha última búsqueda: no consta</p> <p>Calidad de los ECAs incluidos: no consta</p> <p>MA realizados: para eficacia y seguridad</p>
<p>Población: Pacientes con dolor crónico lumbar o dolor crónico debido a osteoartritis de rodilla.</p>
<p>Intervención: tapentadol de liberación prolongada (100-250 mg dos veces/día) durante un periodo de mantenimiento de 12 semanas precedido por un periodo de titulación de tres semanas y seguido de un periodo de seguimiento que consistió en una visita cuatro días después de la última dosis del estudio y de una llamada telefónica 10 o 14 días después de la última dosis del estudio.</p>
<p>Comparación: placebo y oxicodona de liberación controlada (20-50 mg dos veces/día)</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Principal: cambio desde el periodo basal en promedio de la intensidad del dolor (escala numérica de 11 puntos) hasta las 12 semanas del periodo de mantenimiento y el periodo global de mantenimiento mediante la última observación realizada mediante la imputación de valores perdidos después de la discontinuación del tratamiento.</p> <p>Desenlaces secundarios de eficacia: análisis de los respondedores (la distribución de los pacientes con una mejoría en la intensidad del dolor desde la situación basal a la semana 12 del periodo de mantenimiento y el porcentaje de respondedores con al menos un 30% y al menos un 50% en la reducción de la intensidad del dolor a la semana 12 del periodo de mantenimiento; la impresión global de cambio del paciente, el SF-36 y el EuroQol 5-Dimension health survey.</p> <p>Seguridad: Se monitorizaron los efectos adversos y las discontinuaciones del tratamiento.</p>

Tabla 17

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)	
ID: Löwenstein,2010 ⁴⁸ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	Análisis combinado de diseño prospectivo, de dos ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, doble-simulación, paralelo, multicéntrico. Estudio de no inferioridad
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	587 pacientes randomizados
Intervención	Oxicodona PR/ Naloxona PR
Comparación	Oxicodona PR
Población	Pacientes con dolor moderado-severo no oncológico, ≥18 años, que necesitan terapia opioide continua (oxicodona equivalente de ≥20 mg/día y ≤80 mg/día), con estreñimiento causado o agravado por un opioide y que era probable que se beneficiaran de la terapia con opioides fuertes durante el estudio.
Variables de eficacia primarias	
Dolor promedio en las últimas 24 horas	Pain Intensity Scale A lo largo de las 12 semanas las puntuaciones medias en el Pain Intensity Scale permanecieron estables, sin diferencias ES en la eficacia analgésica observada en los dos grupos de tratamiento (no inferioridad $p < 0,0001$) $p = 0,3197$; IC95%: -0,007 a 0,23 → Análisis por protocolo $p = 0,9042$: IC95%: -0,14 a 0,13 → Full analysis population – LOCF $p = 0,8779$: IC95%: -0,15 a 0,13 → Full analysis population non-LOCF
Variables de eficacia secundarias	
Medicación analgésica suplementaria	Uso medio (desv.est) de medicación analgésica suplementaria diario, Durante los días 1 a 28. Oxicodona PR: 0,5 (0,63) Oxicodona PR/Naloxona PR: 0,6 (0,65) Durante los días 57 a 84 Oxicodona PR: 0,4 (0,61) Oxicodona PR/Naloxona PR: 0,4 (0,58) Diferencia entre tratamientos: -0,05; $p = 0,39$; IC95%: -0,15 a 0,06 → Análisis por protocolo -0,05; $p = 0,3386$ IC95%: -0,14 a 0,05 → Full analysis populations
Uso de laxantes	Los pacientes del grupo oxicodona PR/ Naloxona PR presentaban un uso menor de uso de laxantes que los pacientes del grupo oxicodona PR ($p < 0,0001$). Pacientes que necesitaron laxantes, durante las primeras 4 semanas: Oxicodona PR/ Naloxona PR: 36,5% Oxicodona PR: 59,0% $P < 0,0001$
Función intestinal	Bowel Function Index (BFI) Diferencia en la puntuación media: -15,1 $p < 0,0001$ IC95%: -17,3 a -13,0 Se consiguieron mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en el grupo oxicodona PR/naloxona PR, a la semana 1 y en cada visita hasta la semana 12.
Calidad de vida	SF-36v2 No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento.
Preferencia del paciente	TSQM scores (Treatment Satisfaction Questionnaire)

	No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento
Variables de seguridad	
Incidencia global de efectos adversos	Oxicodona PR/ Naloxona PR: 61,0% Oxicodona PR: 57,3%
Incidencia de efectos adversos relacionados con la medicación de estudio	Oxicodona PR/Naloxona PR: 31,9% Oxicodona PR: 36,0%
Abandonos por Efectos adversos	Oxicodona PR: 6,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 4,8%
Incidencia de efectos adversos gastrointestinales	Global Oxicodona PR: 21,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 20,9% Náuseas Oxicodona PR: 8,5% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 7,9% Diarrea Oxicodona PR: 3,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 5,1% Dolor abdominal Oxicodona PR: 2,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 3,8% Estreñimiento (si empeora) Oxicodona PR: 3,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 0,7%
Incidencia de infecciones	Oxicodona PR: 19,0% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 16,1%
Incidencia de trastornos del sistema nervioso	Oxicodona PR: 11,9% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 3,7%
Incidencia de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Oxicodona PR: 11,5% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 13,4%
Incidencia de trastornos generales	Oxicodona PR: 8,8% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 11,6%
Incidencia de efectos adversos severos	Oxicodona PR: 10,8% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 9,9%
Incidencia de efectos adversos importantes	Oxicodona PR: 4,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 4,5%
Incidencia de efectos adversos importantes relacionados con el tratamiento	Oxicodona PR: 1,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 2,4%
Efectos adversos relacionados con la retirada del tratamiento opiode	Oxicodona PR: N=3 (1,0%) Oxicodona PR/ Naloxona PR: n=1 (0,3%)

Bioquímica, hematología, signos vitales, peso corporal	Sin cambios de importancia clínica en ambos grupos
---	--

Tabla 18

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Manchikanti, 2011 ⁴⁹ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA con un seguimiento mínimo de 12 semanas</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta septiembre de 2010.</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: según las revisiones Cochrane y criterios de Jadad.</p> <p>MA realizados: se realizó MA siempre y cuando hubiera al menos 5 estudios por tipo de opioide estaban disponibles.</p>
<p>Población: adultos de 18 años de edad o más con dolor crónico (de al menos 3 meses de duración) no oncológico</p>
<p>Intervención: opioides de larga duración (al menos durante 12 semanas) ya sean administrados via oral o tópica y dosis</p>
<p>Comparación: placebo</p>
<p>Desenlaces analizados: eficacia</p> <p>Primarios: alivio del dolor (cambio promedio en la puntuación del dolor o proporción de pacientes con al menos un 50% de alivio del dolor)</p> <p>Otros: mejoría funcional y calidad de vida, abandonos y efectos adversos (discontinuación debido a efectos adversos o por insuficiente alivio del dolor).</p>

Tabla 19

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Manchikanti, 2011 ⁵⁰ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: revisión sistemática de ECA y estudios observacionales</p> <p>Fecha última búsqueda: junio de 2010.</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: no pudo ser valorada debido a ausencia de ECA o estudios observacionales</p> <p>MA realizados: no</p>
Población: pacientes afectados de dolor irruptivo en dolor crónico no oncológico
Intervención: opioides
Comparación: efectividad
Desenlaces analizados: uso, sobredosis, mal uso y abuso.

Tabla 20

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: McNicol,2013 ⁵¹ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA Fecha última búsqueda: 2012 Calidad de los estudios incluidos: mediante Oxford Quality Scale (Jadad 1996) MA realizados: sí</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dolor neuropático periféricos vs central -Dolor espontáneo vs dolor evocado
<p>Población: hombres y mujeres de todas las edades y etnias con dolor neuropático de tipo central o periférico.</p>
<p>Intervención: opioides agonistas (uno o más) o diferentes dosis del mismo opioide administrados vía oral, rectal transdermal, intravenosa, intramuscular o subcutánea</p>
<p>Comparación: placebo, entre sí, otra clase de medicación utilizada para el dolor neuropático como los antidepresivos.</p>
<p>Desenlaces analizados: Intensidad del dolor o alivio del dolor mediante métodos validados.</p> <p>Principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -proporción de participantes que informan al menos una reducción del dolor del 33% desde la situación basal o del 50% o más <p>Secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -intensidad del dolor o diferencia en la intensidad del dolor o alivio del dolor -calidad de vida -incidencia de efectos adversos durante el tratamiento con opioides o control -abandono de los participantes debido a efectos adversos -abandono de los participantes debido a falta de eficacia

Tabla 21

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)	
ID: Merchant,2013 ⁵² ; CALIDAD 1+	
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO	
Diseño	Metaanálisis post hoc de tres ECAs, multicéntricos, doble ciego, paralelo, fase 3
Seguimiento	Fase doble ciego: 3 semanas de titulación + 12 semanas de mantenimiento
Tamaño	Pacientes randomizados: 1999 Tapentadol n=987 Oxicodona n=1012
Intervención	Tapentadol ER 50mg (dos veces al día) durante los primeros 3 días. Incrementando hasta 100mg (dos veces al día) durante los siguientes 4 días. A partir de entonces, titulación hasta un máximo de 250mg (dos veces al día)
Comparación	Oxicodona CR 10mg (dos veces al día) durante los primeros 3 días. Incrementando hasta 20mg(dos veces al día) los siguientes 4 días. A partir de entonces, titulación hasta un máximo de 50 mg (dos veces al día)
Población	En dos de los ECAs los pacientes tenían un diagnóstico de artrosis de rodilla. En el tercer ECA, los pacientes tenían un diagnóstico de lumbalgia de origen no oncológico. Todos los pacientes tenían dolor de 3 o más meses de duración y una intensidad media de dolor basal de 5 o más sobre una escala numérica de 44 puntos, durante los tres días previos a la randomización.
Variables de Eficacia-Seguridad (primarias)	
≥30% alivio del dolor sin efectos adversos gastrointestinales PRT (Pain relief and tolerability without discontinuations)	Porcentaje de pacientes Tapentadol: 28,2% Oxicodona: 11,1% OR: 3,15 (IC95%: 2,47 – 4,00) P<0,001
≥30% alivio del dolor sin efectos adversos relacionados con el tratamiento	Porcentaje de pacientes Tapentadol: 10,8% Oxicodona: 4,8% OR: 2,41 (IC95%: 1,69 – 3,43) P<0,001
≥50% alivio del dolor sin efectos adversos gastrointestinales	Porcentaje de pacientes Tapentadol: 19,6% Oxicodona: 8,5% OR: 2,63 (IC95%: 2,00 – 3,45) P<0,001
≥50% alivio del dolor sin efectos adversos relacionados con el tratamiento	Porcentaje de pacientes Tapentadol: 7,5% Oxicodona: 3,6% OR: 2,13 (IC95%: 1,43 – 3,25)
Variables eficacia (secundarias)	
Calidad de vida	EQ-5D En la semana 12, los pacientes que cumplían los criterios ≥30& PRT presentaban mejores outcomes en cada dominio, que los pacientes sin ≥30& PRT (p<0,001) → cambios de >0,05 y 0,10 en las puntuaciones índice del EQ-5D SF-36 Un mayor porcentaje de los pacientes con ≥30& PRT presentaban outcomes más favorables que los pacientes que no cumplían los criterios ≥30& PRT → cambios de >5 en el SF-36 (p<0,001)

Tabla 22

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Nelson,2009 ⁵³ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ensayos clínicos, estudios retrospectivos e informe de casos Fecha última búsqueda: no consta Calidad de los estudios incluidos: no se indica MA realizados: no</p>
Población: pacientes con dolor crónico
Intervención: fentanilo transdérmico
Comparación:
<p>Desenlaces analizados: Abuso, mal uso y seguridad</p>

Tabla 23

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Noble,2010 ⁵⁴ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA y de estudios no ECA; se incluyeron también estudios de series de casos pre-post (aquí se incluyeron los estudios abiertos de ECA de corta duración).</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta mayo de 2009</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: se valoró mediante un instrumento con 10 preguntas.</p> <p>MA realizados: para todos los desenlaces analizados, aunque sólo se encontró un ECA y, por consiguiente, el análisis se realizó a partir de los estudios de series de casos</p>
<p>Población: adultos de 18 años de edad o más con dolor crónico (de al menos tres meses de duración) no oncológico</p>
<p>Intervención: tratamiento con cualquier opioides administrado por cualquier vía y dosis durante al menos 6 meses de duración.</p>
<p>Comparación: placebo</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Efectos adversos</p> <p>Discontinuación debido a efectos adversos o por insuficiente alivio del dolor, cambio promedio en la puntuación de dolor, proporción de pacientes con un alivio del dolor de al menos 50%, calidad de vida relacionada con la salud y función.</p>

Tabla 24

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Nuckols,2014 ⁵⁵ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de guías de práctica clínica (GPC) y sus RS asociadas</p> <p>Fecha última búsqueda: Julio de 2013</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: las GPC se valoraron mediante AGREE-II y las RS mediante el AMSTAR</p> <p>MA realizados: no</p>
Población: pacientes adultos con dolor crónico
Intervención: opioides
Comparación:
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Eficacia y seguridad</p>

Tabla 25

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: Nüesch,2010 ⁵⁶ ; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs o ensayos controlados quasi-aleatorizados (n=10)</p> <p>Fecha última búsqueda: 07/2008</p> <p>Calidad de los ECA incluidos: la calidad de la evidencia se clasificó como alta para los desenlaces de dolor y función en base al bajo riesgo de sesgo en los ECAs incluidos y a la baja heterogeneidad entre ECAs; la calidad de la evidencia se clasificó de moderada a baja para los los efectos adversos y efectos adversos graves, debido al pequeño número de ECAs reportando este tipo de desenlaces y al pequeño número de efectos adversos resultando estimaciones imprecisas.</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Opioides (débil o fuerte) vs intervención grupo control (placebo o no intervención): --Dolor (MA de 10 ECAs; 2286 pacientes) y función (MA de 7 ECAs; 1794 pacientes): ---Opioides débiles (codeína) vs grupo control: dolor (MA de 3 ECAs; 179 pacientes) y función (MA de 2 ECAs; 166 pacientes) ---Opioides fuertes vs grupo control: dolor (MA de 7 ECAs) y función (MA de 5 ECAs) ---Opioides oral vs grupo control: dolor (MA de 9 ECAs) y función (MA de 6 ECAs) ---Opioides vs placebo: dolor (MA de 8 ECAs) y función (MA de 6 ECAs) ---Opioides vs no intervención: dolor (MA de 2 ECAs) ---Opioides durante >1 mes vs grupo control: dolor (MA de 2 ECAs) y función (MA de 2 ECAs) ---Opioides durante ≤1 mes vs grupo control: dolor (MA 8 ECAs) y función (MA de 5 ECAs) ---hay otros MA también sobre uso de analgésicos, número de pacientes aleatorizados, tanto para dolor como función. --Ocurrencia de efectos adversos (MA de 4 ECAs; 1659 pacientes) --Abandonos/retiradas por efectos adversos (MA de 10 ECAs; 2403 pacientes) --Abandonos por efectos adversos graves (MA de 3 ECAs; 681 pacientes)
Población: al menos el 75% de los pacientes con artrosis de rodilla o cadera confirmada clínica o radiológicamente
<p>Intervención: cualquier tipo de opioide (oral y transdermal) excepto el tramadol;</p> <p>Opioides débiles: codeína y dextropropoxifeno</p> <p>Opioides fuertes: fentanilo, morfina, oxycodona y oximorfona</p>
Comparación: placebo o no intervención
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Principal: dolor y función -Secundarios: número de pacientes experimentando cualquier efecto adverso, pacientes que abandonan debido a efectos adversos y efectos adversos graves y pacientes experimentando síntomas de dependencia opioides como ansiedad o síntomas físicos

Tabla 26

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Papaleontiou,2010 ⁵⁷ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA (31 estudios) y estudios observacionales (12 estudios)</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta enero del 2009.</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: los ECA se valoraron mediante una escala de 0-13 puntos, 10 puntos o más se consideró de calidad excelente mientras que para los estudios observacionales la escala iba de 0-15 puntos siendo excelente cuando se obtenían 12 o más puntos.</p> <p>MA realizados: se realizó un MA combinando 18 ECA</p> <ul style="list-style-type: none"> -intensidad del dolor -función física (n=9 estudios) -calidad de vida (SF-36) (4 estudios)
<p>Población: adultos de 60 años de edad o más afectados de dolor crónico no oncológico (artrosis, dolor neuropático y otros trastornos que ocasionan dolor).</p>
<p>Intervención: opioides (uno o más) administrados oral o vía transdérmica débiles y fuertes.</p>
<p>Comparación: placebo, con otro tratamiento activo (antidepresivo) o con la combinación de opioides junto a otros tratamientos</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Primarios de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Reducción del dolor (intensidad y alivio) -Reducción de la discapacidad física mediante WOMAC -Mejoría en el sueño -Calidad de vida mediante SF-36: componente mental y físico <p>Efectos adversos</p> <p>Conductas de abuso o mal uso (sin tener en cuenta la edad de los pacientes)</p>

Tabla 27

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Quigley,2004 ⁵⁸ ; CALIDAD 1++
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA publicados y no publicados; al no encontrarse ECA que cumplieren con los criterios de inclusión se analizaron los 52 estudios no controlados identificados de los cuales 14 eran prospectivos, 15 encuestas retrospectivas y 23 informes de casos.</p> <p>Fecha última búsqueda: hasta junio 2003</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: según Cochrane Handbook primero y según escala de Oxford que deriva de la Jadad 1996, después</p> <p>MA realizados: no</p>
<p>Población: adultos y niños, tanto hombres como mujeres, de cualquier edad; Pacientes afectados de cualquier tipo de enfermedad con dolor agudo o crónico, incluyendo el de origen oncológico y postquirúrgico</p>
<p>Intervención: opioides</p>
<p>Comparación:</p>
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Rotación/dosificación/substitución para alivio del dolor y/o manejo de los efectos adversos.</p> <p>Dolor</p> <p>Preferencias de los pacientes</p> <p>Calidad de vida</p> <p>Mejoría global</p> <p>Efectos adversos</p>

Tabla 28

REVISIÓN SISTEMÁTICA
ID: guía de práctica clínica del NICE 173, 2013 ¹⁵ ; actualiza y reemplaza a la 96; CALIDAD 1++
Características
<p>Diseño: RS con MA de ECAs (n=115; 18.087 pacientes)</p> <p>Fecha última búsqueda:</p> <p>Calidad de los ECA incluidos: descrita en apartado siguiente.</p> <p>MA realizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> -mejora global: 19 ECAs a 4,8 y 12 semanas de seguimiento (evidencia de calidad baja y muy baja) -función: 12 ECAs (evidencia de calidad moderada o baja) -abandonos por efectos adversos: 91 ECAs (evidencia de calidad baja)
Población: Adultos con dolor neuropático de diferentes etiologías
Intervención: hasta 43 tratamientos farmacológicos en monoterapia (antidepresivos [tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y otros], anticonvulsivos, analgésicos opioides y otros tratamientos como la lidocaína tópica, etc.).
Comparación: placebo o combinación de los fármacos anteriores
<p>Desenlaces analizados:</p> <ul style="list-style-type: none"> - críticos: mejora global informada por el paciente, mejora en el funcionamiento físico y emocional diario (incluido sueño) informada por el paciente, efectos adversos principales definidos como aquellos que conducen a abandonar el tratamiento) - importantes: alivio del dolor o reducción de la intensidad informada por el paciente, efectos adversos individuales y uso de medicación de rescate

Tabla 29

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Smith,2010 ⁵⁹ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de ECA, informes e investigación clínica y preclínica Fecha última búsqueda: enero de 2010 Calidad de los estudios incluidos: se incluyó a los ECA de alta calidad MA realizados: no</p>
Población: pacientes ancianos con comorbilidades médicas
Intervención: opioides en tratamiento crónico
Comparación:
<p>Desenlaces analizados: Eficacia y seguridad</p>

Tabla 30

REVISIÓN SISTEMÁTICA (RS)
ID: Webster,2001 ⁶⁰ ; CALIDAD 1+
CARACTERÍSTICAS
<p>Diseño: RS de informe de casos o hechos sucedidos en ECA; también se incluyeron RS</p> <p>Fecha última búsqueda: noviembre 2011</p> <p>Calidad de los estudios incluidos: si, pero no se detalla el instrumento utilizado</p> <p>MA realizados: no</p>
Población: pacientes tratados con opioides
Intervención: rotación de opiodes
Comparación: otros opioides
<p>Desenlaces analizados:</p> <p>Resultados fatales o casi fatales sucedidos junto a la rotación de opioides</p>

4.1.2. Descripción de los resultados relevantes de aquellas RS con MA de calidad alta (1++)

I. Descripción de la evidencia de los opioides en general en el DCNO

Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de los opioides

Furlan,2006⁴³ (1++) realizaron una RS con MA para evaluar la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO frente a placebo y respecto a otros fármacos.

