

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA EFICACIA DEL
TAPENTADOL EN DOLOR POR NEUROPATÍA CRÓNICA**

Laura Nathaly Ricaurte Gracia*

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

Bogotá, 2018

* Investigador Principal

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

Facultad de Medicina

Programa de Especialización en Medicina del Dolor y Cuidado Paliativo

Investigador Principal:

Laura Nathaly Ricaurte Gracia

Asesor temático y estadístico:

Jairo Moyano Acevedo

Asesor Metodológico

Mario Mendoza O'byrne

Nota de salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimiento

Agradezco a la Clínica de Dolor y a la Fundación Santa Fe de Bogotá por permitirme el espacio y las ayudas requeridas para la realización del proyecto de investigación.

Agradezco también a mi asesor de tesis el Dr. Jairo Moyano por haberme aceptado en el programa de Medicina de Dolor y Cuidados Paliativos y por brindarme la oportunidad de aprender y acudir a su conocimiento científico.

También agradezco a mis compañeros de departamento; a la Jefe Gloria Ramírez quien me acompañó todo el camino durante el postgrado, a la Dra. Laura Moyano que me enseñó el valor de la amistad y a todos aquellos que me recibieron con amor y me mostraron que el compañerismo aporta un gran porcentaje a mi formación como profesional.

Dedicatoria:

Dedico de manera especial a los dos seres que más amo en el mundo, la razón de mi existencia; a mi papá, Alfonso Ricaurte Riveros, pues fue uno de los principales cimientos para la formación de mi vida profesional y a mi mamá, Berlai Gracia Angarita, quien nunca me permitió rendirme, sentó las bases de responsabilidad y mis deseos de superación personal.

Tabla de contenido

1. Introducción	11
2. Marco teórico	12
<i>Generalidades y descripción de la condición</i>	12
<i>Descripción de la intervención</i>	21
<i>Cómo podría funcionar la intervención</i>	22
3. Problema	24
4. Justificación.....	25
5. Objetivos	26
Objetivo general	26
Objetivos específicos	26
6. Propósitos	27
7. Aspectos metodológicos.....	28
<i>Tipo de estudio</i>	28
<i>Estudios incluidos</i>	28
<i>Población de referencia</i>	28
<i>Intervención</i>	29
<i>Selección de desenlaces</i>	29
<i>Hipótesis</i>	30
<i>Recolección y análisis de datos</i>	32
<i>Selección de estudios</i>	33
<i>Extracción y manejo de los datos</i>	35
<i>Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos</i>	35
<i>Medidas del efecto del tratamiento</i>	38
<i>Unidad de análisis</i>	38
<i>Tratando con datos faltantes</i>	39
<i>Evaluación de la heterogeneidad</i>	39
<i>Evaluación de sesgos de informes</i>	40
<i>Síntesis de datos</i>	41
<i>Calidad de la evidencia</i>	41
<i>Tabla 'Resumen de los hallazgos'</i>	42

<i>Análisis de subgrupos y heterogeneidad</i>	43
<i>Aspectos estadísticos o plan de análisis</i>	43
<i>Análisis de sensibilidad</i>	44
8. Aspectos éticos.....	45
9. Organigrama.....	46
10. Cronograma.....	47
11. Presupuesto	49
12. Resultados	50
<i>Descripción de los estudios</i>	50
<i>Resultados de la búsqueda</i>	50
<i>Estudios incluidos</i>	50
13. Discusión.....	57
14. Conclusiones	59
15. Referencias	60
16. Anexos	67

Listado de Tablas y Figuras

Tabla 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces (GRADE).....	30
Tabla 2. Reportes de búsqueda de evidencia en base de datos electrónicas.	32
Tabla 3. Presupuesto del Estudio	49
Tabla 4. Resumen de resultados.....	56
Tabla 5. Registro Sanitario y Forma Farmacéutica de Tapentadol	67
Tabla 6. Registro Sanitario y Forma Farmacéutica de Mezcla: Oxycodona Clorhidrato Anhidra / Naloxona Clorhidrato Dihidrato	70
Tabla 7. Resumen de los hallazgos	75
Figura 1. Fuentes de dolor neuropático.....	12
Figura 2. Magnitud global del problema.....	15
Figura 3. Distribución del dolor radicular.....	16
Figura 4. Hernia discal en resonancia	16
Figura 5. Distribución de casos por edad y sexo.....	17
Figura 6. Lesiones y sitios característicos de erupción por herpes zoster.....	18
Figura 7. Incidencia del herpes zoster ajustada a la edad	19
Figura 8. Frecuencia* de herpes zóster y neuralgia postherpética** por edad en los Estados Unidos	20
Figura 9. Diagrama de flujo (plantilla Prisma)	34
Figura 10. Disminución media del Puntaje de intensidad del dolor	52
Figura 12. Proporción de pacientes que alcanza un 50% de mejoría en la intensidad del dolor	52
Figura 13. Discontinuación de la terapia por eventos adversos	53
Figura 14. Análisis exploratorio que incluye el estudio Barón, 2016 (comparador activo con oxycodona/naloxona) para disminución del dolor	53
Figura 15. Análisis exploratorio que incluye el estudio Barón, 2016 (comparador activo con oxycodona/naloxona) para Discontinuación de la terapia por eventos adversos.....	54
Figura 16. Resumen de riesgo de sesgo: Revisión a juicio de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.	55

Resumen

Objetivo: El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia y seguridad, del tratamiento del dolor neuropático crónico (CNP) con Tapentadol frente a placebo u otro opiáceo.

Métodos: se realizó una revisión sistemática de literatura de bases de datos electrónicas (Medline_Pubmed, Cochrane, Embase y Lilacs) para identificar ensayos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas, que evaluaran pacientes con CNP tratados con Tapentadol. Se realizó un metaanálisis para determinar la eficacia relativa y el perfil de seguridad.

Resultados: El Tapentadol para el tratamiento del dolor neuropático fue significativamente mejor respecto al placebo en términos de eficacia (diferencia media en la puntuaciones de intensidad del dolor -1,23 (IC: -1,60 a -0,53), diferencia en la proporción de pacientes que alcanzan un 50% de mejoría en la intensidad del dolor 0,62 (IC: 0,45 a 0,85) y diferencia en la proporción de pacientes que suspenden la terapia debido a eventos adversos del 1,78 (IC: 1,04 a 3,03) . Pero no fue significativamente, aunque si direccionalmente mejor, que la oxicodona/naloxona con respecto a efectividad y seguridad. No se informaron efectos adversos mayores en los estudios incluidos.

Implicaciones: El Tapentadol demostró ser seguro y efectivo en el tratamiento del dolor neuropático, las comparaciones con otros opiáceos no fueron conclusivas debido diferencias de diseño.

Palabras clave: Dolor neuropático, Dolor crónico, Tapentadol, Oxicodona/Naloxona.

Abstract

Purpose: The objective of this review was to evaluate the efficacy and safety of the treatment of chronic neuropathic pain (CNP) with Tapentadol versus placebo or another opioid.

Methods: a systematic literature review of electronic databases (Medline_Pubmed, Cochrane, Embase and Lilacs) was conducted to identify randomized controlled trials and systematic reviews that contained them, which investigated the treatment with Tapentadol in patients with CNP. A meta-analysis was performed to determine the relative efficacy and safety profile.