Incluyeron 6019 pacientes con distintos tipos de DCNO, un 80% de los pacientes padecía de tipo nociceptivo (osteoartritis, artritis reumatoide, lumbalgia); un 12% tenían dolor neuropático, el 7% fibromialgia y un 1% dolor mixto. La duración media de los 41 ECAs incluidos fue de 5 semanas.

Se incluyeron un total de 41 ECAs, 27 con opioides débiles (n=4951) y 14 con opioides fuertes (n=1068). En estos estudios los principios activos evaluados fueron: codeína, propoxifeno, dextropropoxifeno y tramadol como opioides débiles y morfina y oxicodona como opioides fuertes. Las variables de eficacia analizadas fueron el alivio del dolor y la mejora de la funcionalidad.

Respecto a la eficacia de los opioides en el alivio del dolor, se hizo un MA con 28 ECAs los resultados del cual mostraron superioridad estadísticamente significativa de los opioides frente a placebo (DME: -0,6; IC 95%: -0,69 a -0,50). Respecto a otros fármacos (AINE o antidepresivos tricíclicos) en un MA con 8 ECAs no se vieron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad se vio que cuando se analizaban los resultados en función del tipo de opioide, los opioides fuertes (morfina y oxicodona) si que eran más efectivos en el alivio del dolor (DME: -0,34; IC 95%: -0,67 a -0,01).

En lo que se refiere a la mejora de la funcionalidad, se realizó un MA con 20 ECAs donde los opioides demostraron superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo (DME: -0,31; IC 95%: -0,41 a -0,22). En cambio, los opioides fueron inferiores a los otros analgésicos (AINE y antidepresivos tricíclicos) (DME: 0,16; IC 95%: 0,03 a 0,3) según los resultados de un MA con 3 ECAs.

El promedio de abandonos de los pacientes tratados con opioides fue del 33%: un 15% por ineficacia y un 21% por efectos adversos. En cambio, en el grupo control, el promedio de abandonos fue del 38%: un 30% por ineficacia y un 10% por reacciones adversas.

Hubo seis efectos adversos que aparecieron de forma significativa con mayor frecuencia en los pacientes tratados con opioides que en los del grupo placebo: estreñimiento (DR 16%; IC 95%: 10-22%), mareos o vértigo (DR: 8%; IC 95%: 5 a 12%); somnolencia o confusión (DR: 9%; IC 95%: 5-13%), vómitos (DR: 5%; IC 95%: 2 a 7%) y sequedad de piel o prurito (DR: 4%; IC 95%: 1a 6%). Cuando se compara con otros fármacos, tres efectos adversos se asociaron de forma estadísticamente significativa con mayor frecuencia a los opioides: náuseas (DR: 14% IC 95%: 4 a 25%), estreñimiento (DR: 9%; IC 95%: 1 a 17%) y somnolencia o confusión (DR: 6%; IC 95%: 0 a 11%).

Se identificó una RS, Furlan,2011⁴⁴, que tenía como objetivo principal comparar los resultados de los estudios que emplean un periodo de selección de los pacientes respondedores a opioides previo a la inclusión respecto a los que no en pacientes con DCNO. Dentro de los objetivos secundarios de esta RS con MA estaba evaluar la

eficacia de los opioides en los distintos tipos de DCNO, según el tipo de opioides (fuertes y débiles) y frente a otros fármacos.

La RS identificó 21 ECAs adicionales respecto a la RS de 2006, con un total de 62 ECAs y 11927 pacientes aleatorizados, de los cuáles solo 7807 finalizaron los estudios. El 74% de los ECAs tenía una duración inferior a seis semanas. El 87,1% de los pacientes estaba diagnosticado de DCNO tipo nociceptivo, el 9,2% de dolor neuropático, un 3,2% estaban diagnosticados de fibromialgia y un 0,41% de los pacientes padecían dolor mixto.

Los opioides se compararon frente a placebo en 47 ECAs. En todos se evaluó la intensidad del dolor y en el MA se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo (DME: 0,58; IC 95%: 0,48 a 0,67), la funcionalidad en cambio solo se midió en 31 de los ECAs, en este caso los opioides también fueron superiores a placebo, pero con una magnitud del efecto menor (DME: 0,34; IC 95%: 0,25 a 0,43).

El MA de 22 ECAs con opioides débiles demostró superioridad estadísticamente significativa respecto a placebo en alivio del dolor (DME: 0,55; IC 95%: 0,45 a 0,66) y también en en funcionalidad, en este caso con 15 ECAs incluidos en el MA (DME: 0,31; IC 95%: 0,21 a 0,41). Para los opioides fuertes las diferencias también fueron significativas para ambas variables. Se incluyeron 25 ECAs en el MA de alivio del dolor (DME: 0,60; IC 95%: 0,43 a 0,77) y 16 ECAs en el MA de la medida de la funcionalidad (DME: 0,37; IC 95%: 0,22 a 0,52). Las diferencias entre opioides fuertes y débiles no fueron significativas para ninguna de las dos variables.

No se vieron diferencias estadísticamente significativas entre los opioides y los AINE en pacientes con dolor nociceptivo en el MA con 8 ECAs en alivio del dolor (DME: 0,03; IC 95%: -0,22 a 0,27). En el MA con 3 ECAs para la mejora de la funcionalidad las diferencias fueron significativas a favor de los AINE, pero con una magnitud del efecto muy pequeña (DME: -0,18; IC 95%: -0,31 a -0,04).

Respecto al tipo de dolor, los opioides demostraron superioridad a placebo tanto en el dolor de tipo nociceptivo como en el neuropático. En el caso del dolor nociceptivo se hizo un MA con 31 ECAs para la variable de alivio dolor (DME: 0,60; IC 95%: 0,49 a 0,72) y con 21 ECAs para la mejora de la funcionalidad (DME: 0,38; IC 95%: 0,26 a 0,49). En el caso del dolor neuropático se hizo un MA con 13 ECAs para la medida del alivio del dolor (DME: 0,56; IC 95%: 0,38 a 0,73) y otro MA con 7 ECAs para la mejora de la funcionalidad (DME: 0,24; IC 95%: 0,09 a 0,39).

DCNO de origen artrósico: eficacia y seguridad de los opioides

La RS de Gehling,2011⁴⁵ (1++) tenía como objetivo evaluar las tasas de abandono en pacientes con DCNO de origen artrósico.

Se incluyeron 19 ECAs con 3976 pacientes tratados con opioides y 2131 en asignados a los grupos placebo. La duración máxima de los estudios incluidos fue de 13 semanas. Como variables principales se analizaron las tasas de abandono globales, los abandonos por efectos adversos y los debidos a ineficacia del tratamiento. Como variable secundaria se evaluó la magnitud del efecto de los opioides.

En el MA con 19 ECAs la tasa de abandonos global fue significativamente superior en los pacientes tratados con opioides respecto a placebo (OR=1,315; IC 95%: 1,197 a 1,445; $p < 0,0001$). Con las formulaciones de liberación inmediata el riesgo global de abandono fue mayor respecto a las de liberación controlada (OR_{liberación inmediata}=2,026; IC 95%: 1,617 a 2,539 versus OR_{controlada}=1,201; IC 95%: 1,083 a 1,332).

En los pacientes tratados con opioides el riesgo de abandono por efectos adversos fue significativamente mayor respecto a los del grupo (OR=3,958; IC 95%: 3,433 a 4,564; $p<0,0001$). Los opioides fuertes se asociaron de forma estadísticamente significativa con un mayor riesgo de abandono por reacciones adversas que los débiles (OR_{fuertes}=6,365; IC 95%: 5,031 a 8,053 versus OR_{débiles}=3,008; IC 95%: 2,516 a 3,597).

Respecto al riesgo de abandono por ineficacia fue significativamente menor en los pacientes tratados con opioides en comparación a los del grupo placebo (OR=0,398; IC 95%: 0,347 a 0,456; $p<0,0001$). En este caso, los opioides fuertes se asociaron con un riesgo de abandono significativamente menor respecto a los débiles (OR_{fuertes}=0,278; IC 95%: 0,223 a 0,346 versus OR_{débiles}=0,503; IC 95%: 0,422 a 0,600).

Ni la duración de los ensayos, ni el tipo de formulación (liberación inmediata versus liberación prolongada) se relacionaron con un mayor riesgo de abandono por reacciones adversas ni por ineficacia.

Para la medida de la magnitud del efecto de los opioides se incluyeron 10 ECAs con un total de 2638 pacientes tratados con opioides y 1235 asignados a placebo. Los opioides demostraron superioridad a placebo en el alivio del dolor (DME: -,379; IC 95%: -0,433 a -0,324).

En la RS de Nüesch 2010⁵⁶ (1++) se evaluó la eficacia y seguridad de los opioides en pacientes con DCNO de origen artrósico. Las variables de eficacia analizadas fueron el alivio del dolor, la mejora de la funcionalidad.

Se incluyeron 10 ECAs con 2268 pacientes: 3 ECAs con codeína, 1 ECA con fentanilo transdérmico y 1 ECA con morfina, oxycodona en 4 ECAs y oximorfona en 2 ECAs. Se excluyó tramadol de la RS. La duración media de los estudios fue 4 semanas (3 días a 3 meses).

De forma global los opioides fueron superiores al grupo control en términos de alivio del dolor (DME: -0,36; IC 95%: -0,47 a -0,26) y mejora de la funcionalidad (DME: -0,33; IC 95%: -0,45 a -0,219). No se observaron diferencias según el tipo de opioide, la potencia analgésica (fuertes o débiles), la dosis diaria ni la duración del tratamiento o periodo de seguimiento.

Los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con opioides que en los de los grupos control. El riesgo de padecer cualquier reacción adversa se reportaba en 4 ECAs y fue superior con los opioides (RR=1,55; IC 95%: 1,41 a 1,70) que en grupo control. El riesgo de abandono por efectos adversos evaluado en los 10 ECAs también fue superior con los opioides (RR=4,05; IC 95%: 3,05 a 5,38) así como el riesgo de sufrir un efecto adverso grave, aunque se valoró en tan solo dos ECAs (RR=3,35; IC 95%: 0,83 a 13,56).

DCNO causado por lumbalgia: eficacia y seguridad de los opioides

Se identificó la RS de Chaparro,2013³⁷ (1++) que tenía como objetivos evaluar la eficacia y seguridad de los opioides en el DCNO causado por lumbalgia. La

LA RS incluyó 15 ECAs con 5540 pacientes. 6 de los ECAs incluyeron a tramadol (1378 pacientes), 2 ECAs con buprenorfina transdérmica, morfina y oximorfona, respectivamente, 1 ECA con tapentadol, 1 ECA con hidromorfona y 1 ECA con

oxicodona (combinada con naltrexona a dosis ultra bajas). La duración de los estudios era entre 4 y 15 semanas.

Se evaluó la eficacia de los opioides fuertes con un MA con 6 ECAs (1887 pacientes) para opioides fuertes frente a placebo (es decir sin tramadol , sin considerar buprenorfina como un opioide fuerte y excluyendo un ECA con oximorfona). Los opioides demostraron superioridad de forma estadísticamente significativa a placebo en el alivio del dolor (DME: -0,43; IC 95%: -0,52 a -0,33) y la mejora de la funcionalidad (DME: -0,26; IC 95%: -0,37 a -0,15).

Entre los pacientes tratados con opioides las náuseas (10%; IC 95%: 7 a 14%), los mareos (8%; IC 95%: 5 a 10%), los vómitos (7%; IC 95%: 4 a 9%), la somnolencia (6%; IC 95%: 3 a 9%) y la sequedad de boca (6%; IC 95%: 2 a 10%) aparecieron de forma estadísticamente superior en comparación con los del grupo placebo.

DCNO de tipo neuropático: eficacia y seguridad de los opioides en monoterapia

Se identificó la RS de Furlan,2011⁴⁴ (1++) que tenía como objetivo principal ver si existían diferencias en los resultados de los ensayos clínicos de opioides en DCNO en función del empleo o no de un periodo de pre-inclusión para identificar a los pacientes respondedores. Dentro de los objetivos secundarios del estudio estaban el ver si existían diferencias en eficacia según el tipo de DCNO.

Respecto a la eficacia de los opioides en el dolor neuropático (débiles y fuertes conjuntamente) se realizó un MA con 13 ECAs donde se observó superioridad estadísticamente significativa de éstos frente a placebo para el alivio del dolor (DME: 0,56; IC 95%: 0,56 a 0,73). Respecto a la mejora de la funcionalidad, se realizó un MA con 7 ECAs donde también se mostró superioridad a placebo (DME: 0,24; IC 95%: 0,09 a 0,39). No se demostró superioridad de los opioides frente a los ADTs (3 ECAs) ni a los anticonvulsivos (1 ECA).

Se identificó una RS con MA que evaluaba la eficacia y seguridad de los opioides en el tratamiento del DCNO de tipo neuropático (McNicol 2013⁵¹) (1++). Incluía los estudios publicados hasta el año 2012. En esta RS se incluyeron ECAs donde se evaluará la eficacia y seguridad de los opioides en dolor neuropático (central o periférico) de cualquier etiología. Se excluyeron aquellos estudios con opioides no considerados agonistas puros, por lo que también se excluyeron ensayos con tramadol y tapentadol. También se excluyeron aquellos estudios donde el opioide se administraba por vía intratecal o epidural.

Los autores dividieron los estudios en dos categorías de acuerdo con la duración: los estudios a corto plazo (medida de los resultados tras una sola dosis o tras la administración de una infusión endovenosa) y los estudios a plazo intermedio, donde los ECAs tenían una duración entre 8 días y 12 semanas. Las variables principales de eficacia fueron el porcentaje de pacientes con un alivio del dolor de como mínimo el 33% y el porcentaje de pacientes donde el alivio del dolor alcanzaba como mínimo el 50%.

De los 31 ECAs incluidos en la RS, solo 14 fueron de plazo intermedio con un total de 845 participantes con un rango de entre 12 y 169 pacientes por ensayo. De estos 14 ECAs, 9 tenían un diseño cruzado y 5 un diseño paralelo. Los fármacos estudiados eran morfina (6 ECAs), oxicodona (5 ECAs), metadona (1 ECA), levorfanol (1 ECA) y dihidrocodeína (1 ECA). En 12 de los 14 ECAs uno de los brazos control era placebo, además en 5 de estos también se comparaba el opioide con control activo y/o la

combinación de fármacos de intervención. Los comparadores fueron carbamacepina, mexiletina, antidepresivos tricíclicos, gabapentina y nortriptilina con morfina.

Los resultados de los MA para los ECAs considerados de plazo intermedio se detallan a continuación. Para la variable principal de la proporción de pacientes que consiguen un alivio del dolor de al menos el 33% se hizo un MA con 6 ECAs (n= 727). Un 57% de los pacientes tratados con opioides respecto al 34% del grupo placebo alcanzaron un alivio del dolor de como mínimo el 33% (DR: 0,25; IC 95%: 0,13 a 0,37; $p < 0,0001$), lo que se traduce en un NNTB de 4 (IC 95%: 2,7 a 7,7) sin embargo el análisis de la heterogeneidad resultó estadísticamente significativo ($p = 0,02$, $I^2 = 63\%$). Dicha heterogeneidad se atribuyó principalmente a dos estudios por lo que eliminándolos del MA, se obtuvo una DR de 0,17 (IC 95%: 0,09 a 0,25; $p < 0,0001$) lo que supone un NNTB de 5,9 (IC 95%: 4 a 11,1). Para la variable principal de la proporción de pacientes que consiguen un alivio del dolor de como mínimo el 50%, y eliminando del MA un estudio en el que se veía una tendencia a que esta proporción fuera mayor en el grupo placebo, se obtuvo una DR de 0,22 (IC 95%: 0,09 a 0,36) a favor del grupo tratado con opioides, lo que equivale a un NNTB de 4,5 (IC 95%: 2,8 a 11,1) para un MA con 4 ECAs y 250 pacientes.

De entre los estudios en los que se evaluaron los opioides frente a control activo, solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en uno de ellos, donde morfina fue superior a mexiletina en el número de pacientes que conseguían un alivio del dolor de como mínimo el 33% (DR= 0,28; IC 95%: 0,08 a 0,48 y NNTB = 3,6; IC 95%: 2,1 a 12,5) y también en los que alcanzaban un alivio del dolor de al menos el 50% (DR=0,20; IC 95%: 0,01 a 0,39 y NNTB = 5,0; IC 95%: 2,6 a 100,0).

La mayoría de estudios incluidos en la RS evaluaron aspectos relacionados con la calidad de vida, tanto aspectos emocionales como de funcionalidad. Sin embargo, los instrumentos empleados para medir estos factores fueron muy distintos lo que limitó el MA. En los distintos ECAs o no se observaron diferencias frente a placebo o control activo o bien se observaron resultados discretos a favor de los opioides.

La aparición de efectos adversos fue frecuente en los pacientes tratados con opioides, pero no se observaron efectos adversos graves. Con el MA de los ECAs llevados a cabo a plazo intermedio, los efectos adversos que tuvieron una incidencia estadísticamente superior en el grupo tratado con opioides respecto a placebo fueron: estreñimiento (34% versus 9%; NNTH: 4,0; IC 95%: 3,0 a 5,6), confusión (29% versus 14%; NNTH: 7,1; IC 95%: 4,0 a 33,3), náuseas (27% versus 9%; NNTH: 6,3; IC 95%: 3,4 a 12,5), mareos o vértigo (22% versus 8%; NNTH: 7,1; IC 95%: 5,6 a 10,0) y vómitos (12% versus 4%; NNTH: 12,5; IC 95%: 6,7 a 100,0).

Cuando se comparaba la frecuencia de aparición de efectos adversos de los opioides frente a control activo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos; sin embargo, el estreñimiento (38% opioides versus 9% control; NNTH: 3,4; IC 95%: 2,6 a 4,8) y la confusión (23% opioides versus 9% control; NNTH: 7,7; IC 95%: 5,0 a 16,7) aparecieron con mayor frecuencia en el grupo de los opioides.

El porcentaje de abandonos por efectos adversos fue estadísticamente superior en los pacientes tratados con opioides que en los tratados con placebo según los resultados del MA de 7 ECAs a plazo intermedio (13% versus 4%; NNTH: 12,5; IC 95%: 8,3 a 25,0). Por el contrario, los abandonos por ineficacia sucedieron con una frecuencia estadísticamente superior en el grupo placebo que en el tratado con opioides (12% versus 2%; NNTH: -11,1; IC: 95% -20,0 a -8,3).

El NICE publicó el año 2013 sus recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor neuropático. Para la elaboración de dichas recomendaciones realizaron una RS con MA y MA en red ¹⁵ (1++). Se excluyeron ECAs abiertos o con una duración inferior a cuatro semanas o bien que tuvieran un periodo de pre-inclusión con ciego simple, también aquellos con selección previa de los pacientes respondedores (*enriched-enrollment*) o los que tenían un diseño cruzado con un periodo de lavado inferior a una semana o sin descripción del efecto de arrastre (*carry-over effect*).

Las variables principales fueron: la mejora global según el paciente, la mejora diaria en la función física y emocional (incluidas las alteraciones del sueño) reportada por el paciente y el abandono del tratamiento por efectos adversos. Las variables secundarias más importantes fueron el alivio del dolor, el uso de medicación de rescate y el reporte individual de efectos adversos.

Se incluyeron 115 ECAs (18087 pacientes) de los cuáles 10 evaluaban la eficacia y seguridad de los opioides en el dolor neuropático (n=998 pacientes). Los fármacos que evaluaron estos ECAs fueron: morfina (3 ECAs, n=127), tramadol (5 ECAs, n= 374 pacientes) y oxicodona (2 ECAs, n= 497).

Todos los ECAs fueron frente a placebo excepto dos. En un ECA se comparaba morfina en monoterapia a distintas dosis respecto a la combinación de morfina con nortriptilina. En el otro ECA se evaluó la gabapentina a dosis variables respecto a la combinación de gabapentina con oxicodona también a dosis variables.

Tramadol demostró superioridad a placebo en el MA en red de la variable principal mejora global según el paciente como mínimo moderada a los 28 días (OR=23,18; IC 95%: 1,31 a 10440) a partir de un ECA con 22 pacientes. Las comparaciones indirectas de tramadol con el resto de fármacos analizados (cannabis sativa, levetiracetam y pregabalina) no resultaron estadísticamente significativas (OR=11,12; IC 95%: 0,52 a 236,75).

En 7 ECAs con opioides (tramadol, morfina, oxicodona) se evaluó el riesgo de abandono por efectos adversos de manera que estos estudios se incluyeron en el MA en red para esta variable, que englobó un total de 91 ECAs. Los otros comparadores activos fueron: amitriptilina, gabapentina, pregabalina, duloxetina, ácido valproico, cannabis sativa, levetiracetam, escitalopram, lamotrigina, topiramato, venlafaxina, lacosamida, imipramina, lidocaína tópica, capsaicina tópica, nortriptilina y oxcarbazepina.

Con tramadol (4 ECAs, n=292) se evidenció un riesgo de abandono por efectos adversos estadísticamente superior que con placebo (HR=5,57; IC 95%: 2 a 19,50), que con capsaicina (HR=5,72; IC 95%: 1,15 a 29,86) y que con imipramina (HR= 16,38; IC 95%: 1,29 a 581,40). No se observaron diferencias estadísticamente significativas con otros comparadores. El riesgo de abandono con la combinación de gabapentina con oxicodona (1 ECA n= 338) fue estadísticamente superior que respecto a placebo (HR=6,40; IC 95%: 1,46 a 28,38). Ni oxicodona en monoterapia (1 ECA, n=159) ni morfina sola o en combinación con nortriptilina (1 ECA, n= 110) mostraron diferencias estadísticamente significativas ni con placebo ni con ningún comparador activo respecto al riesgo de abandono por efectos adversos.

Dentro de las variables secundarias evaluadas estaban la proporción de pacientes que consigue un alivio del dolor de cómo mínimo el 30% o el 50% en diferentes tiempos (28, 56 y 84 días). En lo que se refiere al porcentaje de pacientes que alcanza un alivio del dolor de cómo mínimo el 30% a los 28 días se realizó un MA en red (7 ECAs) que incluyó un ensayo con tramadol (n=90) donde no se vieron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo (OR=3,77; IC 95%: 0,70 a 28,38) ni con ningún

comparador activo (gabapentina, cannabis sativa, levetiracetam, pregabalina, capsaicina). En el ensayo original (Sindrup 1999) las diferencias de tramadol frente a placebo si que fueron estadísticamente significativas a favor de tramadol (OR=3,59; IC 95%: 1,25 a 10,29).

Respecto a la proporción de pacientes que consigue un alivio del dolor de cómo mínimo el 50% se hizo un MA en red con 8 ECAs donde se incluía un estudio con morfina (n=24) y uno con tramadol (n=90). Ninguno de los dos fármacos mostró diferencias estadísticamente significativas ni con placebo (morfina versus placebo OR=11,64; IC 95%: 0,96 a 429,90; tramadol versus placebo OR=4,82; IC 95%: 0,97 a 33,09) ni con ninguno de los comparadores activos incluidos (amitriptilina, cannabis sativa, gabapentina, pregabalina, levetiracetam y amitriptilina). En los estudios originales, tramadol (Sindrup 1999) si que fue estadísticamente superior a placebo (OR=4,53; IC 95%: 1,17 a 17,55) pero no fue así en el caso de morfina (Huse 2001) (OR=7,86; IC 95%: 0,75 a 82,13).

Se identificó una RS donde se evaluaba la eficacia y seguridad de tramadol en el dolor neuropático, Duehmke,2009³⁹ (1++). Se incluyeron 7 ECAs, en 5 de ellos se comparaba tramadol frente a placebo y, en los otros dos, se evaluaba su eficacia y seguridad respecto a clomipramina en uno y a morfina en el otro.

Los pacientes incluidos en el ECA en que se comparaba tramadol con morfina estaban diagnosticados de dolor crónico de origen oncológico, algunos de ellos tenían dolor tipo neuropático, pero no se especifica cuántos. En uno de los ECA frente a placebo, el diagnóstico de los pacientes incluidos era dolor crónico neuropático de origen oncológico, sin embargo, este ECA no se incluyó en el MA.

En el ECA en que se comparaba tramadol frente a clomipramina (Gobel 1995) no se observaron diferencias estadísticamente entre ambos fármacos. Sin embargo, se trata de un ensayo abierto, con un tamaño de muestra muy pequeño (21 pacientes) y donde hubo un 40% de abandonos. El ECA de tramadol comparado con morfina (Leppert 2001) era en pacientes con dolor oncológico por lo que no se especifican los resultados.

De los 5 ECAs en los que se comparaba tramadol frente a placebo, solo 3 se pudieron incluir en el MA. La variable principal analizada en el MA fue la proporción de pacientes que alcanzaban un alivio del dolor de cómo mínimo el 50%. A pesar que en ninguno de los 3 ECAs se midió este resultado como variable principal se pudo calcular a partir de los resultados publicados. El MA (n=280 pacientes) demostró superioridad estadísticamente significativa de tramadol respecto a placebo con un beneficio relativo de 1,70 (IC 95%: 1,36 a 2,14) y un NNTB de 3,8 (IC 95%: 2,8 a 6,3).

La aparición de efectos adversos en los pacientes tratados con tramadol fue frecuente y se reportaron los habitualmente asociados a este fármaco como náuseas, vómitos o confusión. Respecto al riesgo de abandono por efectos adversos se hizo un MA con dos ECAs (n=195) y se vio era superior de manera estadísticamente significativa en el grupo de tramadol respecto a placebo (ratio de riesgo= 5,37; IC 95%: 1,62 a 17,75) con un NNTB de 7,7 (IC 95%: 4,6 a 20). No se observaron efectos adversos graves.

DCNO de tipo neuropático: eficacia y seguridad del uso de opioides en combinación con los fármacos de primera línea

Se identificó una RS con MA, Chaparro,2012³⁶ (1++), donde se evaluaba la eficacia y seguridad de los tratamientos combinados en el dolor neuropático. Se incluyeron 21 ensayos que cumplían los criterios de inclusión (ECAs, doble ciego que compararan la

combinación de dos o más fármacos versus placebo y/o como mínimo un comparador activo para el tratamiento del dolor neuropático). De los 21 ECAs, 8 evaluaban una combinación que incluía un fármaco opioide.

La variable principal fue la proporción de pacientes que alcanzaba un alivio del dolor de cómo mínimo un 30% o un alivio del dolor considerado moderado o bueno cómo mínimo. Las variables secundarias analizadas fueron el porcentaje de abandonos por efectos adversos y la proporción de pacientes que reportaba un efecto adverso específico de severidad moderada o mayor.

Cuatro ECAs con un total de 578 pacientes (Caraceni 2004, Gilron 2005, Hanna 2008 y Zin 2010) estudiaron la combinación de gabapentina o pregabalina con un opioide. Dos de los ECAs, con 77 pacientes, analizaron la eficacia y seguridad de la combinación de un ADT junto con un opioide (Khoromi 2007⁷⁶ y Mercadante 2002). El ECA de Freeman 2007 (n=313) comparaba la combinación de tramadol y paracetamol con placebo. Por último, un ensayo con 44 pacientes (McCleane 2003) evaluaba la eficacia y seguridad de la combinación de un opioide con un antagonista de la colecistoquinina 2 (molécula en investigación).

De los ECAs incluidos en la RS de Chaparro 2012³⁶ únicamente se pudo realizar un MA con dos ECAs (Gilron 2005 y Hanna 2008). Para la variable principal de alivio del dolor como mínimo moderado o bueno (n=213), la combinación de gabapentina junto con un opioide (48%) fue significativamente superior a gabapentina sola (37%) (RR:1,3; IC 95%: 1,04 a 1,61, p=0,02) resultando en un NNTB de 9,5 (IC 95%: 5,0 a 86).

La tasa de abandonos por efectos adversos (n=217) fue estadísticamente superior en el grupo de la combinación opioide más gabapentina (15%) respecto a gabapentina sola (6%) (RR: 2,76; IC 95%: 1,47 a 5,21; p=0,002) con un NNTH de 10 (IC 95%: 6,5 a 25).

II. DCNO: eficacia y seguridad de los opioides débiles

Ver Furlan,2006⁴³ y Furlan,2011⁴⁴ apartado I.

DCNO de origen musculoesquelético (artrosis y lumbalgia): eficacia y seguridad de los opioides débiles

No hay RS con MA.

DCNO de origen artrósico: eficacia, seguridad de los opioides débiles

Ver Gehling,2011⁴⁵ y Nüesch,2010⁵⁶ apartado I.

La RS de Cepeda,2009³⁵ (1++), evaluó la eficacia y seguridad de tramadol en pacientes con DCNO de origen artrósico. Se incluyeron 11 ECAs, en 6 de estos ensayos se comparó frente a placebo y en los otros 5 se comparaba tramadol frente a control activo (paracetamol, diclofenaco, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, pentazocina) con un total de 1939 pacientes. En dos de los ensayos, el grupo experimental combinaba tramadol con paracetamol. La dosis diaria media de tramadol fue 201,4mg±50,15mg. Las variables principales evaluadas fueron dolor (intensidad y alivio), valoración global de mejora según el paciente, función física, seguridad e imagen articular. Como variable secundaria, la duración del beneficio.

Eficacia

Intensidad del dolor

3 ECAs controlados con placebo incluyan datos sobre la intensidad del dolor (usando una escala de 0 a 100). Los pacientes tratados con tramadol presentaron una menor intensidad del dolor (diferencia media [DM] -8,47; IC 95%: -12,05 a -4,90) en comparación con el grupo placebo. En 2 ECAs donde se comparaba la eficacia de tramadol con control activo, la disminución de la intensidad del dolor fue menor (DM: -2,46; IC 95%: -8,40 a 3,49).

Valoración de la funcionalidad

4 ECAs controlados con placebo evaluaron la funcionalidad según la escala WOMAC. Una reducción en el índice WOMAC supone una mejora en el dolor, la rigidez y la función. El grupo que recibió tramadol presentó una mayor reducción en la puntuación WOMAC que el grupo placebo (diferencia en el índice WOMAC: -0,34; IC 95%: -0,49 a -0,19).

Valoración global de mejora según el paciente

En 4 ECAs controlados con placebo se reportaban el porcentaje de pacientes con como mínimo una mejora moderada en la valoración global de mejora según el paciente. La probabilidad de presentar una mejora como mínimo moderada fue un 37% superior en los pacientes tratados con tramadol (RR: 1,37; IC 95%: 1,22 a 1,55) que en los del grupo control, lo que equivale a un número necesario de pacientes a tratar para obtener beneficio (NNTB) de 6 (IC 95%: 4 a 9). En 3 ECAs con control activo los resultados fueron parecidos (RR: 1,34; IC 95%: 1,13 a 1,58).

Duración del beneficio

En 3 ECAs controlados con placebo con un período de seguimiento superior a 8 semanas, tramadol fue más efectivo que placebo. En términos de intensidad del dolor, la diferencia media entre tramadol y placebo en estudios con seguimiento superior a 8 semanas fue de -9,06 (IC 95%: -13,68 a -4,44) y en términos de mejora global el riesgo relativo fue de 1,36 (IC 95%: 1,05 a 1,75).

Seguridad

Efectos adversos

Los pacientes que recibieron tramadol tenían más riesgo de desarrollar efectos adversos leves (RR: 2,17; IC 95%: 1,77 a 2,66) y también más riesgo de desarrollar un efecto adverso grave (RR: 2,67; IC 95%: 1,96 a 3,63), respecto a los que recibieron placebo. Estos riesgos son equivalentes a un número necesario de pacientes a tratar para dañar (NNTH) de 5 y 8 respectivamente.

De igual modo, los pacientes que recibieron tramadol tenían más riesgo de desarrollar un efecto adverso leve (RR: 1,46; IC 95%: 1,16 a 1,83), que los que recibieron control activo, y un riesgo mayor de desarrollar un efecto adverso grave (RR: 2,31; IC 95%: 1,53 a 3,50), que los que recibieron control activo.

DCNO causado por lumbalgia: eficacia, seguridad de los opioides débiles

La RS con MA de Chaparro,2013 (1++), evaluó la eficacia de cualquier opioide (excluyó la codeína) prescrito a nivel ambulatorio, durante un periodo de un mes o más, administrados vía oral, transdermal, mucosas o intramuscular, solos o en combinación con otras intervenciones (farmacológicas o no) en pacientes adultos con lumbalgia crónica, para el manejo del dolor, función, mejoría global (satisfacción del paciente o mejora en la calidad de vida) y proporción de pacientes que reportan alivio del dolor del

30% al 50%. Las variables secundarias fueron, la discapacidad relacionada con el trabajo, los efectos adversos relacionados con el tratamiento y otras como uso de servicios sanitarios, consumo de medicación no opioide, adicción o eventos relacionados con sobredosis.

Eficacia

La RS de Chaparro 2013 realizó MA con 5 ECAs (n=1.378 pacientes) donde se comparaba la eficacia de tramadol (en monoterapia o combinado con paracetamol) versus placebo. En lo que se refiere a la mejora del dolor, tramadol fue superior a placebo (DME -0,55; IC 95%: -0,66 a -0,44), Respecto a la mejora de la funcionalidad, tramadol fue superior a placebo (DME: -0,18 IC 95%: -0,29 a -0,07).

En esta RS también se recogía un ECA que comparó la eficacia de tramadol versus celecoxib con 1.583 pacientes que concluyó, que tramadol era mejor que celecoxib en la reducción del dolor (RR: 0,82; IC 95% 0,76 a 0,90).

Seguridad

La RS de Chaparro 2013 realizó MA para evaluar la seguridad de tramadol en el tratamiento del DCNO asociado a lumbalgia. Concretamente, se realizaron 3 MA para analizar los siguientes efectos adversos: náuseas, estreñimiento y somnolencia.

En uno de estos MA, se combinaron 5 ECAs (n=1.401 pacientes) y se vio que los pacientes que recibían tramadol presentaban un mayor incidencia de náuseas que los que recibían placebo (DR: 0,09; IC 95%: 0,05 a 0,13).

En el otro MA, se combinaron 4 ECAs (n=1.147 pacientes) y se demostró que los pacientes tratados con tramadol tenían mayor riesgo de padecer estreñimiento que los que recibían placebo (DR: 0,05; IC 95%: 0,02 a 0,09).

Por último, se realizó un MA con 3 ECAs (n=911 pacientes) para evaluar la incidencia de somnolencia. Se observó que los pacientes que recibían tramadol tenían un mayor riesgo de presentar somnolencia respecto a los tratados con placebo (DR: 0,06; IC 95% -0,01 a 0,13).

III. DCNO: eficacia y seguridad de los opioides fuertes

11.1. Morfina

11.1.2. Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de morfina

Se ha identificado una RS que estudia el uso de la morfina en el tratamiento del dolor crónico (Bekkering, 2011)³⁴ (1++) y otra que analiza el uso de los opioides en tratamiento del dolor crónico no oncológico (Furlan, 2006)⁴³ (1++).

11.2. Buprenorfina

No hay RS de ECA con MA.

11.3. Hidromorfona

No hay RS de ECA con MA.

11.4. Oxycodona

11.4.1. Pacientes con DCNO: eficacia y seguridad de oxicodona

Hay una RS de ECA que analiza la efectividad y los efectos adversos de los opioides en el dolor crónico no oncológico (Furlan, 2006)⁴³ (1++).

11.5. Tapentadol

No hay RS de ECA con MA de calidad 1++.

11.6. Fentanilo

No hay RS de ECA con MA.

11.7. Oxicodona/naloxona

No hay RS de ECA con MA de calidad 1++.

4.2. Ensayos clínicos aleatorizados controlados

Tabla 1

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID Afilalo,2010⁶¹; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, multicéntrico (Australia, Canada, Nueva Zelanda y Estados Unidos)
Seguimiento	12 semanas y última visita a los 14 días después de la última medicación del estudio
Tamaño muestral	1030
Intervención	Tapentadol de liberación prolongada oral, dos veces/día 100-250mg
Comparación	Oxicodona de liberación controlada oral 20-50mg Placebo
Población	Dolor crónico de moderado a severo debido a osteoartritis de rodilla. Hombres y mujeres de 40 años o más de edad.
Variables de eficacia primarias	
Cambio desde la situación basal en la intensidad del dolor a través del estudio estudiado	Se alcanzó un importante alivio del dolor con el tapentadol vs placebo para este endpoint. Las diferencias fueron con placebo -0,7 (-1,04, -0,33) a la semana 12 del periodo de mantenimiento y -0,7 (-1,00,-0,33) para el global del periodo de mantenimiento. Con la oxicodona, el promedio de la intensidad del dolor se reduce significativamente vs placebo desde la visita basal para el global del periodo de mantenimiento (-0,3; -0,67, 0,00) pero no a la semana 12 (-0,3; -0,68, 0,02).
Porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del 30% o más de la basal	Las diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el 30% o más de la reducción del dolor desde la visita basal a la semana 12 del mantenimiento no fue significativa entre tapentadol y placebo (43,0% vs 35,9%); p=0,085) pero fue significativamente más baja para la oxicodona cuando se comparó con el placebo (24,9% vs 35,9%; p=0,002).
Porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del 50% o más de la basal	El grupo tratado con tapentadol resulto en un porcentaje significativamente más alto de pacientes alcanzando el 50% o más de reducción a la semana 12 al compararlo con placebo (32,0% vs 24,3%; p=0,027). En cambio, el grupo tratado con oxicodona resultó en un porcentaje significativamente menor que el grupo placebo (17,3% vs 24,3%; p=0,023).
Variables de eficacia secundarias	
WOMAC escala global y subescalas	Tapentadol fue significativamente mejor que el placebo a la semana 12 en la escala WOMAC global y en las subescalas de dolor y funcionamiento físico.
Valoración global del paciente	En los dos grupos activos mostraron mejoras en las puntuaciones de la valoración global del paciente en comparación con el grupo placebo (tapentadol p<0,001; oxicodona p=0,018).
EQ-5D	Se observaron mejorías significativas en las puntuaciones del EQ-5D, concretamente en uno de sus componentes, en el grupo tapentadol comparado con placebo (p=0,004). No hubo diferencias significativas entre oxicodona y placebo en esta subescala.
SF-36	Tapentadol mostró mejorías estadísticamente significativas desde la visita basal al final del tratamiento comparado con placebo en algunas de sus subescalas: funcionamiento físico, role físico, dolor corporal y índice sumatorio del componente físico. En contra, diferencias significativas a favor del placebo se observaron al comparar oxicodona.

Variables de seguridad	
Discontinuación del tratamiento (mayoritariamente debido a efectos adversos)	<p>Oxicodona: 64,6% Tapentadol: 42,7% Placebo 38,6%</p> <p>Los efectos adversos condujeron a discontinuación en el estudio en el 6,5% de los pacientes del grupo control con placebo, el 19,2% del grupo tapentadol y del 42,7% del grupo oxicodona.</p>
Efectos adversos	<p>La incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue del 61,1% en el grupo placebo, 75,9% en el grupo tapentadol y 87,4% en el grupo oxicodona.</p> <p>El efecto adverso más común, presente en el 10% o más de cualquier grupo de los activos, fueron náuseas, estreñimiento, vómitos, mareos, cefaleas, somnolencia, fatiga y prurito.</p> <p>La mayoría fueron leves o moderados en intensidad. La incidencia en el estreñimiento o náusea o/y vómito fueron significativamente inferiores en el grupo tapentadol que en el grupo oxicodona (estreñimiento 18,9% vs 36,8%; $p < 0,001$; náuseas y/o vómitos 22,7% vs. 40,6%; $p < 0,001$).</p> <p>Durante la fase de doble ciego y dentro de los 30 días de la última dosis de la medicación del estudio, 20 pacientes experimentaron efectos adversos graves (6 casos en el grupo placebo, 1,8%; 4 casos en el grupo tapentadol, 2,9%; y 10 casos en el grupo oxicodona, 2,9%). Un paciente murió debido a un infarto de miocardio 90 días después de recibir la primera dosis de oxicodona y después de analizar lo sucedido se consideró que no había relación con la medicación del estudio.</p>

Tabla 2

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Allan,2001 ⁶² ; CALIDAD 1-	
Características	
Diseño	ECA, multicéntrico, internacional, abierto, ensayo cruzado sin periodo de lavado
Seguimiento	4 semanas
Tamaño muestral	256 pacientes
Intervención	Parches de fentanilo 25, 50, 75 ó 100µg/hora Si el paciente necesitaba más de 60mg de morfina de liberación inmediata (medicación de rescate) se podía aumentar la dosis del parche
Comparación	Comprimidos de morfina de liberación sostenida 10,30,60,100 ó 200 mg Si el paciente necesitaba más de 2 dosis del fármaco de rescate (morfina de liberación inmediata 5mg), se podía aumentar la dosis de morfina SR
Población	Pacientes con dolor crónico no oncológico (neuropático y nociceptivo), que necesitan tratamiento continuo con opioides fuertes durante seis semanas antes del ensayo. Tenían que haber conseguido un control moderado del dolor con una dosis estable de opioides orales durante siete días antes del ensayo
Variables de eficacia primarias	
Preferencia del paciente por un tratamiento	Una proporción mayor de pacientes prefirieron o prefirieron mucho más el tratamiento con fentanilo al tratamiento con morfina: Fentanilo 138 (65%) vs. Morfina 59 (28%) (p<0,001) La preferencia del paciente no fue diferente según el tipo de dolor del paciente.
Variables de eficacia secundarias	
Control del dolor	Los pacientes tratados con fentanilo tenían una media de intensidad del dolor inferior a aquellos tratados con morfina (no se especifica instrumento de medida): Fentanilo 57,8 (rango 33,1 – 82,5) vs. Morfina 62,9 (rango 41,2 – 84,6) (p<0,001)
Valoración del tratamiento	Una proporción mayor de pacientes consideraron que el control del dolor era bueno o muy bueno que aquellos que recibieron morfina Fentanilo 35% vs. Morfina 23% (p=0,002)
Paciente	En opinión de los investigadores, el control del dolor fue bueno o muy bueno en un porcentaje superior en aquellos paciente tratados con fentanilo, respecto a los tratados con morfina
Investigador	Fentanilo 58% vs. Morfina 33% (p<0,001)
Uso de medicación de rescate	El consumo medio (desviación estándar) fue significativamente mayor con el fentanilo que durante la fase de tratamiento con morfina. Fentanilo 29,4 (33,0)mg vs Morfina 23,6 (32,0)mg (p<0,001) Se observó un efecto periodo: el consumo más alto de medicación de rescate durante el tratamiento con fentanilo fue más aparente en el segundo periodo del ensayo, donde el consumo de medicación de rescate permaneció igual en los dos tratamientos: 23,7 (35,3) vs. 23,6 (27,3)
Calidad de vida SF-36	Puntuaciones en el SF-36 (0 más bajo – 100 más alto bienestar)
Intensidad del dolor	Los pacientes que recibieron fentanilo tenían puntuaciones más altas que los pacientes que recibieron morfina. Componente físico: Fentanilo 28,6 (IC95% 27,5 a 29,7) vs. Morfina 27,4 (26,3 a 28,5) p=0,004 Componente mental: Fentanilo 44,4 (IC95% 42,8 a 46,0) vs. Morfina 27,4 (IC95%: 41,5 a 44,8) p=0,030
Variables de seguridad	
Proporción de pacientes con efectos adversos	74% vs. 70% (no hay prueba de contraste de hipótesis. Tampoco especifican a qué grupo de tratamiento corresponde cada porcentaje)
Náuseas	El fentanilo se asoció con una mayor incidencia de náuseas, que la morfina: 26% vs. 18% (sin prueba de contraste de hipótesis)
	El estreñimiento fue más frecuente en el tratamiento con morfina, que en el tratamiento con fentanilo: 16% vs. 22% (sin pruebas de contraste de hipótesis).