Results: Tapentadol for the treatment of neuropathic pain was significantly better in terms of efficacy than Placebo (mean difference in pain intensity scores -1.23 (CI: -1.60 to -0.53), difference in the proportion of patients achieving a 50% improvement in pain intensity 0.62 (CI: 0.45 to 0.85), and difference in the proportion of patients who discontinue therapy due to adverse events of 1.78 (CI: 1.04 to 3.03). But tapentadol is not significantly but it is directionally better than oxycodone / naloxone with respect to effectiveness and safety No major adverse effects were reported in the included studies.

Implications: Tapentadol proved to be safe and effective in the treatment of neuropathic pain, comparisons with other opiates did not allow conclusions due to design differences.

Key words: Neuralgia, Chronic Pain, Tapentadol, Oxycodone/Naloxone.

1. Introducción

El dolor neuropático es causado por una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial, es difícil de diagnosticar y tratar(1), y es la consecuencia de una respuesta mal adaptativa. Se caracteriza por dolor en ausencia de estímulo nocivo, siendo espontáneo (continuo o paroxístico) o evocado por estímulos sensoriales y puede asociarse con pérdida o ganancia sensorial(2). En general, la respuesta al tratamiento, incluso con el más efectivo de los medicamentos disponibles, es modesta, frustrante y puede variar entre personas(3)

El uso de opiáceos, para tratar este dolor es controvertido debido a preocupaciones sobre adicción, tolerancia y efectividad. Revisiones realizadas en el pasado evaluando efectividad y seguridad de los opioides en dolor neuropático, han reportado resultados mixtos (3–5). El Tapentadol, un opiáceo de nueva generación, tiene un efecto dual como agonista del receptor opioide μ e inhibidor la recaptación de noradrenalina; haciéndolo una opción para el manejo del dolor crónico refractario; la eficacia del Tapentadol se ha reportado en modelos preclínicos de dolor nociceptivo, visceral e inflamatorio y demostró una eficacia equivalente a otros opioides fuertes, con menor cantidad de eventos adversos, en ensayos clínicos sobre afecciones nociceptivas agudas, incluido el postoperatorio ortopédico y abdominal; durante estos estudios, el Tapentadol demostró una eficacia equivalente a otros opioides fuertes, con menor cantidad de eventos adversos (6,7).

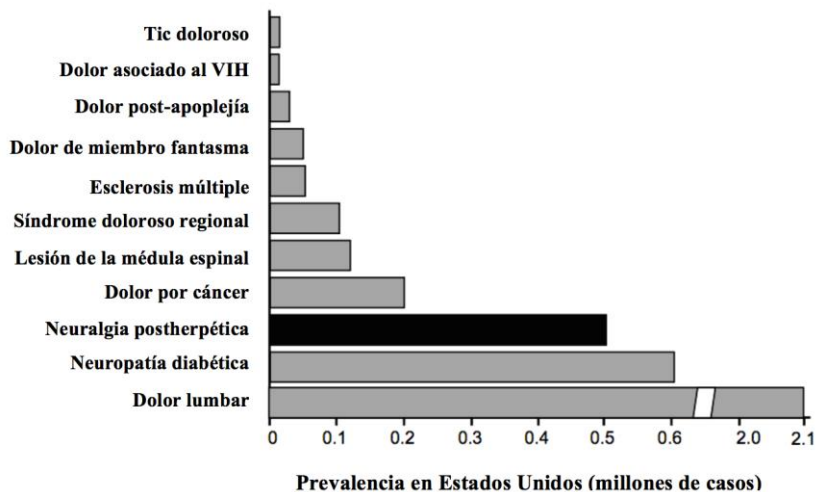
El objetivo de esta revisión fue evaluar la eficacia del Tapentadol en la disminución del dolor neuropático crónico; partiendo de la base que la prescripción de este medicamento se ha incrementado en los últimos años dado su mecanismo de acción y su probable efecto benéfico en la modulación del dolor de características neuropáticas.

2. Marco teórico

Generalidades y descripción de la condición

Según la definición dada por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, la definición de dolor es una “experiencia sensorial o emocional desagradable asociada a un daño real o potencial en un tejido, o descrito en términos de dicho daño”, y es crónico cuando dura más de 3 meses. Por otro lado, el dolor neuropático surge como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (8,9).

Figura 1. Fuentes de dolor neuropático



Reproducido con permiso de Wim Opsteltena. The impact of varicella zoster virus: Chronic pain. 2010.

El diagnóstico se basa en diferentes síntomas y signos clínicos, como dolor espontáneo, alodinia e hiperalgesia; distintos criterios médicos y puede acompañarse de escalas o test como el cuestionario Douleur Neuropathique-4 ítems (DN4), con sensibilidad de 83%, especificidad de 90% y un valor predictivo positivo de 89,5%. El DN4 consta de 10 ítems,

que consiste en descripciones y signos de dolor que se evalúan con 1 (sí) o 0 (no) para identificar la probabilidad de tener dolor neuropático. Las puntuaciones de cada ítem se suman y el punto de corte es cuatro. Otra herramienta es el Pain Detect Questionnaire o PDQ; siete preguntas diligenciadas por el paciente sobre los síntomas (ardor, hormigueo/pinchazos, sensibilidad al tacto, presión o a la temperatura, patrón paroxístico). Se desarrolló especialmente para determinar la prevalencia de dolor neuropático en pacientes con dolor lumbar. Sensibilidad del 85%, especificidad del 80% y valor predictivo positivo de 83%. También existen escalas para caracterizar los síntomas del dolor neuropático como la Neuropathic Pain Scale (NPS) con siete preguntas relacionadas con la calidad e intensidad de los síntomas y una de ellas relacionada con el patrón temporal de los síntomas. Otra es la Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI), 12 preguntas: cuatro sobre cualidades dolorosas espontáneas, tres con paroxísticas, tres con factores agravantes y dos con sensaciones anormales, el NSPI se usa para evaluar noxas en nervios periféricos, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética y esclerosis múltiple. Finalmente, el Short Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2) que incluye siete preguntas que permiten diferenciar si el dolor es o no neuropático y se divide en cuatro subescalas: dolor continuo, intermitente, neuropático y afectivo.

El dolor neuropático, se asocia a una baja valoración en la calidad de vida, haciendo su manejo importante, especialmente, si la prevalencias es del 6.9% al 10% en la población general (9,10) y considerando que las causas principales han ido en aumento (Figura 1) (11,12). Este dolor puede surgir como resultado de una gran variedad de insultos al sistema nervioso somatosensorial periférico o central (ej.: trauma, inflamación, isquemia, metabólico y neoplásico) (13). Los síntomas se asocian con una variedad de fenómenos

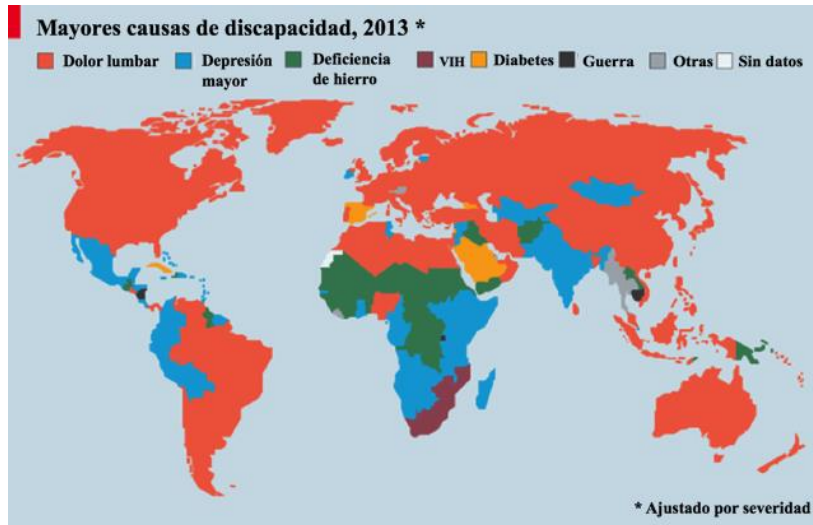
clínicos de pérdida sensorial (entumecimiento) y ganancia sensorial (alodinia), cuyo patrón varía entre las personas, reflejando diferentes mecanismos de dolor entre individuos, y por lo tanto, diferencias potenciales en la respuesta al tratamiento (2,14,15). La proporción de pacientes con dolor que logran mejoría del dolor $\leq 50\%$ de la intensidad es bajo (10% a 25%), con un número necesario tratar (NNT) entre 4 y 10 (16–18).

El dolor neuropático tiene múltiples causas, en esta revisión intentaremos destacar las más importantes. Una de ellas es el dolor radicular, una irritación o compresión de una raíz nerviosa, y que sigue una distribución del dermatoma (Figura 3); su causa más frecuente es la hernia de un disco (Figura 4), estenosis del conducto, espondilosis, degeneración vertebral o estrechez foraminal (19). El estímulo nocivo hace que se generen descargas ectópicas que se perciben como desagradables o como dolor lumbar irradiado a las extremidades, disestesias o parestesias, debilidad y pérdida de reflejos. Sin embargo la falta de los síntomas no excluye el diagnóstico de radiculopatía (20).

La epidemiología no es clara, la incidencia de síntomas oscila entre 12% y 40%, la prevalencia del 5% al 12% y su distribución es igual en ambos sexos (11,21,22). A diferencia del dolor radicular, la radiculopatía, es un estado en el que se bloquea la conducción neurológica y se define por signos objetivos. Si las fibras sensoriales se bloquean, el entumecimiento con distribución del dermatoma es el síntoma y el signo. Si las fibras motoras están bloqueadas, se produce debilidad, la cual es miotomal; finalmente, un bloqueo sensorial o motriz genera disminución de los reflejos. Por lo tanto, la radiculopatía no está definida por el dolor e incluso puede existir dolor radicular y radiculopatía juntas o de manera independientes(23). Por otro lado, el origen segmentario

del dolor radicular podría determinarse a partir de su distribución solo si se produce radiculopatía en combinación con dolor radicular.

Figura 2. Magnitud global del problema



Magnitud del problema, tomado de ChartsBin statistics collector team 2012, Current World Death Rate, ChartsBin.com, viewed 29th March, 2018, <<http://chartsbin.com/view/9449>>

Historia de lumbalgia, obesidad, tabaquismo, sedentarismo, trabajos manuales, exposición a vibración o a posiciones de flexión o rotación lumbar sostenida, trastornos de ansiedad y depresión, son factores de riesgo para radiculopatía lumbosacra, existe además un vínculo genético para el tamaño del canal espinal, aparición de herniación discal y subsecuente radiculopatía (Figura 4) (11,24). Los hombres son más propensos a desarrollar síntomas a los 40 años, mientras que las mujeres se afectan más entre los 50 y 60 años (21) y tienen 3,3 veces más riesgo de tener un mal resultado. En el 60% de los casos el dolor se resuelve antes de tres meses y aproximadamente el 30% de los pacientes persisten con dolor (11).

Figura 3. Distribución del dolor radicular

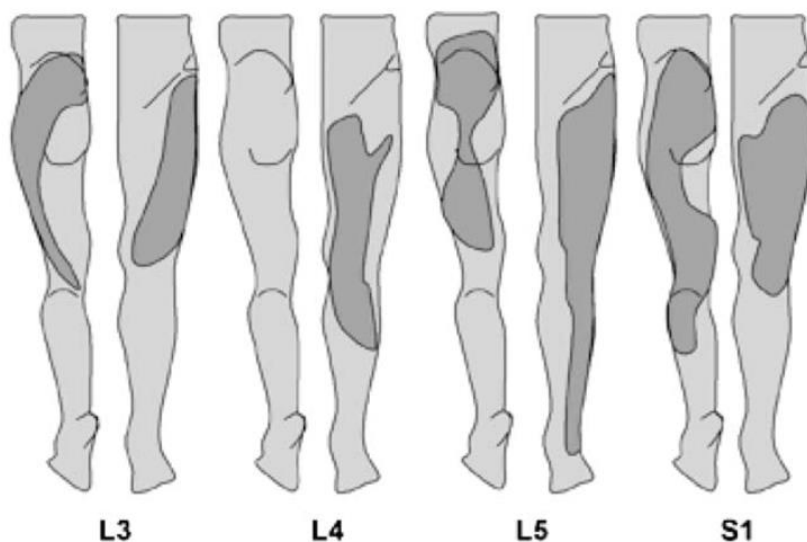
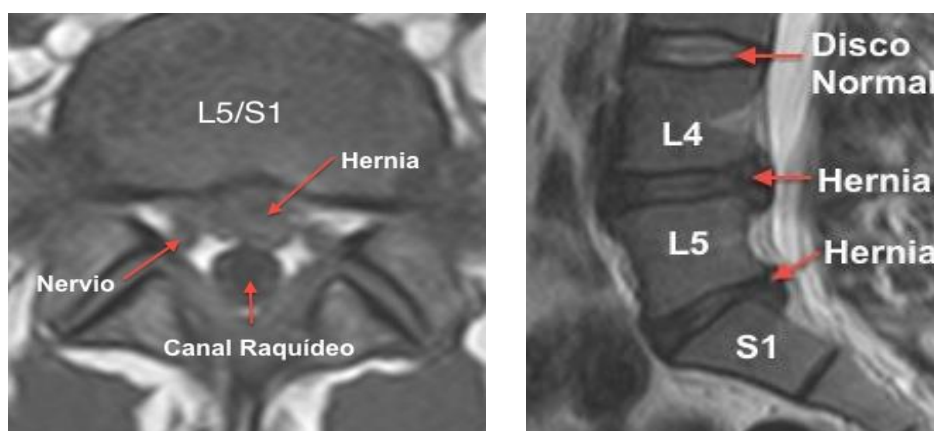


Figura 4. Hernia discal en resonancia



El manejo para tratar el dolor radicular varía según la etiología y gravedad de los síntomas. Entre los medicamentos incluidos están los antiinflamatorios no esteroideos, el acetaminofén, neuromoduladores y en casos graves, los opiáceos; aunque este último está debatido. Las intervenciones no farmacológicas como la fisioterapia se utilizan a menudo, y técnicas intervencionistas como inyecciones epidurales de esteroides y descompresión de

disco percutánea también podrían emplearse. En casos refractarios, la descompresión quirúrgica y fusión espinal es una opción (25,26).