	Bowel function questionnaire: 29% fentanilo vs. 48% morfina ($p < 0,001$)
Proporción de pacientes con efectos adversos importantes	Fentanilo 2,8% vs. Morfina 3,8% (sin prueba de contraste de hipótesis) Sólo un paciente en el tratamiento con morfina hipoventiló. No ocurrieron muertes, ni cambios clínicamente importantes en los signos vitales.
Proporción de abandonos a causa de efectos adversos	<u>Endpoint primario</u> Población total: Fentanilo 16% vs. Morfina 9%. Ratio fentanilo:morfina \rightarrow 1,9 Análisis de subgrupo en pacientes que no habían tomado nunca ni morfina ni fentanilo antes de entrar en el estudio (N=66): Fentanilo 11% vs. Morfina 9,8%. Ratio Fentanilo:morfina \rightarrow 1,2.

Tabla 3

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Allan,2005 ⁶³ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA abierto, paralelo, multicéntrico
Seguimiento	13 meses
Tamaño muestral	680 pacientes
Intervención	Fentanilo transdérmico. La dosis inicial de fentanilo era un parche de 25µg/hora. Los parches eran reemplazados cada 72 horas. La dosis inicial podía ser titulada en función del dolor, en incrementos de 25µg/hora cada 72 horas (había parches disponibles de 50, 75 ó 100 µg/hora)
Comparación	Morfina oral de liberación sostenida. La dosis inicial de morfina era 30 mg cada 12 horas. La dosis de morfina podía incrementarse de un 30% a un 50% cada 12 horas.
Población	Pacientes adultos con lumbalgia crónica que necesitan terapia con opioides fuertes. Los pacientes fueron excluidos del estudio si habían recibido tratamiento regular con un opioide fuerte (más de 4 dosis durante un periodo de 7 días) en las 4 semanas previas al estudio.
Variables de eficacia primarias	
Alivio del dolor	Alivio del dolor medido sobre una EVA de 100mm, cada semana. Con ambos tratamientos se consiguió un alivio del dolor similar. Puntuación media al final del estudio: Fentanilo 56,0±1,5 vs. Morfina 55,8±1,5
Variables de eficacia secundarias	
Proporción de pacientes con dolor severo por lumbalgia al final del estudio	% pacientes con dolor severo por lumbalgia (análisis por protocolo) Los pacientes puntuaron como “dolor severo” sobre una escala Likert de 4 puntos El fentanilo se asoció significativamente con menos dolor severo durante el descanso y la noche que la morfina (p=). Sin embargo, en el análisis por intención a tratar las diferencias no fueron significativas (no se muestran los datos)
Dolor durante el descanso	Fentanilo 9% vs Morfina 12% (p=0,030)
Dolor en movimiento	Fentanilo 28% vs. Morfina 27% (p=0,611)
Dolor durante el día	Fentanilo 19% vs. Morfina (25%) (p=0,385)
Dolor durante la noche	Fentanilo 10% vs. Morfina 26% (p=0,003)
Proporción de pacientes que experimentan una mejora igual o superior al 50% en la lumbalgia al final del estudio	Sólo se incluyen en el análisis pacientes con dolor severo o moderado en el basal. Una mejora del 50% se define como un cambio de severo a moderado, leve, o de moderado a ninguno. Se muestran los resultados del análisis por intención a tratar. En el análisis por protocolo los resultados fueron similares (no se muestran tests de contraste de hipótesis)
Dolor durante el descanso	Fentanilo 40% vs. Morfina 37%
Dolor en movimiento	Fentanilo 47% vs. Morfina 50%
Dolor durante el día	Fentanilo 47% vs. Morfina 42%
Dolor durante la noche	Fentanilo 53% vs. Morfina 50%
Proporción de pacientes que usaron	El uso de analgesia adicional para el dolor irruptivo se uso como mínimo una vez durante el estudio por un 87% de los participantes. Los opioides fuertes, de acción corta fueron los más usados (50%) El tipo de medicación usada fue similar en los dos grupos de tratamiento.

medicación para el dolor irruptivo	Uso de opioides fuertes adicionales, como medicación de rescate (al final del estudio): Fentanilo 52% vs. Morfina 53% (sin prueba de contraste de hipótesis)
Proporción de pacientes que usaron medicación concomitante (no para el dolor)	En general el uso medicación adicional no presentó diferencias significativas entre los dos tratamientos, excepto el uso de laxantes y antihistamínicos Laxantes Fentanilo 53% vs. Morfina 66% (p<0,001) Antihistamínicos Fentanilo 21% vs. Morfina 12% (p=0,002)
Pérdidas de días de trabajo a causa de la lumbalgia	Sólo aplicable a un pequeño subgrupo de pacientes activos (30%) Respecto al basal, en ambos grupos el porcentaje de pacientes ausentes del trabajo durante más de 3 semanas disminuyó (Fentanilo 34% vs. Morfina 25%) La proporción de pacientes que reportaron no perder días de trabajo a causa de la lumbalgia aumentó del basal hasta el final del estudio Fentanilo: de 35% a 39% vs. Morfina: 49% a 67% (diferencias estadísticamente no significativas)
Calidad de vida	Las puntuaciones medias (en el SF-36) mejoraron de manera similar en ambos tratamientos (cambio desde el basal). Sin embargo, las puntuaciones para la salud mental global no cambiaron significativamente desde el basal en ninguno de los dos grupos <u>Medidas para el componente físico</u> <u>Basal</u> Fentanilo 25,8 ±0,4 Morfina 25,7±0,4 <u>Endpoint</u> Fentanilo 30,8±0,5 P<0,01 Morfina 30,5 ±0,6 P<0,01 <u>Medidas para el componente mental</u> <u>Basal</u> Fentanilo 41,2±0,7 Morfina 43,0±0,7 <u>Endpoint</u> Fentanilo 41,1±0,8 p=0,937 Morfina 44,2±0,8 P=0,061
Progresión de la enfermedad	Los investigadores evaluaron la progresión de la enfermedad (con una escala simple categórica: deteriorado, sin cambios, mejorado) Valoraciones al final del estudio (% de pacientes) Sin cambios: Fentanilo 49% vs Morfina 45% Deteriorado : Fentanilo 10% vs. Morfina 8% Mejorado: Fentanilo 21% vs. Morfina 23% (sin pruebas de contraste de hipótesis)
VARIABLES DE SEGURIDAD	
% de pacientes que abandonan a causa de un efecto adverso	Fentanilo 37% vs Morfina 31% (P00,098)
% de pacientes con al menos un efecto adverso	Fentanilo 87% vs Morfina 91% (sin prueba de contraste de hipótesis)
% pacientes con al menos un efecto adverso severo	No se reportó ningún caso de adicción, ni muertes durante el estudio. NO se observaron cambios clínicamente relevantes en los signos vitales
Incidencia de estreñimiento (1 año)	Estreñimiento medido mediante valoración de la función intestinal (normal, diarrea, estreñimiento) El fentanilo se asoció significativamente con una menor incidencia de estreñimiento. Medido al final del estudio: Fentanilo 31% vs. Morfina 48% (p<0,001)

	El tiempo hasta el primer registro de estreñimiento fue superior para los pacientes con fentanilo Fentanilo 107±9 días vs. Morfina 43±5 días (p<0,001)
EA más comunes que provocaron el abandono del estudio	Náuseas: 37% en ambos grupos Vómitos: Fentanilo 24% vs. Morfina 20% Estreñimiento: Fentanilo 11% vs. Morfina 23%
Pacientes con efectos adversos importantes	No se reportó ningún caso de adicción, ni muertes durante el estudio. NO se observaron cambios clínicamente relevantes en los signos vitales (
Otros efectos adversos	Reacciones en el lugar de aplicación del parche de fentanilo: 9% Alteraciones hepáticas y renales: Morfina 2% vs. Fentanilo 0%

Tabla 4

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Binsfeld,2010 ⁶⁴ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	Estudio abierto, multicéntrico, internacional, randomizado, comparativo, grupos paralelo, dosis flexibles, no inferioridad.
Seguimiento	24 semanas
Tamaño muestral	512 pacientes
Intervención	OROS Hidromorfona 8 mg (1 al día). La dosis máxima alcanzable en el periodo de titulación fue de 32 mg..
Comparación	Oxicodona de liberación sostenida 20mg (2 dosis de 10 mg al día, cada 12 horas). La dosis máxima alcanzable en el periodo de titulación fue de 80 mg
Población	<p>Pacientes con DCNO de suficiente severidad como para requerir terapia opioide continua. Los pacientes tenían que ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> - naive para opioides (que no han tomado opioides durante como mínimo 3 años) - tratados con opioides débiles - Tratados con una dosis diaria oral de hasta 60 mg morfina (o equivalente a otro opioide fuerte) - Tratados con fentanilo transdérmico 25 µg/h o buprenorfina 35 µg/h <p>Los pacientes tenían que abandonar la terapia el día antes del primer día de tomar la medicación de estudio.</p> <p>DCNO de distintas causas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lumbalgia crónica 57,1% - Dolor musculoesquelético (artrosis, artritis reumatoide) 24,4% - Dolor neuropático 9,7% <p>Otras condiciones de dolor crónico 8,7%</p>
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Cambio en la intensidad del dolor	Cambio desde el basal hasta el final del estudio. El objetivo primario es demostrar la no inferioridad de la hidromorfona frente a la oxicodona, en relación al control del dolor
En la puntuación de severidad del BPI para "dolor ahora mismo"	<p>Instrumento de medida Brief Pain Inventory (BPI).</p> <p>Análisis por protocolo.</p> <p>Diferencia entre las puntuaciones medias: 0,29 (IC95% -0,27 a 0,84) p=0,011 A favor de la oxicodona</p> <p>Análisis por intención a tratar</p> <p>Diferencia entre las puntuaciones medias: -0,12 (IC95% -0,53 a 0,29) p≤0,001 A favor de la hidromorfona</p> <p>Como el límite superior del IC fue inferior a 1, se puede afirmar no inferioridad.</p>
Dosis mediana de analgesia	<p>Dosis mediana: Hidromorfona 16mg (dosis media diaria 18,4 mg) vs. Oxicodona 40 mg (dosis media diaria 43,8 mg) → Mostrando una dosis relativa analgésica 2:5</p> <p>Una proporción ligeramente mayor de pacientes en el grupo de oxicodona requirieron dosis escaladas durante la fase core: Oxicodona 13,6% vs. Hidromorfona 10,6% (p=0,249)</p>
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
Cambio en la intensidad del dolor	<p>En la subpuntuación de severidad del BPI para "dolor en su peor momento"</p> <p>La diferencia entre las medias de los mínimos cuadrados fue 0,008 (CI -0,32 a 0,470, p=0,706)</p>
Puntuaciones para el "dolor ahora mismo"	Los cambios en las puntuaciones del dolor para la variable "dolor ahora mismo" fueron similares en ambos grupos, tanto en las puntuaciones recogidas en la mañana como en la noche.

	<p>Noche Hidromorfona 6,5 (SD±1,67) a 4,3 (SD±2,12) vs. Oxycodona 6,6 (SD±1,80) a 4,6 (SD±2,26) p=0,348 Mañana: Resultados similares (no se muestran los números en el estudio) p=0,616</p>
Interferencias con el sueño	<p>Medidas con la sub-escala para el sueño de los índices MOS (Medical Outcomes Study) 1 y 2 – escala que comprende los valores del 1 al 100, los valores inferiores indican mejor calidad del sueño. Para el índice 1, la diferencia entre medias fue -2,87 a favor de la hidromorfona, con un IC de -5,94 a 0,19, estadísticamente no significativo. Para el índice 2, se obtuvieron resultados similares (no se muestran los datos)</p>
Calidad del sueño – sub-escalas MOS	<p>NO se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos para los siguientes outcomes: adecuación del sueño, interrupciones del sueño, ronquidos, sleep short of breath or headache. Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la somnolencia: Cambio desde el basal hasta el final : Hidromorfona -2,4 (SD±21,42) vs. Oxycodona 3,7 (SD±21,37) diferencia ES, a favor de la hidromorfona, con una diferencia de tratamiento de -4,16 (IC -7,67 a -0,65) p=0,020</p>
Calidad de vida	<p>SF-36, puntuaciones del 1 al 100 (puntuaciones altas, indican una mejor calidad de vida relacionada con la salud) Función física. Mostró una diferencia estadísticamente significativa, a favor de la hidromorfona Diferencia: 4,05 (IC 0,94 a 7,16) p=0,010 En las otras puntuaciones, índice de salud mental, rol emocional y función social, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.</p>
Valoración del tratamiento, por parte del paciente	<p>Proporción de pacientes que valoraron su tratamiento como conveniente o muy conveniente: Hidromorfona 78% vs. Oxycodona 73% Estadísticamente no significativo</p>
Utilización de recursos	<p>Número medio de visitas adicionales: Hidromorfona 1,9 (±1,98) Oxycodona 1,6 (±1,97)</p>
Variables de seguridad	
Proporción de pacientes que experimentaron al menos 1 EA	<p>Hidromorfona 81% Oxycodona 85%. La mayoría (90%) del número total de EA se clasificaron como leves a moderados. Los efectos adversos más comunes se presentaron como alteraciones gastrointestinales (nauseas, estreñimiento, vómitos y diarrea), del sistema nervioso (cefalea, mareo y somnolencia) y la piel (hiperhidrosis y prurito). La fatiga también fue frecuente. No se observaron diferencias entre ambos tratamientos – no se realizaron pruebas de contraste de hipótesis.</p>
Efectos adversos importantes	<p>Se registraron 71 EA importantes, con frecuencia e incidencia similar entre ambos grupos de tratamiento. La mayoría de EA importantes (55/71) se clasificaron como sin relación con la medicación de estudio (sin diferencias en los dos grupos). No se registraron eventos fatales – no se realizaron pruebas de contraste de hipótesis.</p>
Proporción de pacientes que abandonan a causa de efectos adversos y efectos	<p>Abandonos a causa de EA: Hidromorfona 22,4% vs. Oxycodona 22,4% Abandonos a causa de EA importantes Hidromorfona 3,5% vs. Oxycodona 3,6% – no se realizaron pruebas de contraste de hipótesis.</p>

adversos importantes	
----------------------	--

Tabla 5

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID Buynak 2010⁶⁶; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, multicéntrico (n=85 centros en Estados Unidos, 15 centros de Canadá y tres centros de Australia),
Seguimiento	15 semanas Última visita al cuarto día de acabar el tratamiento y una llamada telefónica posterior al estudio.
Tamaño muestral	981
Intervención	Tapentadol de liberación prolongada (100-250mg bid) (n=321)
Comparación	Oxicodona HCl de liberación controlada (20-50mg bid) (n=334) Placebo bid (n=326)
Población	Dolor crónico debido a lumbalgia de moderado a severo. Hombres y mujeres de 18 años o más de edad
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Cambio desde la visita basal en media de intensidad del dolor a la semana 12 del periodo de seguimiento mediante una escala numérica de 11 puntos	En promedio, la intensidad del dolor mejoró en los grupos de tapentadol y oxicodona en relación al placebo a las 12 semanas.
Cambio desde la visita basal en la intensidad del dolor medio a todo el periodo completo de seguimiento mediante una escala numérica de 11 puntos	En promedio, la intensidad del dolor mejoró en los grupos de tapentadol y oxicodona en relación al placebo a través de todo el periodo de mantenimiento.
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
% de pacientes quienes responden con ≥ 30 y $\geq 50\%$ de reducción en la intensidad	A la semana 12, un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el grupo tapentadol respondieron con una reducción superior o igual al 30% (39,7, $p < 0,001$) y superior o igual al 50% (27,0%; $p = 0,016$) en la intensidad del dolor desde la situación basal comparado con placebo (27,0% y 18,9%, respectivamente). Estas diferencias no se encontraron entre oxicodona y placebo.

del dolor a la semana 12 del periodo de mantenimiento	
La valoración global del paciente	A las 12 semanas, hubo una diferencia significativa en las puntuaciones de valoración global del paciente para tapentadol ($p < 0,001$) y oxicodona ($p < 0,001$) comparado con placebo.
BPI	Comparado con placebo, tanto el tapentadol como la oxicodona mostraron reducciones significativas desde la visita basal hasta la semana 12 en la escala BPI total y la subescala del dolor y de la interferencia del dolor.
SF-36	A la semana 12, 4 de las 8 subescalas presentaron puntuaciones significativamente mejores en el grupo tapentadol comparado con el grupo placebo (funcionamiento físico, rol físico, dolor corporal y vitalidad).
EQ-5D	Tanto en el grupo tapentadol como el de la oxicodona mostraron mejoría en relación al grupo placebo, indicando mejora en el estado de salud.
Cuestionario del sueño	En todos los grupos se observó unas mejorías pequeñas desde la visita basal hasta la semana 12 en el número de horas de sueño durante la noche siendo los incrementos numéricamente mayores en el grupo tapentadol (incrementos de 0,3 a 1,0h) en comparación con oxicodona (0,1 a 1,0h) y placebo (0,0 a 0,5h).
Variables de seguridad	
Discontinuación del tratamiento	La principal razón para la discontinuación del tratamiento fueron los efectos adversos (placebo 4,7%; tapentadol 16,7%; oxicodona 2,7%)
Efectos adversos	En global, al menos un efecto adverso fue reportado en el 59,6% de los pacientes del grupo placebo, 75,5% del grupo tapentadol y 84,8% del grupo oxicodona.
	Los efectos más frecuentes, reportados por más del 10% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento, fueron las náuseas, estreñimiento, cefalea, vómitos, mareos, prurito y somnolencia). La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados en su intensidad en todos los grupos de tratamiento. La probabilidad de experimentar estreñimiento o de la combinación de náusea y/o vómito fue significativamente más bajo en el grupo tapentadol que en el de la oxicodona. ($p < 0,001$).