Otras de las causas de dolor neuropático es el el síndrome doloroso regional complejo, un dolor crónico, regional, espontáneo y sin distribución del dermatoma (27). Hay dos tipos de síndromes, diferenciados por la ausencia o presencia de un daño evidente. Según los criterios de Budapest, el dolor es desproporcional al tiempo y a la gravedad del evento incitador, se acompaña de alteraciones sensoriales, vasomotoras, asimetría en la sudoración, cambios en la coloración de la piel o en la temperatura y hallazgos tróficos como distonía, temblor o alteración en el crecimiento de las uñas o los vellos; el diagnóstico se completa cuando no hay otra causa posible. La incidencia es de 5,46/100,000 personas, o 0,55%. Es cuatro veces más frecuente en mujeres, con edad media de inicio de 46 años y se presenta dos veces más en las extremidades superiores (28) (Figura 5).

Figura 5. Distribución de casos por edad y sexo

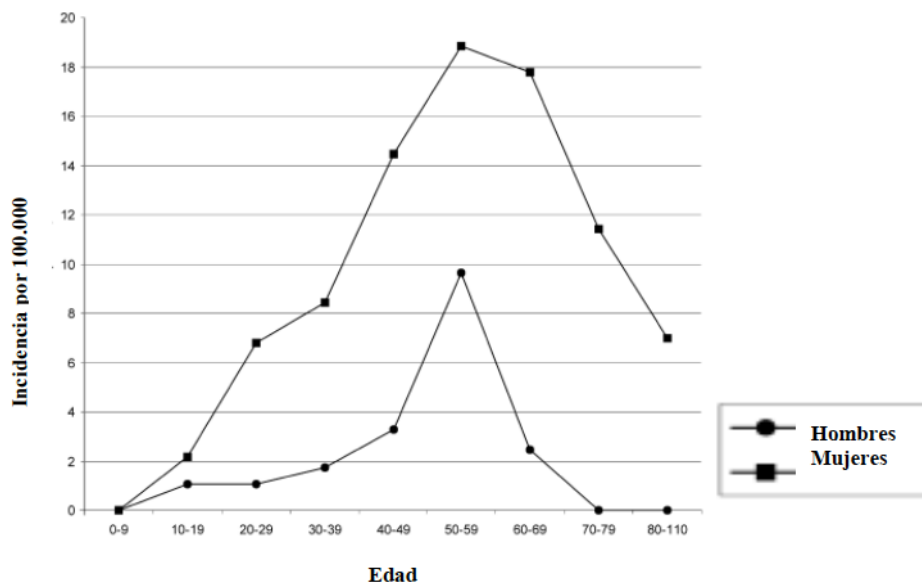


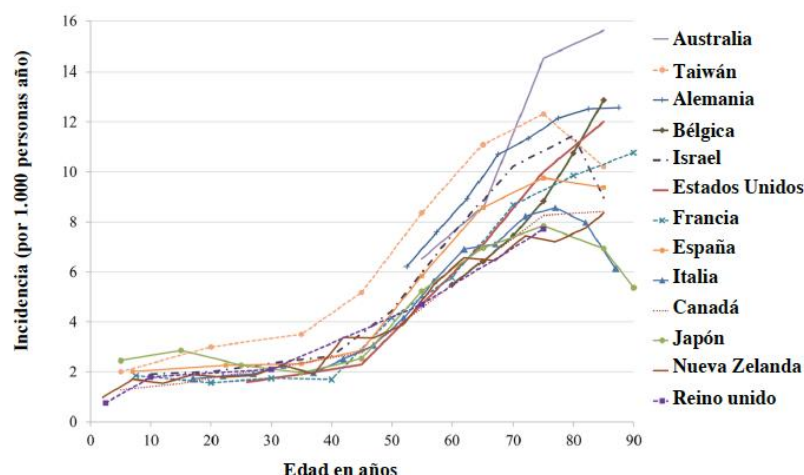
Figura 6. Lesiones y sitios característicos de erupción por herpes zoster



Adicionalmente, la neuralgia post-herpética también genera dolor del dermatoma asociado al diagnóstico de infección por herpes zoster que dura más de 90 días después de la erupción cutánea (29,30). Esta infección es exclusivamente humana e infecta aproximadamente al 98% de las personas. La infección inicial ocurre en la infancia cuando causa la varicela e invade las células epidérmicas causando la erupción típica, el virus invade a los nervios adyacentes y viaja a través de los axones hasta los ganglios de la raíz dorsal donde permanece latente en el 1% al 7% de las neuronas ganglionares sensoriales (31). El virus puede reactivarse, manifestándose nuevamente en la piel y causando dolor con exantemas vesiculares distribuidos a través de dermatomas. La erupción es típicamente de un solo lado, siendo más frecuente a nivel torácico, cervical y facial (Figura 6) (32). El dolor de la neuralgia es urente o punzante, puede acompañarse de disestesias, alodinia, alterar el patrón del sueño, estado de ánimo y la calidad de vida (12). La prevalencia oscila entre 0,09% por año y 0,7 por 1.000 personas, con una incidencia de 3,9 a 41,8/100.000 personas – año. La incidencia (figura 7), es similar en varias partes del mundo, con aumento después de los 50 años (29,33) Se presenta en el 10% al 15% de los individuos infectados, secundaria a la replicación viral reactivada en raíces nerviosas y nervios

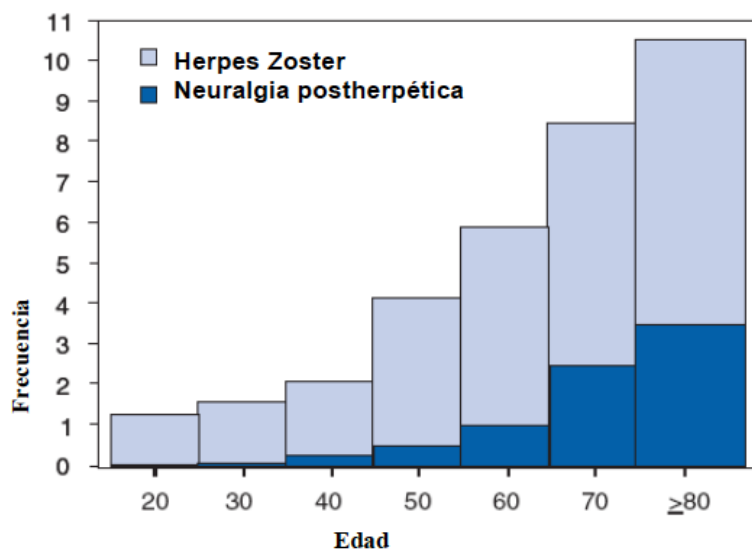
periféricos, ocasionando un proceso sensorial central y periférico mal adaptativo (34). El mayor riesgo para desarrollar neuralgia por herpes es la edad y su incidencia aumenta con esta (Figura 8) (35). Otros factores de riesgo son la raza blanca, ser mujer, inmunocompromiso, enfermedades inflamatorias y exposición a factores como traumas y eventos estresantes (31)

Figura 7. Incidencia del herpes zoster ajustada a la edad



El manejo de la neuralgia post-herpética y síndrome doloroso regional complejo es desafiante (28), especialmente si del 40% al 50% de los pacientes requieren combinar varios manejos farmacológicos, entre los que se incluyen antidepresivos tricíclicos y gabapentinoides; parches de lidocaína y capsaicina (16,17,22), terapias sistémicas con opioides, simpatectomías e incluso existe evidencia, acerca de la estimulación del cordón espinal(28).