Tabla 6

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: DeLemos 2011 ⁶⁷ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA, doble ciego, placebo Multicéntrico realizado en EUA
Seguimiento	12 semanas
Tamaño mostral	1.011 pacientes Edad media: 60 años; 34,8%-41,7% de todos los grupos ≥65 años
Intervención	Tramadol de liberación prolongada (extended-release, ER): 100 mg (n=201), 200mg (n=199) ó 300mg (n=199) una vez al día
Comparación	Control activo: celecoxib 200mg (n=202) Placebo (n=200)
Población	Adultos con artrosis de cadera y/o rodilla confirmada radiológicamente diagnóstica según ACR Funcional Class I-III, con dolor moderado o severo (EVA ≥40/100), en la articulación más dolorosa, que justifique el tratamiento con inhibidores COX-2, AINE, paracetamol u opioides, durante como mínimo 75 a 90 días antes de la visita de cribado; y que estuvieran dispuestos a dejar la medicación durante el estudio. No se permitió analgésicos de rescate ni tratamientos concomitantes.
Variables de eficacia primarias	
Dolor medido por subescala Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA Index Escala: 0: no dolor; 500: dolor extremo	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 117,8 (8,9) 200mg: 90,4 (8,9) 100mg: 82,5 (8,9) Celecoxib 200mg: 130,0 (9,0) Placebo 94,9 (8,9) *Global p<0,001 * hay mejora entre basal y semana 12 grupo experimental y grupos control.
Función medida en la subescala WOMAC OA Index Escala: 0: no alteración en función;1700: alteración extrema en función	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 357,2 (29,0) 200mg: 271,0 (29,1) 100mg: 272,3 (29,0) Celecoxib 200mg: 429,2 (29,3) Placebo: 290,1 (29,1) *Global p<0,001
Valoración global pacientes actividad enfermedad EVA (0: muy bien, 100:muy mal, en respuesta a la pregunta	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 26,4 (2,0) vs placebo p≤0,05 200mg: 20,6 (2,0) 100mg: 18,8 (2,0) Celecoxib 200mg: 28,6 (2,0) Placebo 20,2 (2,0) *Global p<0,001

¿Cómo está el paciente hoy?)	
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
Intensidad dolor artrósico diario en articulación índice EVA (0-100mm)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 25,7 (1,8) vs. placebo $p \leq 0,01$ 200mg: 21,6 (1,8) vs placebo $p \leq 0,05$ 100mg: 16,7 (1,8) Celecoxib 200mg: 29,3 (1,9) Placebo: 16,5 (1,9) *Global $p < 0,001$
Dolor al caminar en una superficie plana en la Subescala WOMAC OA Index Escala (0 - 100)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 23,5 (1,9) 200mg: 16,7 (1,9) 100mg: 16,4 (1,9) Celecoxib 200mg: 25,9 (1,9) Placebo: 18,9 (1,9) *Global $p < 0,001$
Rigidez articulación en la Subescala WOMAC OA Index Escala (0 - 200)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 47,8 (3,8) vs placebo $p \leq 0,05$ 200mg: 34,0 (3,8) 100mg: 32,8 (3,8) Celecoxib 200mg: 53,5 (3,9) Placebo: 36,8 (3,8) *Global $p < 0,001$
Puntuación global WOMAC OA Index Escala (0 - 2400)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 530,5 (41,1) 200mg: 389,8 (41,2) 100mg: 387,4 (41,1) Celecoxib 200mg: 614,5 (41,5) Placebo: 425,2 (41,2) *Global $p < 0,001$
Valoración global médico de la actividad de la enfermedad EVA (0: muy bien, 100: muy mal, en respuesta a la pregunta ¿Cómo está el paciente hoy?)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 25,6 (1,9) vs placebo $p \leq 0,01$ 200mg: 17,9 (1,9) 100mg: 18,8 (1,9) Celecoxib 200mg: 25,8 (1,9) Placebo: 18,2 (1,9) *Global $p < 0,001$

Intensidad del dolor artrósico en articulación índice	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 30,8 (2,1) vs placebo $p \leq 0,05$ 200mg: 23,2 (2,1) 100mg: 21,7 (2,1) Celecoxib 200mg: 33,4 (2,1) Placebo 23,8 (2,1) *Global $p < 0,001$
Intensidad del dolor artrósico en articulaciones no índice EVA (0 a 100)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 23,1 (2,0) vs placebo $p \leq 0,01$ 200mg: 16,9 (2,0) 100mg: 16,6 (2,0) Celecoxib 200mg: 27,2 (2,1) Placebo 15,6 (2,0) *Global $p < 0,001$
Calidad de vida mediante Short-Form-36 (SF-36) Health Survey- componente físico Escala: 0 a 100	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: 3,5 (0,6) 200mg: 3,1 (0,6) 100mg: 2,8 (0,6) Celecoxib 200mg: 5,2 (0,6) Placebo: 3,0 (0,6) *Global $p = 0,020$
Calidad de vida mediante SF-36 Health Survey- componente mental Escala: 0 a 100	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300mg: -0,9 (0,6) 200mg: -0,3 (0,6) 100mg: -0,3 (0,6) Celecoxib 200mg: -0,1 (0,6) Placebo: -0,3 (0,6) *Global $p = 0,875$
Calidad global del sueño Chronic Pain Sleep Inventory (100mm EVA)	Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 300 mg: -15,6 (2,0) vs placebo $p \leq 0,05$ 200mg: -10,9 (2,0) 100mg: -11,7 (2,0) Celecoxib 200mg: -16,4 (2,1) Placebo: -8,6 (2,1) *Global: $p = 0,027$
Variables de seguridad	
% de pacientes que abandonan a causa de un efecto adverso	Tramadol ER: 100mg: 12,4% 200mg: 23,1% 300mg: 30,7% Celecoxib 200mg: 9,9% Placebo: 7,5%
% de pacientes con al menos un efecto adverso	Tramadol ER: 100mg: 63,2% 200mg: 74,9% 300mg: 72,4% Celecoxib 200mg: 60,4% Placebo: 60,0%

	Global p=0,002 (tramadol vs placebo)
% pacientes con al menos un efecto adverso severo	Tramadol ER: 100mg: 8,5% 200mg: 16,6% 300mg: 16,6% Placebo: 7,0% Global: no consta
% pacientes con efectos adversos relacionados con el tratamiento	Tramadol ER: 100mg: 37,3% 200mg: 50,3% 300mg: 55,3% Placebo: 19,0% Global p<0,001 (tramadol vs placebo)
Resultados clínicos tests laboratorio, signos vitales, examen físico, EGC	No se observaron cambios en relación a los tests de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o electrocardiogramas (EGC) (no se muestran resultados numéricos)
Adicción y dependencia física 49-item Short Form Addiction Research Center Inventory (ARCI) y 16-item Physical Dependence Questionnaire (PDQ)	ARCI: las respuestas no sugerían dependencia física al tramadol ER en ningún grupo. Una semana después de interrumpir bruscamente el tratamiento del estudio había diferencias en la presentación de los ítems recogidos por el PDQ ES entre los grupos. 5%-10% más de pacientes en el grupo tramadol ER 200mg y 300mg reportaron síntomas vs placebo. El grupo de tramadol ER 100mg era similar a placebo.

Tabla 7

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Fishman,2007 ⁶⁸ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, paralelo, Multicéntrico (n=74 centros, EUA)
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	552 pacientes; edad media: 61 años (rango:40-75 años) Mujeres: 62%
Intervención	Tramadol con tramid OAD (formulación con componentes de liberación prolongada [extended-release] e inmediata) 100mg (n=103p), 200mg (n=107p) ó 300mg (n=105p) una vez al día
Comparación	Placebo (n=224)
Población	Pacientes con dolor crónico de moderado a severo asociado a artrosis de rodilla diagnosticada según clasificación clínica de la ACR. En el nivel basal, los pacientes debían presentar una puntuación en la subescala de dolor WOMAC OA index >150mm. Se permitió analgésicos de acción corta para dolor no OA hasta tres días antes de visitas estudio. No se permitió medicación de rescate
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Dolor medido por subescala Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA Index	<p>Mediana de la puntuación global de los pacientes en alivio del dolor, y diferencia en porcentaje desde el basal hasta el final del estudio</p> <p>-Mejora (promedio en %) (DE) (desde basal a semana 12): Tramadol con tramid OAD: 300mg: 46,0 (±39,9) vs. Placebo p=0,0162 200mg 42,8 (±46,4) vs placebo p=0,0504 100mg 41,6 (±50,2) vs placebo p=0,0933 Placebo 32,2 (±48,2)</p> <p>- % respondedores (consiguen una mejora ≥30%): Tramadol con tramid OAD: 300mg: 65% vs placebo p=0,0104 200mg: 65% vs placebo p=0,0095 100mg: 58% vs placebo p=0,2236 Placebo: 50%</p> <p>-Tiempo hasta conseguir una mejora >30%: Tramadol con tramid OAD: 300mg: 33 días (1 mes); a las 12 semanas: 91% 200mg: 50 días; a las 12 semanas: 83% 100mg: 50 días; a las 12 semanas: 84% Placebo: 94 días (p=0,0210, tratamiento activo vs. placebo)</p>
Función medida por subescala Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA Index	<p>Mediana de la puntuación global de los pacientes en función, y diferencia en porcentaje desde el basal hasta el final del estudio en la subescala de la función WOMAC OA index.</p> <p>-Mejora %: Tramadol con tramid OAD: 300mg: 46% vs placebo p=0,0211 200mg: 45% vs placebo p=0,0450 100mg: 48% vs placebo p=0,0268 Placebo: 27%</p>
DIF Valoración global del paciente	<p>% pacientes que valoraron el tratamiento como efectivo o muy efectivo Tramadol con tramid OAD: 300mg: 78% 200mg: 71% 100mg: 66%</p>

alivio del dolor	(sin resultados para placebo, ni prueba de contraste de hipótesis)
Escala Likert (inefectiva, efectiva o muy efectiva)	DIF los resultados de las puntuaciones globales según los pacientes en el alivio del dolor (en base a las puntuaciones medianas obtenidas en la fase de mantenimiento o en fase de abandono) fueron ES entre los pacientes que recibieron la dosis de tramadol con tramid OAD 300mg y 200mg en comparación con placebo ($p < 0,0001$ y $p = 0,0017$, respectivamente)
Variables de eficacia secundarias	
DIF Valoración global del médico alivio del dolor	Los médicos consideraron que el alivio del dolor fue efectivo o muy efectivo en el 66%, 72% y 81% de los pacientes tratados con 100mg, 200mg y 300mg, respectivamente (200mg; $p = 0,0009$; 300mg: $p < 0,0001$).
Escala Likert (inefectiva, efectiva o muy efectiva)	
Variables de seguridad	
% de pacientes que abandonan a causa de un efecto adverso	Tramadol con tramid OAD: 100mg: 12,3% 200mg: 18,0% 300mg: 32,4% Placebo: 7,5% Sin prueba de contraste de hipótesis
% de pacientes con al menos un efecto adverso	Tramadol con tramid OAD: 100mg: 58,5% 200mg: 66,7% 300mg: 75% Placebo: 51,1% Sin prueba de contraste de hipótesis
% pacientes con al menos un efecto adverso severo	Se observaron efectos adversos severos en 4 pacientes: 2 en el grupo placebo (dolor abdominal e infarto de miocardio; este último murió) y 2 en grupos tratamiento (obstrucción intestinal, con tramadol 100mg, no relacionado con el tratamiento y, gastritis, con tramadol 300mg, sí relacionado con el tratamiento).

Tabla 8

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Gana,2006 ⁶⁹ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA, doble ciego, placebo, paralelo, dosis fijas Multicéntrico, realizado en EUA
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	1.020 pacientes; Edad (media: 56,4-59,1 [rango: 18-74 años]); Mujeres 62,4%
Intervención	Tramadol liberación prolongada (extended-release, ER): 100mg (n=203p), 200mg (n=203p), 300mg (n=204p) ó 400mg (n=205p), una vez al día
Comparación	Placebo (n=205p)
Población	-Adultos con artrosis de rodilla o cadera confirmada por Rx (ACR funcional clase I-III); -Analgésia previa con paracetamol, AINE, inhibidores COX-2, o un opiode durante al menos 75 días de los 90 días previos al estudio en la articulación (cadera o rodilla) más dolorosa (articulación índice). Después de la fase de lavado de los analgésicos previos durante 2-7 días, se requirió un nivel de dolor basal ≥ 40 mm. Sólo se permitió tomar hasta 2.000mg/día de paracetamol durante no más de 3 días consecutivos por motivos que no fueran la artrosis o el dolor crónico. El uso de paracetamol estaba prohibido durante el periodo de lavado y en las 48 horas previas a cada visita del estudio, después de la visita de cribado.
Variables de eficacia primarias	
Dolor medido por subescala Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) OA Index Escala: 0: no dolor; 500: dolor extremo	Diferencia media de mínimos cuadrados, desde el basal hasta la semana 12 (Error estándar de la media; EEM) Tramadol ER: 400mg: 107,8 (8,7)** 300mg: 103,9 (8,7)* 200mg: 111,5 (8,7)** 100mg: 107,2 (8,6)** Placebo: 74,2 (8,5) $p=0,009$ Global * $p \leq 0,01$ ES vs. placebo ** $p \leq 0,05$ ES vs. placebo Los grupos de tramadol ER 200mg, 300mg y 400mg al día experimentaron una mejora (ES respecto a placebo) en el alivio del dolor a partir de la semana 1; mientras que el grupo de tramadol ER 100mg al día comenzó a experimentar la mejora a partir de la semana 6.
Función medida en la subescala WOMAC OA Index Escala: 0: no alteración en función; 1700: alteración extrema en función	Diferencia media de mínimos cuadrados, desde el basal hasta la semana 12 (EEM) Tramadol ER: 400mg: 329,8 (28,8)** 300mg: 336,1 (28,8)* 200mg: 350,2 (29,0)* 100mg: 331,7 (28,5)** Placebo: 234,3 (28,1) $p=0,021$ Global * $p \leq 0,01$ ES vs. placebo ** $p \leq 0,05$ ES vs. placebo
Valoración global pacientes actividad enfermedad	Diferencia media de mínimos cuadrados, desde el basal hasta la semana 12 (EEM) Tramadol ER: 400mg: 20,8 (2,0) 300mg: 23,5 (2,0)* 200mg: 21,8 (2,0)** 100mg: 21,3 (1,9)

EVA (0: muy bien, 100:muy mal, en respuesta a la pregunta ¿Cómo está el paciente hoy?)	<p>Placebo: 16,2 (1,9) $p=0,079$ Global * $p\leq 0,01$ ES vs. placebo **$p\leq 0,05$ ES vs. placebo</p>
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
<p>Dolor al caminar en una superficie plana en la Subescala WOMAC OA Index</p> <p>Escala (0 - 100)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12:</p> <p>Tramadol ER: 400mg 19,7 (1,9)** 300mg: 19,4 (1,9)** 200mg: 20,5 (1,9)* 100mg: 18,0 (1,9) Placebo: 13,6 (1,8) $p=0,051$ Global * $p\leq 0,01$ ES vs. placebo **$p\leq 0,05$ ES vs. placebo</p> <p>El grupo de tramadol ER 300mg empezó a experimentar mejora a partir de la semana 1, el grupo de tramadol ER 200 y 400 a partir de la semana 2, respecto placebo</p>
<p>Rigidez articulación en la subescala WOMAC OA index</p> <p>Escala (0 a 200)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12:</p> <p>Tramadol ER: 400mg: 45,0 (3,8)** 300mg: 48,0 (3,8)** 200mg: 46,8 (3,8)* 100 mg: 43,0 (3,8)** Placebo: 32,2 (3,7) $p=0,016$ Global * $p\leq 0,01$ ES vs. placebo **$p\leq 0,05$ ES vs. placebo</p> <p>Los grupos de tramadol ER 200mg, 300mg y 400mg experimentaron una mejora en el alivio del dolor a partir de la semana 1, mientras que el grupo de tramadol ER 100 mg empezó a experimentar una mejora en la semana 9.</p>
<p>Puntuación global WOMAC OA índice</p> <p>Escala (0-2400)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12:</p> <p>Tramadol ER: 400mg: 479,2 (40,3)** 300mg: 486,4 (40,3)* 200mg: (510,0 (40,5)* 100mg: 481,5 (39,8)* Placebo: 340,5 (39,3) $p=0,014$ Global * $p\leq 0,01$ ES vs. placebo **$p\leq 0,05$ ES vs. placebo</p>
<p>Valoración global médico actividad enfermedad</p> <p>EVA (0: muy bien, 100:muy mal, en respuesta a la pregunta ¿Cómo está el paciente hoy?)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12:</p> <p>Tramadol ER: 400mg: 22,9 (1,9)** 300mg: 23,8 (1,9)* 200mg: 22,4 (1,9)** 100mg: 22,9 (1,9)** Placebo: 17,2 (1,9) $p=0,072$ * $p\leq 0,01$ ES vs. placebo **$p\leq 0,05$ ES vs. placebo</p>
<p>Intensidad del dolor por</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12:</p>

<p>OA, articulación índice</p> <p>EVA (0 a 100)</p>	<p>Tramadol ER: 400mg: 28,0 (2,1)* 300mg: 30,2 (2,1)* 200mg: 29,9 (2,1)* 100mg: 27,8 (2,1)* Placebo: 20,2 (2,0) p=0,002 Global * p≤0,01 ES vs. placebo</p>
<p>Intensidad del dolor por OA, articulacione s no índice</p> <p>EVA (0 a 100)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 400mg: 21,3 (2,1)** 300mg: 23,5 (2,0)* 200mg: 23,3 (2,1)* 100mg: 19,3 (2,0) Placebo: 14,5 (2,0) p=0,006 Global * p≤0,01 ES vs. placebo **p≤0,05 ES vs. placebo</p>
<p>Calidad de vida mediante Short-Form- 36 (SF-36) Health Survey- componente físico</p> <p>Escala (0 a 100)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 400mg: 3,2 (0,6) 300mg: 3,6 (0,6) 200mg: 3,9 (0,6) 100mg: 3,6 (0,6) Placebo: 2,4 (0,6) p=0,403 Global</p>
<p>Calidad de vida mediante Short-Form- 36 (SF-36) Health Survey- componente mental</p> <p>Escala (0 a 100)</p>	<p>Diferencia media de mínimos cuadrados (EEM), desde el basal hasta la semana 12: Tramadol ER: 400mg: -0,5 (0,6) 300mg: -0,7 (0,6) 200mg: 0,6 (0,6) 100mg: 1,1 (0,6) Placebo: 0,3 (0,6) p=0,100 Global</p>
<p>Calidad global del sueño</p> <p>EVA (0: muy mal ; 100:excelente) a la pregunta ¿Durante la pasada semana, cómo puntuarías la calidad global del sueño?</p>	<p>Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12. Todos los grupos de tramadol ER (100mg, 200mg, 300mg y 400mg) presentaron una mejor valoración de la calidad global del sueño, respecto placebo. Sin diferencias en los cuatro grupos de tramadol ER</p> <p>No se presentan datos numéricos para las variables relacionadas con el sueño, porque en el artículo se presentan los resultados en una figura.</p>
<p>Despertar debido al dolor matinal y nocturno</p>	<p>Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12. <u>Nocturno</u>: Todos los grupos de tramadol ER (100mg, 200mg, 300mg y 400mg) presentaron una mejora ES respecto a placebo. <u>Matinal</u>: Los grupos que recibieron tramadol ER de 100mg, 200mg y 300mg presentaron una mejora ES respecto placebo. El grupo de 400 no experimentó diferencias respecto al placebo</p>

EVA (0: nunca; 100: siempre) a la pregunta ¿Con que frecuencia te despiertas a causa del dolor durante la noche/por la mañana?	
Problemas para dormir a causa del dolor EVA (0: nunca; 100: siempre) a la pregunta "Problemas para dormir"	Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12 Todos los grupos de tramadol ER (100mg, 200mg, 300mg y 400mg) presentaron una mejora ES respecto a placebo.
Necesidad de medicación para dormir EVA (0:nunca; 100: siempre) a la pregunta: Necesidad de medicación para dormir	Cambio desde el nivel basal hasta la semana 12 El único grupo que presentó diferencias ES respecto al placebo, fue el de tramadol ER 100mg.
% pacientes con uso de medicación de rescate no autorizada	Tramadol ER: 400mg: 2,5%* 300mg: 1,5%* 200mg: 3,0% 100 mg: 3,0% Placebo: 6,8% *p≤0,05 ES vs. Placebo
Variables de seguridad secundarias	
% de pacientes que abandonan a causa de un efecto adverso	Tramadol ER: 100mg: 14,4% 200mg: 19,9% 300mg: 26,9% 400mg: 29,7% Placebo: 10,2% Sin prueba de contraste de hipótesis ≥5% de abandonos precoces debido a estreñimiento, náuseas, mareos y somnolencia (en cada uno) en al menos uno de los grupos de tratamiento. Las tasas de discontinuación debido a estreñimiento, náuseas y somnolencia fueron ES diferentes entre los grupos de tratamiento (p≤0,004) y incrementaron con el incremento de la dosis de tramadol ER.
% de pacientes con al menos un efecto adverso	Tramadol ER: 400mg: 84,2% 300mg: 76,1% 200mg: 73,1% 100mg: 71,3% Placebo: 55,6% Sin prueba de contraste de hipótesis Los efectos adversos más comunmente informados por el grupo tramadol ER fueron: estreñimiento, mareos, náuseas, somnolencia, cefalea, enrojecimiento, prurito e insomnio
% de pacientes con al	Tramadol ER: 400mg: 3,0% 300mg: 1,5%

menos un efecto adverso severo	<p>200mg: 2,0%</p> <p>100mg: 1,5%</p> <p>Placebo: 1,0%</p> <p>Sin prueba de contraste de hipótesis</p> <p>Uno de los efectos adversos severos observados en un paciente del grupo de tramadol ER 400mg (síndrome de abstinencia) se consideró como relacionado con el tratamiento.</p>
Resultados clínicos tests laboratorio, signos vitales, examen físico, ECG	<p>No se observaron cambios en relación a los tests de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos o electrocardiogramas [ECG] (no se muestran resultados numéricos).</p>
Síntomas de dependencia física mediante cuestionario de 16-item Physical Dependence Questionnaire (PDQ)	<p>La frecuencia de los síntomas físicos fueron ES entre los grupos de tratamiento una semana después del cese del tratamiento ($p \leq 0,036$) pero no a nivel basal o en el momento del cese del tratamiento. No hay datos numéricos.</p>