Figura 8. Frecuencia de herpes zóster y neuralgia postherpética** por edad en los Estados Unidos*



Finalmente, otra de las causas de dolor neuropático es la neuropatía diabética dolorosa, que consiste en la disminución paulatina y simétrica de la sensibilidad de distal a proximal, a veces acompañada de disestesias o parestesias(36). Puede afectar del 30% al 50% de los diabéticos. Las recomendaciones actuales sugieren tres agentes de primera línea para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa: los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, gabapentinoides y antidepresivos tricíclicos. El empleo de un solo fármaco puede no ser suficiente para el control del dolor, y conducir a la combinación de medicamentos o adición de coadyuvantes de segunda línea, como el tramadol, morfina y oxicodona (37).

Por otro lado, el incremento agudo en las formulaciones, el uso problemático de medicamentos y de sustancias opioides con el correspondiente aumento de las muertes por sobredosis en los últimos diez años, constituyen lo que hoy conocemos como epidemia

opioide, la cual inicialmente generó reacciones generalizadas que cambiaron las percepciones de los analgésicos opiáceos y un clima de polarización entre la población y los mismos médicos, llevando a un miedo irracional sobre la prescripción de estos medicamentos u “opiofobia”. Este temor, finalmente impide la prescripción apropiada de tratamientos y perjudica a los pacientes (38,39). Teniendo en cuenta que los opioides siguen siendo la clase de fármaco más eficaz para controlar el dolor intenso, se debe hacer una selección estricta y muy cuidadosa de los medicamentos que podrían emplearse para el manejo analgésico con el más mínimo riesgo.

Descripción de la intervención

El Tapentadol es un medicamento opioide relativamente nuevo, agonista de receptores Mu (MOR, por sus siglas en inglés MU- opioid receptor), inhibidor de la recaptación de noradrenalina y en menor medida de serotonina. Tiene un gran metabolismo de primer paso, su biodisponibilidad es del 32% después de la administración oral, su volumen de distribución es amplio y cerca del 20% se une a proteínas. El 98% de la dosis consumida se metaboliza a metabolitos inactivos y no inhibe o induce la actividad de ninguna de las isoformas CYP. Su excreción es renal(40). Su uso en pacientes con enfermedad renal o hepática grave no se recomienda y la dosis debe ajustarse en enfermedad hepática moderada (41,42).

El Tapentadol viene presentación en tabletas de liberación rápida de 50, 75 y 100 mg, para administración cada cuatro a seis horas; y tabletas, bioequivalentes, de liberación prolongada de 50, 100, 150, 200 y 250 mg para administración cada 12 horas. La dosis

máxima de Tapentadol de liberación inmediata es de 600 mg/día y de 500 mg/día para la presentación de liberación prolongada (36,43).

Cómo podría funcionar la intervención

El Tapentadol, es un opioide con mecanismo de acción dual, relativamente nuevo, se ha promovido como parte del arsenal para manejo de dolor de características neuropáticas, su afinidad por MOR es 18 a 44 veces menor que la morfina, pero su potencia analgésica es tan solo dos a tres veces menor que la de esta, debido a su mecanismo de acción noradrenérgico adicional, el cual ayuda a la activación de receptores alfa-2 inhibitorios, produciendo analgesia.

En los últimos años la formulación de Tapentadol ha venido en aumento. Las características farmacológicas lo hacen una opción para el manejo de dolor neuropático. Sin embargo, aún cuando la tasa de abuso del Tapentadol comparada con los demás opioides, es baja y la carga de salud pública que genera de aproximadamente el 3% del mercado de opiáceos, su impacto no despreciable. En el estudio de cohortes retrospectivo de Suzanne K, de 2017, se comparó al Tapentadol con tramadol, hidrocodona, morfina, oxicodona, hidromorfona y oximorfona, la tasa trimestral promedio de abuso intencional de Tapentadol por cada 1,000,000 habitantes fue de 0.015 (IC 95%: 0.012 a 0.019), la tasa trimestral promedio de abuso intencionado de Tapentadol por cada 10,000 fórmulas médicas fue de 0.207 (IC 95%: 0.166 a 0.255), mayor que para la hidrocodona (0.131, IC 95%: 0.128 a 0.134), lo que reveló que la hidrocodona es intencionalmente menos abusada que el Tapentadol (0.632 veces menos que la tasa de abuso intencional de Tapentadol), mientras que para la oxicodona, es de 1.356 veces la tasa de abuso intencional de Tapentadol(44). A partir de estos, y ante la necesidad de consumo de medicamentos analgésicos en

enfermedades crónicas, los reportes sobre el bajo, aunque no inexistente, riesgo de desarrollar abuso y tolerancia, sugieren poder usar el Tapentadol por tiempo prolongado (14,27,30,31). Estudios recientes han demostrado resultados positivos en las escalas de dolor y en la valoración de la calidad de vida de los pacientes que usan este medicamento.

Finalmente, el tratamiento de las neuropatías es parte esencial en la atención de un paciente, la disponibilidad de medicamentos como el Tapentadol, con actividad sobre múltiples receptores (Mu, Kappa, Noradrenalina y Serotonina), propone una opción interesante para el manejo y alivio del dolor crónico neuropático (35). Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia de este medicamento en dolor neuropático es débil (16).

La creciente carga social del dolor neuropático y en miras de la evidencia actual disponible, se sugiere que el Tapentadol puede ser útil en dolor de difícil manejo, pero hasta la fecha, no existe una revisión sistemática que abarque el tema de este estudio. Lo cual hace importante y pertinente, emprender una búsqueda sobre el desarrollo y manejo integral, basado en la evidencia, de una patología tan frecuente como el dolor neuropático. Es por esto que una aproximación clara, efectiva y segura para el tratamiento de este tipo de dolor se hace cada vez más necesaria. Especialmente cuando se dispone de medicamentos que sugieren un adecuado control de los síntomas relacionados al diagnóstico.

3. Problema

El dolor neuropático crónico deteriora la calidad de vida de los pacientes (8–10).

Los ensayos clínicos que evalúan la eficacia de los opiáceos para reducir el dolor neuropático se han reportado durante más de 25 años, sin embargo, la gran variabilidad en el diseño del ensayo en términos del tipo de síndrome de dolor neuropático tratado, el tipo de opiáceo administrado y la duración del tratamiento han arrojado siempre resultados contradictorios (47,48); a pesar de una evidencia relativamente modesta (estudios de pequeño tamaño), desde principios de la década del 2000, se ha apreciado un marcado aumento en la prescripción de opioides para dolor no oncológico en general, lo que en algunos países ha llevado a una desviación generalizada con abuso, mal uso y mortalidad (49,50).

El presente estudio pretende evaluar la eficacia analgésica y la seguridad en ensayos clínicos asociados con el uso de Tapentadol en comparación con placebo u otros Opioides para el dolor neuropático crónico en adultos. Especialmente teniendo en cuenta la carga social de la enfermedad y el creciente incremento de uso de opioides para enfermedades crónicas.

4. Justificación

El Tapentadol permite manejar el dolor a partir de diferentes mecanismos de acción, considerando su agonismo opioide Mu e inhibición de la recaptación de noradrenalina y en menor medida de serotonina, sugiere un potencial importante en el tratamiento del dolor neuropático; especialmente teniendo en cuenta que la norepinefrina actúa en las vías de analgesia endógena.