Tabla 9

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Gilron,2005 ⁷⁰ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA unicéntrico, doble ciego, cruzado de cuatro periodos
Seguimiento	5 semanas para cada periodo de tratamiento con un periodo de lavado de 3 días.
Tamaño muestral	57 pacientes
Pérdidas	28% (n=16)
Intervención	Morfina de liberación retardada Gabapentina Morfina de liberación retardada + gabapentina
Comparación	Control con placebo activo (lorazepam)
Población	Pacientes entre 18 y 89 años con neuropatía diabética o neuralgia post-herpética con dolor diario moderado desde cómo mínimo 3 meses.
Variable de eficacia primaria	
Media de la intensidad diaria del dolor en una escala de 0 a 10	Intensidad media del dolor basal y media de la intensidad diaria del dolor de los 7 días en que los pacientes toman la máxima dosis tolerada (media \pm DE) : Basal: 5,72 \pm 0,23 Placebo: 4,49 \pm 0,34 Gabapentina: 4,15 \pm 0,33 Morfina: 3,70 \pm 0,34 Gabapentina + morfina: 3,06 \pm 0,33 (p=0,04 versus morfina; p<0,001 versus gabapentina; p<0,001 versus placebo) Sin diferencias estadísticamente significativas respecto el nivel basal de dolor en ninguno de los grupos.
Variables de eficacia secundarias	
Cuestionario Short-Form McGill Pain Questionnaire	Puntaciones totales del <i>Short-Form McGill Pain Questionnaire</i> (media \pm DE) : Placebo: 14,4 \pm 1,3 Gabapentina: 10,7 \pm 1,3 Morfina: 10,7 \pm 1,3 Gabapentina + morfina: 7,5 \pm 1,3 (p<0,05 versus morfina; p<0,05 versus gabapentina; p<0,05 versus placebo)
36-ítem Short Form of Health Survey (SF-36)	Puntaciones SF-36 (media \pm DE): <u>Subescala de vitalidad</u> Morfina: 51,5 \pm 3,2 Gabapentina + morfina: 58,1 \pm 3,2 (p<0,05 versus morfina) <u>Subescala de funcionalidad social</u> Morfina: 75,9 \pm 3,7 Gabapentina + morfina: 84,2 \pm 3,8 (p<0,05 versus morfina) Superioridad a placebo (p<0,05) de gabapentina + morfina y de gabapentina sola en todas las subescalas excepto estado general de salud. No se observó superioridad estadísticamente significativa en el resto de subescalas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las subescalas del cuestionario SF-36 del tratamiento combinado respecto a gabapentina.
Variables de seguridad	
Incidencia de efectos adversos	Efectos adversos con diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en el periodo de tratamiento a dosis máxima toleradas: <u>Estreñimiento</u> : Gabapentina: 2,1%; Morfina: 38,6%; Gabapentina + morfina: 20,9% (p=0,006 versus gabapentina) <u>Sequedad de boca</u> : Gabapentina: 6,3%; Morfina: 4,6%; Gabapentina + morfina: 20,9% (p=0,03 versus morfina)

Tabla 10

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Hale, 1999 ⁷¹ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, con control activo, estudio con dos periodos de cruzamiento
Seguimiento	
Tamaño muestral	57 pacientes adultos ambulatorios (23 hombres; edad media de 55 años; DE=2 años)
Intervención	Oxicodona (10mg) de liberación controlada administrada cada 12h (n=25 al principio)
Comparación	Oxicodona (5mg) de liberación inmediata administrada 4 veces al día (n=22 al principio)
Población	Pacients con dolor lumbar persistente estable de intensidad de moderada a grave a pesar del tratamiento analgésico.
Variables de eficacia primarias	
dolor	En la fase de doble ciego, la intensidad del dolor (media) se mantuvo a 1,2 (0,1 DE) con la de liberación controlada y a 1,1 (0,1 DE) con la de liberación inmediata.
Variables de seguridad	
Efectos adversos	Los más comunes fueron estreñimiento, náuseas, prurito, somnolencia y mareos. El 93% de los pacientes informaron efectos adversos siendo más del 90% considerados como leves o moderados en cuanto a su gravedad. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambas formulaciones de oxicodona. El % de efectos adversos fue declinando en cada una de las tres fases del estudio desde el 89% al 77% del primer periodo hasta el 62% del segundo periodo.

Tabla 11

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Hale,2007 ⁷² ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA, multicéntrico, abierto, grupos paralelos, estudio de no inferioridad
Seguimiento	14 días de titulación + 28 días de mantenimiento
Tamaño muestral	140 pacientes randomizados
Intervención	OROS hydromorphone, 1 vez al día. La dosis inicial fue de 8 mg; la dosis podría incrementarse cada dos días (primero hasta 16 mg y luego hasta 24, 32, 48 y 64 mg) hasta conseguir el mejor equilibrio entre alivio del dolor y efectos adversos.
Comparación	Oxicodona ER, dos veces al día. La dosis inicial fue 10 mg, y podía incrementarse cada dos días (primero hasta 10/20 mg y luego hasta 20/20, 20/30, 30/40, 40/50, 60/60 y 80/80 mg)
Población	Adultos (>=18 años) que cumplen los criterios de la ACR para la artrosis de rodilla o cadera durante 3 ó más meses antes del estudio, con una puntuación diaria media en la intensidad del dolor de la articulación afectada de moderada a severa, a pesar del uso crónico de dosis estables (como mínimo 30 días sin cambios) de AINE u otras terapias no esteroides ni opioides.
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Puntuación media del alivio del dolor en el endpoint	Media (Desviación estándar) de las dos últimas puntuaciones en el alivio del dolor durante la fase de mantenimiento. Escala likert de cinco puntos: 0: sin alivio, 1: ligero alivio, 2: alivio moderado, 3: buen alivio, 4: alivio completo) Hidromorfona 2,3 (0,95) vs. Oxicodona 2,3 (1,00) IC95%, unilateral: - 0,30 a ∞
Tiempo desde el inicio hasta el tercer día de alivio completo o moderado del dolor	Tiempo medio (Desviación estándar) hasta el tercer día de alivio completo a moderado, en días Hidromorfona 6,2 (4,00) vs. Oxicodona 5,5 (2,57) IC95%, unilateral: - 0,31 a ∞
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
Reducción en la intensidad del dolor	Cambios medios (desviación estándar) en la puntuación de la intensidad del dolor (desde el basal hasta el endpoint). Escala Likert de 4 puntos Hidromorfona -0,6 (0,80) vs. Oxicodona -0,4 (1,15) IC95%, unilateral: - 0,53 a ∞
Valoración global del paciente y del investigador	Cambio desde el basal, hasta el final del estudio, en la puntuación de la efectividad global del tratamiento. – Escala Likert de cinco puntos (1: malo, 2: aceptable, 3: bueno, 4: muy bueno, 5: excelente) Paciente Hidromorfona 1,2 (1,01) vs. Oxicodona 1,0 (1,33). La magnitud del cambio no fue presentó diferencias significativas Investigador Hidromorfona 1,2 (1,01) vs. Oxicodona 1,1 (1,16). Sin diferencias significativas. Proporción de pacientes que consideran el tratamiento como bueno, muy bueno o excelente Hidromorfona 67,2% vs. Oxicodona 66,7% Efectividad del tratamiento, valorado como bueno, muy bueno o excelente por los investigadores: Hidromorfona 71,9% vs. Oxicodona 70,0%
Puntuación total WOMAC	WOMAC (las puntuaciones más altas indican mayor discapacidad)

	Cambio medio (desviación estándar) en el endpoint: Las diferencias entre los dos grupos no fueron ES Hidromorfona -2,0 (1,90) vs. Oxicodona -1,8 (2,14)
Puntuación en las subescalas WOMAC	Cambio medio (desviación estándar). Las diferencias entre los dos grupos no fueron ES Dolor Hidromorfona -2,1 (1,96) vs. Oxicodona -2,0 (2,03) Rigidez Hidromorfona -2,2 (2,37) vs. Oxicodona -2,2 (2,72) Función física Hidromorfona -1,9 (1,99) vs. Oxicodona -1,7 (2,21)
Interrupciones del sueño	Media (desviación estándar) para las interrupciones del sueño, usando el MOS sleep problems Index 1 (las puntuaciones más altas indican más problemas para dormir) Hidromorfona 25,7 (17,82) vs. Oxicodona 35,2 (22,56) $p < 0,012$ Cambio medio (desviación estándar) desde el basal Hidromorfona: -13,3 vs. Oxicodona -5,2 (22,09) $p < 0,045$
Variables de seguridad	
Pacientes con algún efecto adverso relacionado con el tratamiento	Porcentaje de pacientes con algún efecto adverso relacionado con el tratamiento Hidromorfona 78,9% vs. Oxicodona 79,1% $P = \text{No Significativas}$
Frecuencia de EA	Los EA más frecuentes fueron náuseas, estreñimiento, somnolencia, vómitos, mareos y cefalea (sin diferencias en los dos grupos)
Severidad de los EA	La mayoría de EA eran de severidad leve-moderada
Efectos adversos importantes	Ocurrieron en 4 pacientes: 3 en el grupo hidromorfona y 1 en el oxicodona, Sólo uno de estos cuatro pacientes, se relacionó con el tratamiento y fue un caso de diarrea importante en un paciente con hidromorfona.
Proporción de pacientes que abandonan a causa de efectos adversos y efectos adversos importantes	Hidromorfona 35,2% vs. Oxicodona 32,8%

Tabla 12

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Hale,2010 ⁷³ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA multicéntrico (n=66 centros de Estados Unidos), doble ciego, con una fase abierta de conversión/titulación de 2-4 semanas.
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	268 pacientes fueron randomizados
Intervención	Hidromorfona de liberación prolongada una vez al día (n=134)
Comparación	Placebo (n=134)
Población	Pacientes (hombres y mujeres) entre los 18-75 años de edad con dolor crónico de moderado a severo debido a lumbalgia crónica. La edad media (\pm DE) de los pacientes fue 48,6 (\pm 10,6) años; aproximadamente 6% tenían \geq 65 años; 49,6% eran hombres.
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Cambio medio en la intensidad del dolor mediante una escala numérica de 11 puntos entre la visita basal y la 12 semana o visita final recogido en el diario del paciente	<p>El cambio en el diario semanal del paciente según una escala numérica de 11 puntos desde la visita basal hasta la semana 12 o visita final fue estadísticamente significativa para la hidromorfona de liberación prolongada una vez al día en comparación con el placebo ($p < 0,001$).</p> <p>La mediana de cambio desde la visita basal a la final fue 0,2 puntos en la escala numérica para el grupo hidromorfona y de 1,6 unidades en el grupo placebo, indicando que la hidromorfona proporcionaba un mejor control que el placebo</p>
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
Cambio semanal en la intensidad del dolor según paciente mediante escala numérica	La diferencia entre los dos grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en cada visita a la consulta a favor de la hidromorfona excepto en la semana 3.
Tiempo al fracaso del tratamiento	Más temprano y más frecuente entre los pacientes en el grupo placebo comparado con el grupo hidromorfona.
Valoración global del paciente	<p>La valoración global del pacientes a la semana 12 o visita final mejoró significativamente en el grupo de hidromorfona ($p < 0,001$).</p> <p>Una mayor proporción de pacientes tratados con hidromorfona puntuaron su tratamiento como bueno, muy bueno o excelente comparado con el grupo placebo a la semana 12 o visita final (80,5 vs 62,4%).</p>
Uso de medicación de rescate	El porcentaje global de los pacientes que requirieron mediación de rescate al menos una vez durante el curso de la fase doble ciego fue similar entre el grupo de hidromorfona (96,2%) y placebo (97,0%).
Puntuaciones totales en el cuestionario de discapacidad de Roland Morris	Las puntuaciones de la escala Roland Morris fueron superiores en los pacientes tratados con hidromorfona vs placebo indicando que el estatus funcional autoinformado por los pacientes del grupo placebo era significativamente peor comparado con el del grupo de la hidromorfona ($p < 0,005$).

Variables de seguridad	
Discontinuación	<p>La proporción de pacientes quienes discontinuaron desde la fase de doble ciego fue significativamente más alta en el grupo placebo que en el grupo de la hidromorfona (66,9% vs 50,4%; $p < 0,01$).</p> <p>En ambos grupos, la causa más común para la discontinuación fue la falta de eficacia analgésica (hidromorfona 11,9%; placebo 29,9%), la falta de cumplimiento con el tratamiento (hidromorfona 8,2%; placebo 8,2%) y el uso inaceptable de medicación de rescate (hidromorfona 6,0%; placebo 9,0%).</p> <p>No hubo una aparente relación entre la ocurrencia de efectos adversos y la discontinuación y la dosis de hidromorfona.</p>
Efectos adversos	<p>Los efectos adversos más comúnmente reportados en la fase de doble ciego del ECA para la hidromorfona fueron principalmente los gastrointestinales como náuseas, constipación o vómitos y los del sistema nervioso central (artralgia, síndrome de abstinencia y cefalea).</p> <p>La mayoría de los efectos adversos fueron de severidad leve o moderada siendo el estreñimiento el más común en ambos grupos. Y se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento.</p> <p>En la fase de doble ciego, 54,5% de los pacientes del grupo placebo y 47,8% del grupo hidromorfona experimentaron algún efecto adverso</p>

Tabla 13

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Hanna,2008 ⁷⁴ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA multicéntrico, doble ciego, paralelo
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	338 pacientes aleatorizados / 328 pacientes analizados Edad media: 60,1 años
Pérdidas	26% (n=41 grupo placebo; n=48 grupo oxicodona)
Intervención	Gabapentina/ Oxicodona de liberación retardada (n=169/163 analizados)
Comparación	Gabapentina/Placebo (n=169/ 165 analizados)
Población	Diagnóstico de neuropatía diabética dolorosa desde como mínimo 3 meses y confirmado con el <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> . $\geq 2,5$ en la visita de cribado. En Tratamiento con gabapentina a dosis máximas toleradas durante un mes como mínimo y con dolor ≥ 5 de acuerdo con el <i>Short-Form Brief Pain Inventory</i> o <i>Box Scale (BS-11)</i> de 0 a 11.
Variable de eficacia primaria	
Diferencia en la intensidad del dolor según BS-11	Diferencia a lo largo de todo el tratamiento: gabapentina/oxicodona versus gabapentina/placebo IC 95%: 0,15 a 0,95; p=0,007 Reducción media en la escala BS-11 gabapentina/oxicodona 2,1 puntos versus gabapentina/placebo 1,5 puntos.
Variabes de eficacia secundarias	
Uso de medicación de rescate	Diferencia en el número de dosis de paracetamol como medicación de rescate: gabapentina/oxicodona versus gabapentina/placebo IC 95%: -0,91 a -0,05; p=0,029
Alteraciones del sueño	Diferencias en número de noches con alteraciones del sueño: Menos noches con alteraciones del sueño en el grupo gabapentina/oxicodona versus gabapentina/placebo p<0,05 Sin diferencias en la calidad global del sueño p=0,209
Variabes de seguridad	
% de abandonos por efectos adversos	Gabapentina/oxicodona 27/42 (64%) abandonos por efectos adversos. Gabapentina/placebo 9/37 (24%) abandonos por efectos adversos.
% aparición de efectos adversos	Incidencia de efectos adversos: Gabapentina/oxicodona 88% Gabapentina/placebo 71% Proporción de pacientes con al menos un efecto adverso: Gabapentina/oxicodona 74% Gabapentina/placebo 39%

Tabla 14

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Khoromi,2007 ⁷⁶ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA, unicéntrico, cruzado de 4 periodos
Seguimiento	5 semanas en cada periodo. 4 días de periodo de lavado entre cada tratamiento
Tamaño muestral	61 pacientes. Edad media: 53 años
Pérdidas	54% (n=33)
Intervención	Morfina de liberación retardada (15-90mg) + nortriptilina (25-100mg) Morfina de liberación retardada (15-90mg) Nortriptilina (25-100mg)
Comparación	Control con placebo activo: benzotropina (0,25-1mg)
Población	Pacientes entre 18 y 65 años, diagnosticados de radiculopatía lumbar con dolor en pierna/s o nalga/s durante mínimo 3 meses y como mínimo 5 días a la semana. Dolor medio 4/10 en una escala de 0 a 10 durante el último mes. Se permitía la toma de medicación de rescate (paracetamol o antiinflamatorios).
Variable de eficacia primaria	
Dolor medio en la pierna durante las dos semanas de tratamiento de mantenimiento	No diferencias estadísticamente significativas de ningún grupo versus placebo. % medio de reducción del dolor respecto a placebo: Morfina: 7% (IC 95%: -8% a 22%) Nortriptilina : 14% (IC 95%: -2% a 30%) Morfina + nortriptilina : 7% (IC 95%: - 4% a 18%).
Variabes de eficacia secundarias	
Alivio global del dolor reportado por el paciente (combinando pierna y espalda) medido con una escala categórica: peor, sin alivio, leve, moderado, mucho y completo.	% pacientes que reportan un alivio del dolor moderado o superior: Morfina: 42% p=0,46 versus placebo Nortriptilina: 40% p=1 versus placebo Morfina + nortriptilina: 67% p<0,0001 versus placebo Morfina + nortriptilina versus morfina p=0, 061 Morfina + nortriptilina versus nortriptilina p=0,093 Morfina versus nortriptilina p=0,27
36-ítem Short Form of Health Survey (SF-36)	Subescala aspecto emocional: morfina + nortriptilina versus placebo p=0,03; Sin diferencias significativas en el resto.
Variabes de seguridad	
Abandonos por efectos adversos	Morfina: 4/41 Nortriptilina: 2/34 Morfina + nortriptilina: 4/34 Placebo 1/39
% de efectos adversos	Proporción de pacientes con al menos una reacción adversa Morfina: 93% (NNH: 10) Nortriptilina: 68% (NNH: 30) Morfina + nortriptilina: 89% (NNH: 11) Placebo: 50%

Tabla 15

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Löwenstein,2009⁷⁷ CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA, doble ciego, doble simulación, paralelo, multicéntrico
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	278 pacientes randomizados
Intervención	Oxicodona PR/Naloxona PR
Comparación	Oxicodona PR
Población	Pacientes ≥18años con dolor moderado a severo no oncológico que necesita terapia opioide pauta (oxicodona PR equivalente de 60 – 80 mg/día), con estreñimiento (<3 movimientos intestinales espontáneos completos/semana) causado o agravado por la terapia opioide y que era probable que se beneficiaran de la terapia con opioides fuertes durante el estudio.
VARIABLES DE EFICACIA PRIMARIAS	
Estreñimiento	Bowel Function Index (puntuaciones altas indican peores síntomas) Cambio en la puntuación media del BFI a las 4 semanas, respecto el basal Oxicodona PR/Naloxona PR: -26.5 puntos (clínicamente relevante) Oxicodona PR: -10,8 (clínicamente no relevante) La mejora en la puntuación media del BFI se observó justo 1 semana después de la randomización y siguió después de las 4 semanas hasta el final de la fase de doble ciego (12 semanas), momento en el cual seguía existiendo una diferencia ES en la puntuación BFI a favor de la oxicodona/naloxona.
VARIABLES DE EFICACIA SECUNDARIAS	
Intensidad del dolor promedio, en las últimas 24 horas	Medida con el Pain Intensity Scale, escala numérica de 0 a 10 Diferencia observada entre los dos grupos: 0,10 p=0,406 IC95%: -0,14 a 0,34
Uso de analgesia adicional	Comparable en ambos grupos, en el basal y hasta el final de la fase de doble-cego. Media (desv.std) Entre los días 1 - 28 Oxicodona: 0,88 (0,72) dosis/día Oxicodona/Naloxona: 1,08 (0,71) dosis/ día Entre los días 57 – 84 Oxicodona: 0,83 (0,72) dosis/ día Oxicodona/Naloxona: 0,86 (0,71) dosis/ día
Severidad de los síntomas	Medida con el PAC-SYM que mide la severidad de 12 síntomas de estreñimiento durante los últimos 7 días usando una escala de 5 puntos (0: ausencia → 5: muy severo) Después de las 4 primeras semanas de la fase de doble ciego, se observó una marcada diferencia en las puntuaciones PAC-SYM a favor del tratamiento oxicodona/naloxona, que se consideró clínicamente relevante. Puntuación media (desv.est.) PAC-SYM frequency subscore Oxicodona PR/Naloxona PR Basal: 4,91 (2,26) Semana 1: 2,58 (2,46) Semana 4: 2,56 (2,32) Oxicodona PR Basal: 4,90 (2,05)