Esta revisión busca ofrecer una guía de consulta de la evidencia actual disponible en términos de efectividad y seguridad de uso del Tapentadol, que permita direccionar un plan de manejo integral, respaldado en la mejor evidencia disponible, para médicos especialistas en dolor que atienden a pacientes que padecen dolor crónico neuropático.

5. Objetivos

Objetivo general

- Evaluar la eficacia analgésica y seguridad en ensayos clínicos asociados con el uso de Tapentadol en comparación con placebo u otros Opioides para el dolor neuropático crónico en adultos.

Objetivos específicos

- Describir el proceso de búsqueda y selección de los estudios incluidos en la revisión.
- Describir las características generales de la población en los estudios incluidos.
- Identificar y comparar los desenlaces de seguridad y efectividad.
- Emitir conclusiones y recomendaciones basadas en los desenlaces y calidad de los estudios

6. Propósitos

El propósito de este trabajo es resumir la mejor evidencia disponible en términos de eficacia analgésica y seguridad en el uso de Tapentadol en comparación con placebo u otros Opioides para el manejo de dolor neuropático crónico en adultos.

7. Aspectos metodológicos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura con Metaanálisis

Estudios incluidos

Se incluyeron en esta revisión ensayos clínicos aleatorizados controlados (ECA) con doble ciego, donde la evaluación de los desenlaces y duración de la terapia fuere entre dos y 12 semanas del inicio del tratamiento.

Fueron excluidos de la revisión estudios no aleatorios, de dolor experimental, informes de casos y estudios observacionales.

Población de referencia

Los estudios seleccionados para esta revisión estaban dirigidos a adultos (≥ 18 años), sin discriminación de raza ni etnia, con una o más condiciones de dolor neuropático crónico que incluyeran:

1. Síndrome de dolor regional complejo (CRPS) tipo II;
2. Neuropatía diabética dolorosa (PDN);
3. Neuralgia post-herpética (NPH);
4. Lesión de la médula espinal;

Cuando se incluyeran estudios con más de un tipo de dolor neuropático, los desenlaces fueron analizados de acuerdo con la condición primaria (si era identificable).

Se excluyeron estudios con participantes con dolor de características mixtas (ej.: Neuropático + nociceptivo), donde el reclutamiento y la respuesta de los dos grupos, no se presentó por separado.

Intervención

Se incluyeron estudios en los que Tapentadol PR (liberación prolongada por sus siglas en inglés) se comparó con placebo u otro agonista opioide de larga acción, incluimos estudios en los cuales los medicamentos se administraron por vía oral, rectal, transdérmico, intravenoso, intramuscular o subcutáneo.

Se excluyeron los estudios en los que: drogas distintas de los agonistas opioides se combinaron con opioides (por ejemplo, codeína con paracetamol); los opioides se administraron por vía epidural o intratecal (considerada esta vía como neuro-modulación)

Selección de desenlaces

Para la selección de los desenlaces se aplicó la metodología de consenso entre los revisores definida por Grade, exportando los desenlaces y calificando su nivel de importancia en la decisión para orientar la terapia de la última versión de la revisión sistemática de opioides en dolor crónico neuropático de Cochrane 2013 (47). los desenlaces determinados con mayor relevancia en la toma de decisión (9/9puntos) fueron la mejoría en la intensidad del dolor, calidad de vida y la proporción de pacientes con eventos adversos serios (verTabla 1) (51).

Tabla 1. Clasificación de la importancia de los desenlaces (GRADE)

Desenlace	Descripción	Puntuación media del grupo
Eficacia	Puntaje de intensidad del dolor	9
Eficacia	Proporción de pacientes que reportan un 50% de mejoría (respondedores)	8
Eficacia	Mejoría global: número de pacientes que reportan estar mejor o mucho mejor	6
Eficacia	Proporción de pacientes que suspenden el tratamiento debido a falta de eficacia	4
Eficacia	Calidad de Vida: Short Form-36: physical functioning, role- physical, bodily pain, social functioning and role-emotional or EuroQol 5-Dimension health status index	9
Seguridad	Proporción de pacientes que suspenden el tratamiento debido a eventos adversos	7
Seguridad	Proporción de pacientes que presentan eventos adversos serios	9
Seguridad	Proporción de pacientes que fallecen durante el estudio	6

Hipótesis

- **H₀**: El Tapentadol es al menos igual de seguro y efectivo que sus comparadores en control del dolor neuropático crónico refractario.
- **H₁**: El Tapentadol es más seguro y efectivo que sus comparadores en el control del dolor neuropático crónico refractario.

8. Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda: Se realizó el levantamiento bibliográfico usando el metabuscador de OVID, filtrando mediante las bases de datos: PubMed (MEDLINE), EMBASE y Lilacs, se consideraron estudios sin publicar (literatura gris) usando la base de datos de CLINICAL TRIALS.

Para la búsqueda en Medline-Pubmed y Cochrane, se utilizaron los siguientes términos descriptores MeSH: ("tapentadol"[Supplementary Concept] OR "tapentadol"[All Fields]) AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]).

Para la búsqueda en Embase, se utilizaron los siguientes términos descriptores del tesauro de Entree: 'neuralgia'/exp AND 'tapentadol'/exp AND 'human'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)

Para la búsqueda en Lilacs, se utilizaron los siguientes términos descriptores “DOLOR” AND “TAPENTADOL”

La búsqueda no se limitó por idioma ni por el tipo de diseño de estudio inicialmente. No se usaron límites para el periodo de publicación de la búsqueda (ver Tabla 2. Reportes de búsqueda de evidencia en base de datos electrónicas.).

Tabla 2. Reportes de búsqueda de evidencia en base de datos electrónicas.

Categoría	Medline-Pubmed	Cochrane	Embase	Lilacs
Estrategia de búsqueda (resultados)	MESH: "palexia"[All Fields] OR "tapentadol"[Supplementary Concept] OR "tapentadol"[All Fields] AND ("neuralgia"[MeSH Terms] OR "neuralgia"[All Fields]) AND hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]	MESH: "Neuralgia" AND "Tapentadol"	Entree: 'neuralgia'/exp p AND 'tapentadol'/exp AND 'human'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta-analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	Términos descriptores "DOLOR" AND "TAPENTADOL"
Plataforma	Pubmed	Cochrane library	Ovid	Portal Regional da BVS
Fecha de Búsqueda	06 mayo de 2018			
Rango de fecha de Búsqueda	Abierto			
Referencias Identificadas	25	34	38	2
Referencias sin Duplicados	39			

Recolección y análisis de datos

Planeamos realizar análisis por separado para los resultados de eficacia de acuerdo con cada comparador en el tratamiento de dolor neuropático, pero los datos fueron insuficientes. Combinamos diferentes tipos de dolor neuropático y comparadores para el análisis de eficacia solo con fines exploratorios. Reunimos información de diferentes condiciones de dolor para reacciones adversas y retiros (drop out), cuando fuere posible.

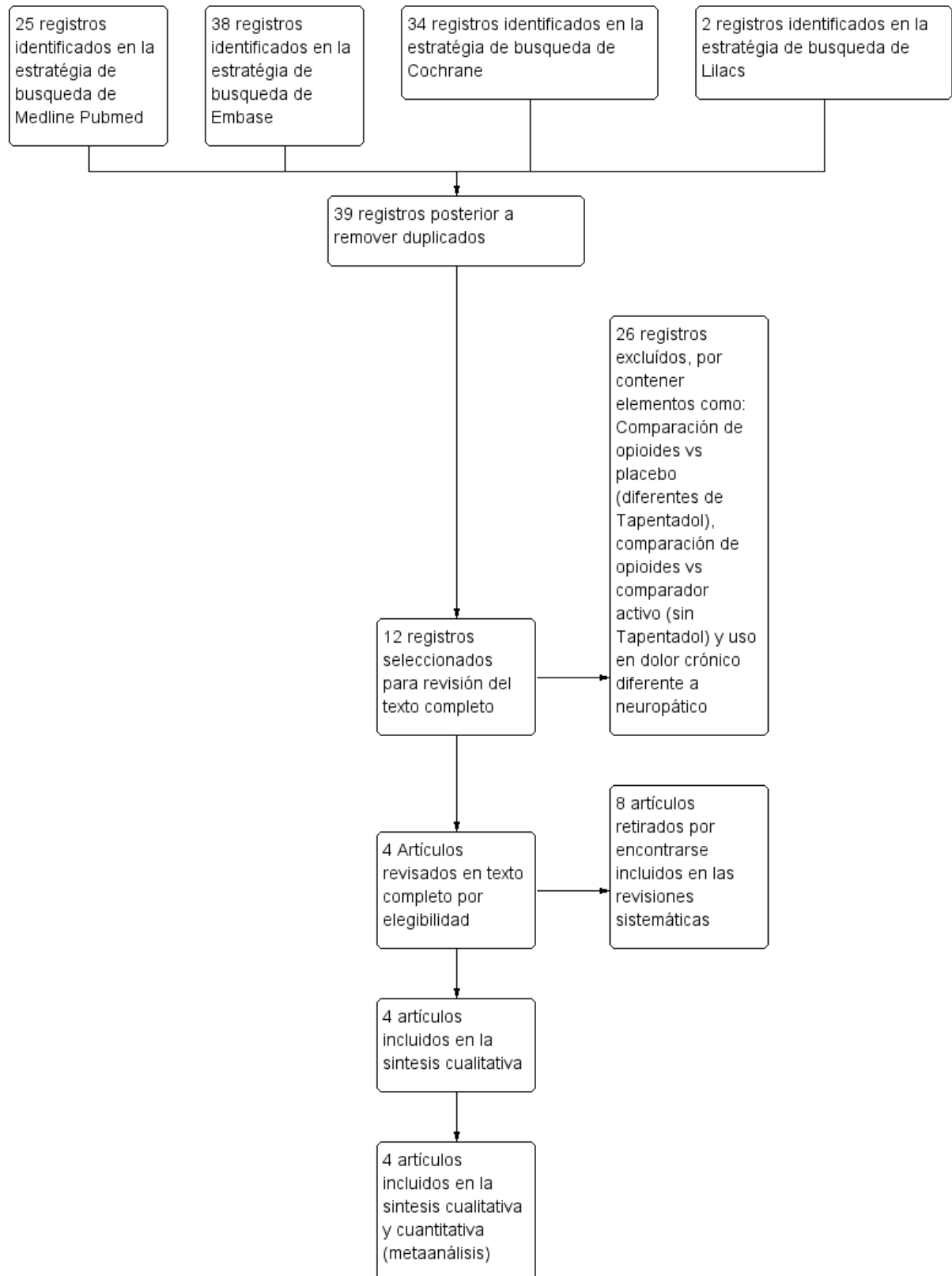
Selección de estudios

Dos revisores inspeccionaron de manera independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias obtenidas a partir de la estrategia de búsqueda, los estudios que claramente no satisfacían los criterios de inclusión fueron eliminados, se obtuvieron y revisaron copias completas de los estudios restantes.

Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión entre los dos revisores; los estudios no fueron anonimizados previo a su inspección.

El diagrama de proceso se describió usando la plantilla de PRISMA (ver Figura 9)

Figura 9. Diagrama de flujo (plantilla Prisma)



Extracción y manejo de los datos

Dos revisores extrajeron los datos de forma independiente utilizando un estándar formulario y verificado para el acuerdo antes de la entrada en la Revisión Manager 5.3 (RevMan 2014). Se incluyó información sobre la condición dolorosa y el número de participantes; tratamiento, régimen de medicamentos y dosis; diseño del estudio (placebo o control activo), duración del estudio y seguimiento, medidas de resultado analgésico, retiros y eventos adversos serios.

Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Usamos el puntaje de Oxford Quality como base para la inclusión (52), lo que limitó la inclusión a los estudios que fueron aleatorizados y doble ciego como mínimo.

Dos revisores evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo para cada estudio, utilizando los criterios descritos en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (53), y adaptado de los utilizados por el Grupo Cochrane para embarazo y parto, con cualquier desacuerdo resuelto por discusión.

Se evaluaron los siguientes aspectos para cada estudio:

1. Generación de secuencia aleatoria [Random sequence generation] (verificando posible Sesgo de selección). Evaluamos el método utilizado para generar la secuencia de asignación como: bajo riesgo de sesgo (cualquier proceso aleatorio; ej.: tabla de números aleatorios; números aleatorios generados por computadora); riesgo de sesgo poco claro (cuando el método utilizado para generar la secuencia no se indicó claramente); o alto riesgo de sesgo (no reportado).

2. Ocultamiento de la asignación [Allocation Concealment] (verificando una posible selección parcializada). El método utilizado para ocultar la asignación a las intervenciones antes de la asignación determinó si la asignación de intervención podría haberse previsto antes o durante el reclutamiento, o cambiado después de la asignación. Evaluamos los métodos como: bajo riesgo de sesgo (por ejemplo, asignación al azar telefónica o central; sobres numerados consecutivamente, sellados, opacos); riesgo poco claro de sesgo (cuando el método no estaba claramente indicado); o alto riesgo de sesgo (no reportado).
3. Cegamiento de participantes y personal [Blinding of participants and personnel] (verificando un posible sesgo de desempeño)
4. Cegamiento de la evaluación de resultados [Blinding of Outcomes assessment] (buscando posibles sesgos de detección). Evaluamos los métodos utilizados para el cegamiento al personal de estudio y a los participantes (todos los resultados) a partir del conocimiento de qué intervención había recibido el participante. Evaluamos los métodos como: bajo riesgo de sesgo (el estudio indicó que estaba cegado y describió el método utilizado para lograr el cegamiento; ej.: tabletas idénticas, combinadas en apariencia y olor); riesgo de sesgo poco claro (el estudio indicó que estaba cegado, pero no proporcionó una descripción adecuada de cómo fue logrado).
5. Datos de resultado incompletos [Incomplete Outcome Data] (verificando un posible sesgo de reporte de deserción), sesgo debido a la cantidad, naturaleza y reporte incompleto de resultados. Evaluamos los métodos usados para el manejo de datos incompletos como: bajo riesgo de sesgo (menos del 10% de los participantes no

completaron el estudio o utilizaron la línea de base análisis de observación llevada adelante, o ambas); riesgo poco claro de sesgo (análisis LOCF¹ usado); o alto riesgo de sesgo (usado 'completer' análisis).