	<p>Semana 1:4,20 (2,17) Semana 4: 3,61 (2,20) Puntuación media (desv.st) PAC-SYM symptoms subscore Oxicodona PR/Naloxona PR Basal: 18,81 (9,43) Semana 1: 11,15 (7,87) Semana 4: 9,50 (7,83) Oxicodona PR Basal: 18,47 (8,33) Semana 1: 14,81 (8,21) Semana 4: 13,41 (9,02)</p>
Movimientos Intestinales espontáneos completos	<p>CSBMs (Complete Spontaneous Bowel Movements) Mediana (RIQ) Basal: 0 (en ambos grupos) Semana 4: Oxicodona PR/Naloxona PR: 3,0 (1 – 5) Oxicodona PR: 1,0 (0 – 2)</p>
Consistencia heces	<p>Medida con Bristol Stool Form scale En el basal el rango de consistencia de las heces era similar en ambos grupos. Al final del doble-ciego (12 semanas) los pacientes del grupo Oxicodona PR/ Naloxona PR presentaban unas heces de consistencia más blanda. No se muestran datos numéricos.</p>
Uso de laxantes	<p>Frecuencia de uso de laxantes Oxicodona PR/ Naloxona PR: 43,1% Oxicodona PR: 63,7% P=0,0009</p>
VARIABLES DE SEGURIDAD	
Incidencia de efectos adversos	<p>Oxicodona PR/ Naloxona PR 63,1% Oxicodona PR: 52,6%</p>
Indiciencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento	<p>Oxicodona PR/Naloxona PR: 37,7% Oxicodona PR: 29,6%</p>
Incidencia de trastornos gastrointestinales	<p>Global Oxicodona PR:16,3% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 23,8% Dolor abdominal Oxicodona PR: 1,5% Oxicodona PR/Naloxona PR: 7,7% Estreñimiento (si empeora) Oxicodona PR: 1,5% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 0,8% Diarrea Oxicodona PR: 3,0% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 4,6% Náusea Oxicodona PR: 6,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 10,0% Vómitos Oxicodona PR: 0,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 3,1%</p>
Incidencia de trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<p>Oxicodona PR: 11,9% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 16,2%</p>
Incidencia de infecciones	<p>Oxicodona PR: 17,0% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 11,5%</p>

<p>Incidencia de trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</p>	<p>Global Oxicodona PR: 7,4% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 14,6% Dolor de espalda Oxicodona PR: 3,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 3,8%</p>
<p>Incidencia de trastornos del sistema nervioso</p>	<p>Global Oxicodona PR: 9,6% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 14,6% Dolor de cabeza Oxicodona PR: 3,7% Oxicodona PR/ Naloxona PR: 5,4%</p>
<p>Incidencia de Efectos adversos importantes</p>	<p>Durante el periodo de observación de 12 meses Oxicodona PR: 4,4% Oxicodona PR/Naloxona: 7,7% Durante la fase doble ciego 16 individuos presentaron 21 efectos adversos importantes. De estos 16 individuos, 10 experimentaron 14 efectos adversos importantes que se consideraron que presentaban una causalidad positiva con la medicación de estudio. Oxicodona PR: 3 individuos (2,2%) experimentaron 3 efectos adversos importantes Oxicodona PR/ Naloxona PR: 7 individuos (5,4%) experimentaron 11 efectos adversos importantes.</p>
<p>SOWS</p>	<p>Subjective Opioid Withdrawal scores En general, las puntuaciones fueron estables, bajas, y comparables entre los dos grupos de tratamientos. Cuatro pacientes en el grupo Oxicodona PR presentaron efectos adversos que se consideraron estar relacionados con la retirada del opioide.</p>
<p>Bioquímica, signos vitales, electrocardiograma</p>	<p>Los cambios observados en los análisis de laboratorio, signos vitales y electrocardiogramas no se atribuyen al fármaco en estudio.</p>

Tabla 16

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Mullican,2001 ⁷⁹ ; Calidad 1++	
CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO (no diferencian variables principales ni secundarias)	
Diseño	ECA, doble ciego, paralelo, control activo, multicéntrico (N=58) Realizado en EUA
Seguimiento	4 semanas
Tamaño	462 pacientes
Intervención	Tramadol (37,5mg) / Paracetamol (325mg) n=309 >75 años 8 tabletas y 8 cápsulas/día
Comparación	Codeína (30mg) / Paracetamol (300mg) n=153
Población	Adultos ≥18 años con dolor crónico (≥6 meses) de intensidad leve (21%) a moderada 24% debido a lumbalgia, 35% artrosis de cualquier localización y 41% lumbalgia combinada con artrosis 61,9% mujeres; Edad media 57,6 (rango: 22-91 años)
Variables de eficacia	
Intensidad del dolor* Escala Likert (0-3)	SPID (suma de las puntuaciones de la diferencia en la intensidad del dolor); Media (DE) día 22 Tramadol/paracetamol 3,8 (4,06) vs. codeína/paracetamol 3,3 (3,90) Diferencia (IC95%) 0,7 (-1,32 a 2,72); Sin diferencias en los dos grupos * la intensidad y alivio del dolor se midió 30' antes de la dosis y luego cada hora durante las primeras 6h, semanalmente hasta la semana 22.
Alivio del dolor* Escala Likert (0-4)	TOTPAR (puntuación total de alivio del dolor; representa la suma de las puntuaciones de alivio del dolor cada 6 horas en cada visita) Media (DE) día 22: Tramadol/paracetamol 11,9 (5,83) vs. codeína/paracetamol 11,6 (6,24) Diferencia (IC95%) 0,5 (-0,48 a 1,28) Sin diferencias en los dos grupos
Alivio dolor y intensidad dolor combinado	PRID scores (SPRID) (suma semanal de las puntuaciones de alivio del dolor y las puntuaciones de la diferencia de intensidad del dolor) Media (DE) día 22: Tramadol/paracetamol 15,7 (8,75) vs. codeína/paracetamol 15,0 (9,16); Sin diferencias en los dos grupos
Valoración sobre eficacia medicación paciente e investigador Escala de Likert (1-5)	Más del 50% de los pacientes en ambos grupos valoraron la eficacia de cada tratamiento como bueno, muy bueno o excelente, cada semana. <u>Pacientes</u> que consideran el tratamiento como muy bueno o excelente: tramadol/paracetamol 32% vs. codeína/paracetamol 29% Sin diferencias en los dos grupos. <u>Investigadores</u> que consideran el tratamiento como muy bueno o excelente: tramadol/paracetamol 32% vs. codeína/paracetamol 30%; Sin diferencias en los dos grupos
Medicación rescate registrada por paciente a diario	La proporción de pacientes que usan medicación de rescate oscila entre el 21%-30% durante cada semana del estudio Sin diferencias en los dos grupos
Variables de seguridad	
Tasa global EA	Tramadol/paracetamol 71% vs. codeína/paracetamol 76% p=0,11 Sin diferencias en los dos grupos
% pacientes somnolencia	24% (codeína/paracetamol) vs. 17% (tramadol/paracetamol) p=0,05
% pacientes estreñimiento	21% (codeína/paracetamol) vs. 11% (tramadol/paracetamol) p<0,01
% pacientes cefalea	7% (codeína/paracetamol) vs. 11% (tramadol/paracetamol) p=0,08
Varios	No hubo signos de abusos o dependencia atribuidos a ninguna de las dos terapias

Tabla 17

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Rauck,2012 ⁸⁰ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, grupos paralelos, dosis fijas y multicéntrico.
Seguimiento	12 semanas
Tamaño muestral	980 pacientes
Intervención	Hidromorfona de liberación prolongada (pastillas de 8 [n=319] y 16 mg [n=330]) con una exposición media de 67 días (2-110 días)
Comparación	Placebo (n=332)
Población	Pacientes (hombres y mujeres 63,9%) de 21 o más años de edad con dolor osteoarticular (cadera 23,5% o rodilla 76,5%) de moderado a severo
Variables de eficacia primarias	
Intensidad del dolor mediante una escala numérica de 11 puntos	No encuentra mejora en la intensidad del dolor mediante el método de imputación previsto (BOCF). Con otro método (LOCF), se demostraron diferencias estadísticas en la semana 4 del periodo de mantenimiento para la hidromorfona de liberación prolongada a dosis de 16 mg vs placebo (p=0,017)
Variables de eficacia secundarias	
Valoración global del paciente	A la semana 12 de mantenimiento, mejora significativa en los pacientes que habían recibido hidromorfona de liberación prolongada con dosis de 16 mg vs placebo (p=0,01). La diferencia no fue significativa al comparar el grupo con dosis de 8mg vs placebo.
WOMAC osteoarthritis Index (escala total y subescalas)	Se observaron mejorías significativas en los pacientes que recibieron hidromorfona de liberación prolongada a dosis de 16mg vs placebo a las 12 semanas del periodo de mantenimiento. Tanto en la escala global como subescalas. No hubo mejorías significativas en estos resultados en los que recibieron hidromorfona de liberación prolongada 8mg vs placebo.
Escala MOS del sueño y sus subescalas	Sólo en una de las siete escalas del MOS, la escala de trastornos del sueño, mostró mejoría significativa respecto a la basal a la semana 12 del periodo de mantenimiento (8mg=-17,5[2,05]; p=0,04; 16mg=-20,0 [2,29];p=0,004) vs placebo (-12,1 [1,86]). En el resto de las escalas el grupo de hidromorfona demostró una tendencia consistente a favor del grupo experimental aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.
Variables de seguridad	
Discontinuación del tratamiento	23,4% de los pacientes discontinuaron debido a los efectos adversos. Más pacientes que recibieron hidromorfona de liberación prolongada (8mg: 25,7%; 16mg: 38,5%) discontinuaron debido a un efecto adverso que los que recibieron placebo (6,3%). Entre los que recibieron placebo, la causa más común para discontinuar fue la falta de eficacia (25,0%). Esta fue la razón en el 15,4% y 9,1% de los que recibieron hidromorfona de liberación prolongada a dosis de 8mg y 16mg, respectivamente.
Efectos adversos	El porcentaje de pacientes que experimento uno o más de un efecto adverso que se consideró posiblemente relacionado con el tratamiento durante el estudio fue: Placebo: 34,6%

	Hidromorfona 8mg:68,3% Hidromorfona 16mg:75,5%
Efectos adversos más frecuentes	El estreñimiento fue el más común: Placebo: 11,7% Hidromorfona 8mg:41,1% Hidromorfona 16mg:47,0%
	Nauseas: Placebo: 9,6% Hidromorfona 8mg:30,1% Hidromorfona 16mg:36,4%
Gravedad de los efectos adversos	La mayoría de los efectos adversos fue generalmente de leves a moderados en severidad. De los 2.659 efectos adversos reportados, el 53,4% fueron leves, 38,7% moderados y el 7,9% graves. Los efectos adversos graves fueron reportados más frecuentemente por los pacientes que recibieron hidromorfona (8mg 16,3%; 16mg 19,1%) comparado con placebo (8,1%).

Tabla 18

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Roth,2000 ⁸¹ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, multicéntrico
Seguimiento	14 días
Tamaño muestral	133 pacientes
Intervención	Oxicodona LC 10 mg
Comparador	Oxicodona LC 20 mg
	Placebo
Población	Pacientes con dolor persistente relacionado con la artrosis (cualquier localización)
Desenlaces eficacia – primarios	
Intensidad del dolor	Intensidad del dolor medida en una escala categórica de 4 puntos La reducción en la intensidad del dolor con el uso de oxicodona 20mg 2 veces al día fue rápida y sostenida: tomar 20 mg de oxicodona fue más efectivo ($p < 0,05$) en reducir la intensidad media del dolor en las semanas 1 y 2, y en global, que el placebo o que oxicodona 10 mg. (No se muestran datos numéricos)
Desenlaces eficacia - secundarios	
Interferencia del dolor en el estado de ánimo, en la actividad general, en la capacidad para caminar, en el sueño, en el trabajo, en la relación con los otros y en el disfrute de la vida	
Desenlaces seguridad - Sin pruebas de contraste de hipótesis	
Abandonos por efectos adversos	Oxicodona 10 mg: 27,3% Oxicodona 20 mg: 31,8%
Incidencia de náuseas	Oxicodona 10 mg: 27% Oxicodona 20 mg: 41%
Incidencia de estreñimiento	Oxicodona 10 mg: 23% Oxicodona 20 mg: 32%
Incidencia de somnolencia	Oxicodona 10 mg: 25% Oxicodona 20 mg: 27%
Incidencia de vómitos	Oxicodona 10 mg: 11% Oxicodona 20 mg: 23%
Incidencia de mareos	Oxicodona 10 mg: 30% Oxicodona 20 mg: 20%
Incidencia de prurito	Oxicodona 10 mg: 18% Oxicodona 20 mg: 16%
Incidencia de cefalea	Oxicodona 10 mg: 9% Oxicodona 20 mg: 11%

Tabla 19

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Simpson, 2008 ⁸² CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	Randomizado, doble ciego, doble simulación, paralelo, multicéntrico,
Seguimiento	12 semanas doble ciego + 52 semana extensión open label
Tamaño muestral	322 pacientes randomizados
Intervención	Oxicodona PR/ Naloxona PR
Comparación	Oxicodona PR
Población	Pacientes con dolor crónico no oncológico moderado a severo, en primaria. Mayores de 18 años con historia documentada de dolor no oncológico que requiere terapia opioide continua pautaada (dosis equivalente de oxicodona $\geq 20\text{mg/día}$ y $\leq 50\text{mg/día}$), estreñimiento causado o agravado por un opioide, y que es probable que se beneficiarían de la terapia opioide fuerte durante el estudio.
Variables de eficacia primarias	
Estreñimiento	El objetivo principal del estudio era valorar si los patients con DCNO moderado a severo tomando oxicodonaPR/naloxona PR presentaban mejoras en la función intestinal (estreñimiento) Medido con el Bowel Function Index (BFI) (0 a 100, 0:ausencia de síntomas, 100: síntomas más severos) <u>Puntuación BFI en la semana 12</u> media (desviación estándar) Oxicodona/Naloxona: 31,1 (26,76) Oxicodona: 45,7 (29,88) En las primeras 4 semanas de la fase doble-cego la diferencia entre las puntuaciones medias BFI de los grupos fue estadísticamente significativa Oxicodona/Naloxona vs Oxicodona: -15,2 p<0,0001 IC95%: -18,2 a -12.2
Variables de eficacia secundarias	
Síntomas del estreñimiento	Dolor, quemazón movimientos intestinales incompletos Patient Assessment of Opioid-Induced Constipation summary score (PACOI) – the sumscore of the rectal and stool subscale scores of the Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM) questionnaire. Puntuación media después de 4 semanas Oxicodona/naloxona: 6,4 (5,29) Oxicodona: 9,4 (6,83) La diferencia entre los dos grupos fue estadísticamente significativa a favor del grupo oxicodona/naloxona: -3,54 p<0,0001 IC95%: -4,56 a -2,51
Dolor promedio en las últimas 24 horas	Pain Intensity Scale (escala numérica NRS de 0 – 10) Las puntuaciones medias de intensidad de dolor permanecieron estables durante toda la fase de doble-cego. Sin diferencias entre ambos grupos.
Movimientos intestinales espontáneos	El número medio de movimientos intestinales espontáneos mejoró un 66% en el grupo oxicodona/naloxona después de 4 semanas. Media (desviación estándar) Oxicodona/Naloxona: 3,5 (2,81) Oxicodona: 2,4 (2,56) Diferencia estadísticamente significativa: 1,66 p<0,0001 IC95%: 1,33 a 2,07
Intensidad del dolor/interferencia	Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) Cuatro preguntas de intensidad del dolor y siete preguntas de interferencias Las puntuaciones en el cuestionario fueron comparables en los dos grupos, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.
Uso de medicación de rescate	El uso de analgesia adicional fue bajo y comparable entre los dos grupos en toda la fase de doble-cego

VARIABLES DE SEGURIDAD SECUNDARIAS	
Efectos adversos	<p>La incidencia global de efectos adversos fue similar en los dos grupos. Efectos adversos gastrointestinales: Oxicodona/naloxona:31 Oxicodona: 48 La incidencia de náusea, vómitos, dolor abdominal y dispepsia fue inferior en el grupo oxicodona/naloxona. El porcentaje de pacientes con diarrea fue bajo en ambos grupos. La duración media de la diarrea relacionada con el tratamiento fue ligeramente inferior en el grupo oxicodona naloxona (6,13 días) en comparación con el grupo oxicodona (7 días) Ligeramente más pacientes abandonaron el estudio a causa de efectos adversos en el grupo oxicodona que en el grupo oxicodona/naloxona 15 (9,4%) vs. 7 (4,3%). Dos pacientes, uno en cada grupo, tuvieron efectos adversos que fueron considerados por los investigadores como relacionados con la retirada del tratamiento opioide:</p>
Efectos adversos importantes	<p>12 pacientes: 9 en el grupo oxicodona y 3 en el grupo oxicodona/naloxona experimentaron efectos adversos importantes, incluyendo hemorragia gastrointestinal, dolor de cabeza y accidente cerebrovascular.</p>
Hematología, bioquímica, valores orina, signos vitales, electrocardiograma y examen físico	<p>Los valores medios de hematología, bioquímica y signos vitales estaban dentro del rango normal a lo largo del estudio para ambos grupos. Los electrocardiogramas realizados se encontraron normales y no ocurrió ninguna muerte durante el estudio.</p>

Tabla 20

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID Vojtassak,2011⁸⁵; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA, fase IIIb, multicéntrico (n=18 centros de cuatro países europeos Republica Checa, Rumanía, Eslovaquia y UK), doble ciego.
Seguimiento	12 semanas, visita final a las 16 semanas.
Tamaño muestral	288
Intervención	Hidromorfona oral; las dosis posibles fueron: 4mg,8mg,12mg,16mg,24mg y, un máximo diario de 32mg. (n=139)
Comparación	Placebo (n=149)
Población	Hombres y mujeres con dolor crónico de moderado a severo debido a osteoartritis de cadera (26%) o rodilla (74%) de 40 o más años de edad (edad media. 65; DE 10,2)
Variables de eficacia primarias	
Brief Pain inventory (BPI)	No encontró el efecto esperado de superioridad en el grupo de la hidromorfona comparada con placebo a nivel de su efecto analgésico en pacientes con dolor de moderado a severo debido a osteoartritis de rodilla o caderas según el BPI (diferencia -0,2365; IC 95% -0.5357 a 0,0627; p=0,1212).
Variables de eficacia secundarias	
WOMAC escala global y sus subescalas, SF-36 global y sus subescalas, the MOS escala	Todas las variables secundarias de eficacia mejoraron significativamente en ambos grupos desde la visita basal al final del estudio. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento para ninguno de las endpoints secundarios estudiados.
Pérdidas debidas a efectos adversos	Más pacientes se perdieron debido a efectos adversos en el grupo de la hidromorfona (25,9%) que el placebo (4,7%); muchos de los efectos adversos que condujeron a la discontinuación en el grupo hidromorfona fueron efectos relacionados típicamente con los opioides, principalmente náuseas y estreñimiento.
Pérdidas debidas a ineficacia	Los pacientes en el grupo placebo más a menudo se perdieron debido a ineficacia comparada con los pacientes del grupo de la hidromorfona (10,7% vs 3,6%).
Variables de seguridad	
Efectos adversos	La mayoría de los efectos adversos reportados durante el estudio fueron leves o moderados en cuanto a su severidad; 208/232 en el grupo hidromorfona y 103/109 en el grupo placebo.
	Mayor proporción de pacientes informaron de efectos adversos moderados a severos en el grupo hidromorfona (33% moderado y 14% severo) comparado con placebo (12% moderado y 4% severo).
	Los efectos adversos fueron posiblemente, probablemente o muy probablemente relacionado con el fármaco del estudio en el 78% de los pacientes en el grupo hidromorfona y 37% en el grupo placebo. Los efectos adversos relacionados con los fármacos más frecuentemente reportados estaban relacionados con los trastornos gastrointestinales y sistema nervioso en ambos grupos, aunque fue más alta en el grupo de la hidromorfona

Tabla 21

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Vondrackova ⁸⁶ ; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA doble ciego, grupo paralelo con simulación doble
Seguimiento	
Tamaño muestral	463 pacientes
Pérdidas	73/675 reclutados
Intervención	Oxicodona con naloxona en formulación de liberación prolongada
Comparación	Placebo y control activo (oxicodona sola)
Población	Pacientes con dolor lumbar crónico de moderado a severo de origen no oncológico
Variable de eficacia primaria	
Casos de dolor (analgésica inadecuada)	<p>Los casos de analgesia inadecuada ocurrieron en el grupo de oxicodona/naloxona entre los 12 y los 15 días después que en el grupo placebo (diferencias estadísticamente significativas). La media de tiempo hasta el primer caso de dolor ocurrió al 19,3 días en el grupo placebo y en el 32,2 días en el grupo de oxicodona/naloxona. No hubo diferencias entre el grupo de oxicodona/naloxona vs oxicodona.</p> <p>El grupo de oxicodona/naloxona fue más efectivo en reducir el riesgo de casos de dolor con un riesgo global del 58% comparado con el grupo placebo, siendo esta reducción del riesgo relativo (42%) estadísticamente significativa. El riesgo de experimentar un caso de dolor fue un 6% más alto con oxicodona/naloxona en comparación con el grupo tratado sólo con oxicodona en el análisis de toda la población aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.</p>
Variables de eficacia y seguridad secundarias	
Dolor diario (24h) durante el tratamiento en base a Pain Intensity Scale Average Pain	Los pacientes en el grupo oxicodona/naloxona y el de oxicodona sola muestran un promedio menor de dolor diario al compararlo con el grupo placebo, siendo las diferencias estadísticamente significativas.
Calidad del sueño según interferencias medidas con Brief Pain Inventory Short Form	Los pacientes que no estaban en el grupo placebo presentaron una mejoría significativa en la interferencia en el sueño tanto con la oxicodona/naloxona como con la oxicodona sola.
Medicación de rescate	La medicación de rescate fue mayor en el grupo placebo que en los otros dos grupos (diferencias estadísticamente significativas).
Función intestinal	La combinación de oxicodona/naloxona ofrece beneficios en la función intestinal al mejorarla.
Variables de seguridad secundarias	
Efectos adversos	La incidencia de estreñimiento fue mayor en el grupo de oxicodona (11,9%) seguida del grupo oxicodona/naloxona (8,4%) y el grupo placebo (5,1%). La incidencia de náuseas fue comparable entre los tres grupos. No así la cefalea que fue más alta en el grupo placebo.

Monitorización de diferentes aspectos	No hubo muertes relacionadas con el tratamiento durante el curso del estudio.
Subjective Opiate Withdrawal Scale (SOWS)	No se mostraron problemas de seguridad con el tratamiento de oxycodona/naloxona.

Tabla 22

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Vorsanger,2008⁸⁷; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA, diseño enriquecido, doble ciego, paralelo, fase III Multicéntrico (n=30) realizado en EUA
Seguimiento	3 semanas de ensayo abierto con tramadol ER 100mg/día más 12 semanas de fase doble-cego
Tamaño muestra	386 pacientes; edad media grupos 47 y 48 años (rango 19-80);50% mujeres
Intervención	Tramadol de liberación prolongada (extended-release, ER) 300mg (n=128), 200mg (n=128) una vez al día
Comparación	Placebo (n=129)
Población	Adultos con dolor crónico (≥6 meses de duración) causado por lumbalgia, que han estado como mínimo 75/90 días tomando AINE, inhibidores COX-2, opioides o relajantes musculares y que después del periodo de lavado previo al estudio presentan una intensidad de dolor ≥40 mm (EVA 10 cm)
Variable eficacia primaria	
Intensidad del dolor desde la 1ª visita post-randomización hasta final estudio	(la única principal) Tramadol ER: 200mg: +7,8 mm vs placebo (p=0,052) 300mg: +5,2 mm vs. placebo (p=0,009) Placebo: +12,2 mm
EVA 100mm (0-10)	No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron las dosis de tramadol ER 300mg y 200mg (p=0,481)
Variable eficacia secundarias	
Intensidad del dolor actual	Media (DE): Tramadol ER: 200mg: 34,1 (27,1) vs placebo (p=0,029) 300mg: 30,5 (23,0) vs placebo (p=0,003) Placebo: 40,3 (25,2)
EVA 100mm (0-10)	No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron las dosis de tramadol ER 300mg y 200mg (p=0,415)
Valoración global del paciente de la medicación	Media (DE): Tramadol ER: 200mg: 3,0 (1,2) vs placebo (p=0,017) 300mg: 3,2 (1,1) vs placebo p<0,001 Placebo: 2,7 (1,1)
Escala Likert 5 puntos (1:pobre; 5 excelente)	No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron las dosis de tramadol ER 300mg y 200mg (p=0,306)
Función medida mediante Roland Disability Index	Media (DE): Tramadol ER: 200mg: 8,5 (5,9) vs placebo (p=0,052) 300mg: 8,2 (5,5) vs placebo (p<0,001) Placebo: 9,8 (5,9)
Escala 0-24	No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron las dosis de tramadol ER 300mg y 200mg (p=0,125).

Calidad global del sueño EVA 100mm (0: muy mala; 100:excelente)	Media (DE): Tramadol ER: 200mg: 54,2 (27,0) vs placebo (p=0,001) 300mg: 49,8 (24,4) vs placebo (p=0,008) Placebo: 44,7 (25,8) No se observaron diferencias entre los grupos que recibieron las dosis de tramadol ER 300mg y 200mg (p=0,531)
VARIABLES SEGURIDAD	
Pacientes con efectos adversos (%)	Tramadol ER: 200mg: 61% 300mg: 76% Placebo: 57% Tramadol vs placebo p=0,003
Pacientes que abandonan a causa de efectos adversos (%)	Tramadol ER: 200mg: 10% 300mg: 10% Placebo: 14% No hay prueba de contraste de hipótesis
Efectos adversos de severidad leve a moderada (%)	Tramadol ER: 300mg: 93% 200mg: 89% Placebo: 89% No hay prueba de contraste de hipótesis
Adicción (ARCI) y dependencia física (PDQ) mediante cuestionarios	Las puntuaciones medias en las escalas de los cuestionarios ARCI (adicción) y PDQ (dependencia física) fueron similares entre los dos grupos de tratamiento. No hay datos numéricos

Tabla 23

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID Wild,2010⁸⁸; CALIDAD 1++	
Características	
Diseño	ECA multicéntrico,
Seguimiento	Hasta un año (51 semanas de periodo de mantenimiento) y un periodo de seguimiento que consistió en una visita cuatro días después del tratamiento y una llamada telefónica entre los 10 y 14 días posteriores al tratamiento. La medicación fue tomada al menos durante 6 meses por el 54,5% de los pacientes del grupo tapentadol y el 41,1% del grupo oxicodona. Al menos un año, 25,4% del grupo tapentadol y 19,6% oxicodona.
Tamaño muestral	1117 pacientes
Intervención	Tapentadol de liberación prolongada oral dos veces/día (100-250mg) (n=894)
Comparación	Oxicodona de liberación controlada (20-50mg) (n=219)
Población	Dolor crónico debido a lumbalgia y osteoartritis de cadera o rodilla. Hombres y mujeres de 18 años o más de edad.
Variables de eficacia	
Intensidad del dolor mediante una escala numérica de 11 puntos	La intensidad del dolor descendió de 7,6 (0,05) a 4,4 (0,09) en el grupo tapentadol y de 7,6 (0,11) a 4,5 (0,17) en el grupo oxicodona.
Valoración global del paciente y del paciente	Para ambos principios activos, la valoración global de la medicación fue excelente, muy buena y buena para la mayoría de pacientes (tapentadol: 75,1% y oxicodona: 72,3%) y para los investigadores (tapentadol: 77,3% y oxicodona: 72,3%).
Impresión global de cambio según el paciente	Una puntuación de muy buena mejoría o buena mejoría fue reportado por el 48,1% de los pacientes en el grupo tapentadol y en el 41,2% del grupo oxicodona.
Variables de seguridad primaria	
Efectos adversos	La incidencia global de efectos adversos (al menos 1 efecto adverso) debidos al tratamiento fue 85,7% en el grupo de tapentadol y 90,6% en el grupo de la oxicodona. Los efectos adversos más frecuentes incluyen estreñimiento, náuseas, mareos, somnolencia, vómitos, cefaleas, fatiga y prurito. La incidencia de estreñimiento fue del 22,6% con el tapentadol y del 38,6% con la oxicodona. No ocurrieron muertes durante el estudio y la incidencia de efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron bajos en ambos grupos de tratamiento (tapentadol 5,5% y oxicodona 4,0%).
Discontinuación del tratamiento	Los efectos adversos condujeron a discontinuación en el 22,1% y 36,8% de los pacientes en el grupo tapentadol y oxicodona, respectivamente. En base a estimaciones, el tiempo hasta la discontinuación del tratamiento fue significativamente más largo con tapentadol que con oxicodona (p<0,001). La duración media del tratamiento para la población "estudio de la seguridad" fue más de 4 veces más larga en el grupo tapentadol (268,0 [rango 1 a 385] días) que en el grupo oxicodona (59,0 [rango 1 a 384]).

Tabla 24

ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO (ECA)	
ID: Zin,2010 ⁸⁹ ; CALIDAD 1+	
Características	
Diseño	ECA unicéntrico, doble ciego, paralelo
Seguimiento	5 semanas
Tamaño muestral	62 pacientes aleatorizados / 54 pacientes analizados
Pérdidas	17% (n= 6 grupo oxycodona, n=5 grupo placebo)
Intervención	Pregabalina Pregabalina + Oxycodona 10mg/día
Comparación	Placebo
Población	Pacientes de más de 18 años diagnosticados de neuralgia post-herpética o neuropatía diabética con una duración superior a 3 meses e inferior a 5 años, con dolor > 4cm en una EVA de 0 a 10cm en las últimas 24 horas
Variable de eficacia primaria	
Proporción de pacientes que alcanza reducción del dolor de 2 puntos en EVA de 0 a 10 puntos y intensidad <4.	69% de los pacientes tratados con pregabalina/oxycodona 76% de los pacientes tratados con pregabalina/placebo No se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo ni con pregabalina sola ni con la combinación de oxycodona y pregabalina (p=0,581)
Variabes de seguridad	
% pacientes que experimenta al menos un efecto adverso	89% de los pacientes tratados con pregabalina/oxycodona 80% de los pacientes tratados con pregabalina/ placebo Sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,476)
Abandonos por efectos adversos	4/11 en el grupo tratado con pregabalina/oxycodona

5. Bibliografía

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de PRáctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS;2006. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N°2006/01. 2015.
Ref Type: Generic
2. Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization. Health Care Guideline: Assesment and management of chronic pain. Institute for Clinical Systems Improvement. 2013.
3. University of Michigan Health System. Managing chronic non-terminal pain in adults including prescribing controlled substances. University of Michigan Health System. 2013.
4. Colorado Division of Workers' compensation - State/Local Government Agency (U.S.). Chronic pain disorder medical treatment guidelines. Colorado Division of Workers' compensation. 2011.
5. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology*. 2010;112(4):810-33.
6. American College of Occupational and Enviromental Medicine. Guidelines for the Chronic Use of Opioids. American College of Occupational and Enviromental Medicine. 2008.
7. Department of Defense - Federal Government Agency (U.S.), Department of Veterans Affairs, Federal Government Agency (U.S.), Veterans Health Administration, Federal Government Agency (U.S.). VA/DoD clinical practice guideline for management of opioid therapy for chronic pain. Department of Defense. 2010.
8. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(6 Suppl):S205-S224.
9. Institute for Clinical Systems Improvement - Nonprofit Organization. Health Care Guideline: Assesment and management of chronic pain. Institute for Clinical Systems Improvement. 2011.
10. Sundwall D, Rolfs RT, Johnson E. Utah Clinical Guidelines on Prescribing Opioids for Treatment of Pain. Salt Lake City, Utah (US): Utah Departmen oh Health; 2009.
11. Rolfs RT, Johnson E, Williams NJ, Sundwall DN. Utah clinical guidelines on prescribing opioids for treatment of pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2010;24(3):219-35.
12. PrFont34Bin0BinSub0Frac0Def1Margin0Margin0Jc1Indent1440Lim0Lim1Instrumento AGREE II. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica [Internet]. TheAgreeResearch Trust; 2009 [acceso 23 de junio de 2014].

Disponible en:

http://www.quiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf. 2015.

Ref Type: Generic

13. PrFont34Bin0BinSub0Frac0Def1Margin0Margin0Jc1Indent1440Lim0Lim1Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. . Edinburgh: SIGN; 2004 [consultada 18 de junio de 2015]. Disponible en:<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>. 2015. Ref Type: Generic
14. Cantrill SV, Brown MD, Carlisle RJ, Delaney KA, Hays DP, Nelson LS, et al. Clinical policy: critical issues in the prescribing of opioids for adult patients in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 2012;60(4):499-525.
15. Neuropathic pain - pharmacological management. National Institute for Health and Clinical Excellence - Clinical Guidelines. 2013.
16. Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database*. 2010.
17. Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). 2013.
18. Abdulla A, Adams N, Bone M, Elliott AM, Gaffin J, Jones D, et al. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing*. 2013;42 Suppl 1:i1-57.
19. Owen GT, Burton AW, Schade CM, Passik S. Urine drug testing: current recommendations and best practices. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):ES119-ES133.
20. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S67-116.
21. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician*. 2011;57(11):1257-18.
22. Kahan M, Wilson L, Mailis-Gagnon A, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 2: special populations. *Can Fam Physician*. 2011;57(11):1269-28.
23. National Opioid Use Guideline Group - Independent Expert Panel. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain (part A). Independent Expert Panel. 2010.
24. National Opioid Use Guideline Group - Independent Expert Panel. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic non-cancer pain (part B). Independent Expert Panel. 2010.

25. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.
26. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
27. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.
28. Savigny P, Kuntze S, Watson P, Underwood M, Ritchie G, Cotterell M, et al. Low back pain: Early management of persistent non-specific low back pain. National Collaborating Centre for Primary Care. 2009.
29. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12(1):13-21.
30. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):5-16.
31. Tornero Molina J., Vidal-Fuestos J, Alonso Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arboleya-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2(Supl 1):S50-S54.
32. Alonso Ruiz A. [Opioid use in osteoarthritis: From guidelines to clinical care]. *Reumatol Clin*. 2009;5 Suppl 2:15-8.
33. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S1-65.
34. Bekkering GE, Soares-Weiser K, Reid K, Kessels AG, Dahan A, Treede RD, et al. Can morphine still be considered to be the standard for treating chronic pain? A systematic review including pair-wise and network meta-analyses. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1477-91.
35. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD005522.
36. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD008943.

37. Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A, Mailis-Gagnon A, Atlas S, Turk DC. Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD004959.
38. The effectiveness and risks of long-term opioid treatment of chronic pain. Rockville (US): Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2014.
39. Duhmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD003726.
40. Etropolski M, Lange B, Goldberg J, Steup A, Rauschkolb C. A pooled analysis of patient-specific factors and efficacy and tolerability of tapentadol extended release treatment for moderate to severe chronic pain. *J Opioid Manag.* 2013;9(5):343-56.
41. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150(3):573-81.
42. Furlan AD, Reardon R, Weppler C. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ.* 2010;182(9):923-30.
43. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174(11):1589-94.
44. Furlan AD CLIEM-GA. A comparison between enriched and nonenriched enrollment randomized withdrawal trials of opioids for chronic noncancer pain. *Pain Res Manag.* 2011;16(5):337-51.
45. Gehling M, Hermann B, Tryba M. Meta-analysis of dropout rates in randomized controlled clinical trials: opioid analgesia for osteoarthritis pain. *Schmerz.* 2011;25(3):296-305.
46. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res.* 2013;6:513-29.
47. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, Steup A, Haufel T, Ashworth J, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther.* 2010;27(6):381-99.
48. Lowenstein O, Leyendecker P, Lux EA, Blagden M, Simpson KH, Hopp M, et al. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol.* 2010;10:12.
49. Manchikanti L, Ailinani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, et al. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain Physician.* 2011;14(2):91-121.
50. Manchikanti L, Singh V, Caraway DL, Benyamin RM. Breakthrough pain in chronic non-cancer pain: fact, fiction, or abuse. *Pain Physician.* 2011;14(2):E103-E117.
51. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD006146.

52. Merchant S, Provenzano D, Mody S, Ho KF, Etropolski M. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag.* 2013;9(1):51-61.
53. Nelson L, Schwaner R. Transdermal fentanyl: pharmacology and toxicology. *J Med Toxicol.* 2009;5(4):230-41.
54. Noble M, Treadwell JR, Tregear SJ, Coates VH, Wiffen PJ, Akafomo C, et al. Long-term opioid management for chronic noncancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD006605.
55. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di CP, et al. Opioid Prescribing: A Systematic Review and Critical Appraisal of Guidelines for Chronic Pain. *Ann Intern Med.* 2013.
56. Nüesch E, Rujes A, Husni E, Welch V, Jüni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD003115.
57. Papaleontiou M, Henderson CR, Jr., Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1353-69.
58. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3):CD004847.
59. Smith H, Bruckenthal P. Implications of opioid analgesia for medically complicated patients. *Drugs Aging.* 2010;27(5):417-33.
60. Webster LR, Fine PG. Review and critique of opioid rotation practices and associated risks of toxicity. *Pain Med.* 2012;13(4):562-70.
61. Afilalo M, Etropolski MS, Kuperwasser B, Kelly K, Okamoto A, Van H, I, et al. Efficacy and safety of Tapentadol extended release compared with oxycodone controlled release for the management of moderate to severe chronic pain related to osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Clin Drug Investig.* 2010;30(8):489-505.
62. Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, 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.
63. Allan L, Richarz U, Simpson K, Slappendel R. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in strong-opioid naive patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(22):2484-90.
64. Binsfeld H, Szczepanski L, Waechter S, Richarz U, Sabatowski R. A randomized study to demonstrate noninferiority of once-daily OROS((R)) hydromorphone with twice-daily sustained-release oxycodone for moderate to severe chronic noncancer pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):404-15.
65. Efficacy and tolerability of a new opioid analgesic formulation, buprenorphine transdermal therapeutic system (TDS), in treatment of patients with chronic

- pain. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Pain Clinic*. 2003;15(2):193-202.
66. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Van H, I, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1787-804.
 67. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther*. 2011;18(3):216-26.
 68. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, et al. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *J Opioid Manag*. 2007;3(5):273-80.
 69. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-401.
 70. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324-34.
 71. Hale ME, Fleischmann R, Salzman R, Wild J, Iwan T, Swanton RE, 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.
 72. Hale M, Tudor IC, Khanna S, Thippawong J. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, noninferiority analysis. *Clin Ther*. 2007;29(5):874-88.
 73. Hale M, Khan A, Kutch M, Li S. Once-daily OROS hydromorphone ER compared with placebo in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1505-18.
 74. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain*. 2008;12(6):804-13.
 75. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23(23):2591-600.
 76. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain*. 2007;130(1-2):66-75.

77. Loewenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2009;10(4):531-43.
78. Muller FO, Odendaal CL, Muller FR, Raubenheimer J, Middle MV, Kummer M. Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory chronic back pain. *Arzneimittelforschung*. 1998;48(6):675-9.
79. 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.
80. Rauck R, Rapoport R, Thippawong J. Results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose assessment of once-daily OROS(R) hydromorphone ER in patients with moderate to severe pain associated with chronic osteoarthritis. *Pain Pract*. 2013;13(1):18-29.
81. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, Dietz F, Bockow B, Rapoport RJ, 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.
82. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De AJ, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(12):3503-12.
83. Sittl R, Griessinger N, Likar R. Analgesic efficacy and tolerability of transdermal buprenorphine in patients with inadequately controlled chronic pain related to cancer and other disorders: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2003;25(1):150-68.
84. Sorge J, Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther*. 2004;26(11):1808-20.
85. Vojtassak J, Vojtassak J, Jacobs A, Rynn L, Waechter S, Richarz U. A Phase IIIb, Multicentre, Randomised, Parallel-Group, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Efficacy and Safety of OROS Hydromorphone in Subjects with Moderate-to-Severe Chronic Pain Induced by Osteoarthritis of the Hip or the Knee. *Pain research and treatment*. 2011;2011:239501.
86. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain*. 2008;9(12):1144-54.
87. Vorsanger GJ, Xiang J, Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR. Extended-release tramadol (tramadol ER) in the treatment of chronic low back pain. *J Opioid Manag*. 2008;4(2):87-97.

88. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract.* 2010;10(5):416-27.
89. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain.* 2010;11(5):462-71.
90. Rauck RL, Bookbinder SA, Bunker TR, Alftine CD, Ghalie R, Negro-Vilar A, et al. The ACTION study: a randomized, open-label, multicenter trial comparing once-a-day extended-release morphine sulfate capsules (AVINZA) to twice-a-day controlled-release oxycodone hydrochloride tablets (OxyContin) for the treatment of chronic, moderate to severe low back pain. *J Opioid Manag.* 2006;2(3):155-66.
91. Landau CJ, Carr WD, Razzetti AJ, Sessler NE, Munera C, Ripa SR. Buprenorphine transdermal delivery system in adults with persistent noncancer-related pain syndromes who require opioid therapy: a multicenter, 5-week run-in and randomized, double-blind maintenance-of-analgesia study. *Clin Ther.* 2007;29(10):2179-93.
92. Hale ME, Nalamachu SR, Khan A, Kutch M. Effectiveness and gastrointestinal tolerability during conversion and titration with once-daily OROS hydromorphone extended release in opioid-tolerant patients with chronic low back pain. *Journal of pain research.* 2013;6:319-29.
93. Likar R, Kayser H, Sittl R. Long-term management of chronic pain with transdermal buprenorphine: a multicenter, open-label, follow-up study in patients from three short-term clinical trials. *Clin Ther.* 2006;28(6):943-52.