6. Informes selectivos [Selective Reporting] (verificando posibles sesgos de informes). Verificamos si un protocolo de estudio a priori estaba disponible y si todos los resultados del protocolo del estudio se informaron en la publicación del estudio. Asignamos un bajo riesgo de informar sesgos si el protocolo del estudio estaba disponible y todos los estudios preespecificados, así como si se reportaron todos los desenlaces secundarios de manera preespecificada; riesgo poco claro de sesgo si el protocolo del estudio no estaba disponible, pero estaba claro que los informes publicados contenían todos los resultados esperados preespecificados (el texto convincente de esta naturaleza puede ser poco común) y alto riesgo de sesgos si no se informaron resultados primarios preespecificados; uno o más de los resultados primarios se informaron utilizando medidas, análisis métodos o subconjuntos de los datos (subescalas) no preespecificadas; uno o más resultados primarios informados no fueron preespecificados (a menos que se justifique claramente su NO-informe provisto, como un evento adverso inesperado); uno o más de los resultados de interés en la revisión se informó de manera incompleta, que no se pudo ingresar en un metaanálisis; el informe del estudio no incluyó resultados para un resultado clave que se esperaba haber sido informado para tal estudio.

¹ El método de imputación de la Última observación realizada (LOCF: Last Observation Carried Forward) se puede usar cuando los datos son longitudinales (es decir, se han tomado medidas repetidas por sujeto por punto de tiempo). En este método, el último valor no perdido que se halla observado se utiliza para completar los valores perdidos en un momento posterior del estudio; el método asume que la respuesta permanece constante en el último valor observado.

Medidas del efecto del tratamiento

Calculamos NNT como el recíproco de la reducción del riesgo absoluto (52). Para efectos no deseados, el NNT fue tomado como el número necesario para tratar un resultado nocivo adicional (NNH) calculado de la misma manera. Usamos datos dicotómicos para calcular la diferencia de riesgo (DR) con IC del 95% con modelo de efectos fijos a menos que encontráramos heterogeneidad estadística significativa

Se estimó la diferencia de medias para datos continuos en los análisis por medio de la t de Student, bajo modelo de efectos aleatorios.

Unidad de análisis

Planeamos dividir el brazo de tratamiento de control entre activos brazos de tratamiento en un solo estudio si los brazos de tratamiento activo eran no combinados para el análisis; lo anterior limitó el análisis estadístico (por número de estudios disponibles), por lo que para efectos de explorar efectividad y seguridad se unieron en un solo análisis.

Los datos de todos los pacientes individualmente aleatorizados a cada intervención fueron usados en el análisis. Se identificaron situaciones en las cuales los datos fueron censurados/excluidos o si los datos presentados son el número total de eventos o el número total de pacientes que presentaron el evento.

Tratando con datos faltantes

Utilizamos el análisis por intención de tratar (intention-to-treat analysis, ITT) en el que la población ITT consistió en participantes que fueron asignados al azar, tomaron al menos una dosis de la medicación asignada, y siempre se contará con una evaluación basal.

Asignamos cero mejorías a participantes faltantes siempre que fuera posible. La estimación del efecto se calculó únicamente con base en los datos disponibles.

Evaluación de la heterogeneidad

El término heterogeneidad se refiere a la variabilidad en los estudios incluidos en una revisión sistemática. La variabilidad puede estar relacionada con los participantes, las intervenciones y/o desenlaces estudiados, llamada heterogeneidad clínica. Por otra parte, cuando la variabilidad se refiere al diseño del estudio o al riesgo de sesgos, ésta se denomina heterogeneidad metodológica. Por otro lado, la heterogeneidad estadística se refiere a las diferencias en el efecto de la intervención. Las variaciones clínicas determinan la heterogeneidad si el efecto de la intervención es afectado por factores que varían entre los estudios, principalmente las intervenciones específicas o las características de los pacientes incluidos en el estudio.

Para la medición de la heterogeneidad se usa la prueba del I^2 que proporciona una estimación de la variabilidad total entre los estudios respecto a la variabilidad total, en otras palabras, es la proporción de la variabilidad debida en realidad a heterogeneidad por diferencias reales entre los estimadores respecto a la variabilidad debida al azar.

Su valor va de 0 a 100%, considerándose habitualmente los límites de 25%, 50% y 75% para delimitar cuando existe una heterogeneidad baja, moderada y alta, respectivamente. La I^2 no depende de las unidades de medida de los efectos ni del número de estudios, por lo que sí permite comparaciones con distintas medidas de efecto y entre diferentes metaanálisis con diferente número de estudios.

La interpretación se realizó de la siguiente forma:

- 0% a 25%: podría no ser importante
- 25% a 50%: puede representar moderada heterogeneidad
- 50% a 75%: puede representar heterogeneidad sustancial
- 75% a 100%: considerable heterogeneidad

Planeamos tratar la heterogeneidad clínica combinando estudios que examinaran condiciones similares, y para evaluar la heterogeneidad estadística cuando el valor de I^2 fue $> 50\%$ (54).

Evaluación de sesgos de informes

El objetivo de esta revisión fue utilizar resultados dicotómicos de utilidad y valor para las personas con dolor (4). La revisión no dependió de lo que eligieron los autores o no informar de los estudios originales, aunque claramente surgieron dificultades en los estudios que no informaron ningún resultado dicotómico. El sesgo de publicación fue evaluado utilizando un método diseñado para detectar cantidad de datos no publicados con un efecto nulo requerido para hacer cualquier resultado clínicamente irrelevante (generalmente tomado para significar un NNT de 10 o más(55)).

Se utilizaron gráficos en embudo para evaluar el sesgo de publicación

Síntesis de datos

Dada la heterogeneidad clínica significativa esperada (se incluyeron comparadores activos y no activos, así como diferentes tipos de dolor crónico neuropático en un mismo análisis con fines exploratorios) entre estudios, se empleó un modelo de efectos aleatorios para el metaanálisis.

Calidad de la evidencia

Usamos el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia relacionada con los resultados clave enumerados en Tipos de medidas de resultado, según corresponda. Los dos revisores calificamos de forma independiente la calidad de cada resultado.

Prestamos especial atención a la inconsistencia, donde estimaciones puntuales muy variadas entre los estudios o los IC de los estudios mostraran un mínimo o no superposición (56), y potencial sesgo de publicación, basado en la cantidad de datos no publicados requeridos para hacer el resultado clínicamente irrelevante (55).

Además, puede haber circunstancias en las que la calificación general para un resultado en particular debe ajustarse según lo recomendado por las pautas de GRADE(57). Por ejemplo, donde fueron tan pocos los datos que los resultados fueron muy susceptibles al juego aleatorio de azar (estándar gamble), o si un estudio utilizó la imputación LOCF en circunstancias en las que hubo diferencias sustanciales de retiros de eventos, no se tendría confianza en los resultados, y tendría que degradar la calidad de la evidencia por tres

niveles, a muy baja calidad. En circunstancias en las que no había datos reportados para un resultado, informamos el nivel de evidencia como calidad muy baja (58).

Lo anterior, fue soportado en que muchas revisiones Cochrane se basan en gran parte o directamente en pequeños estudios de poca potencia, y en consecuencia cuentan con un alto riesgo de realizar conclusiones y recomendaciones de evidencia basadas en baja calidad de los estudios (59).

Tabla 'Resumen de los hallazgos'

Hemos incluido una tabla de "Resumen de hallazgos"(ver Tabla 7) como se establece en la guía del autor PaPaS (60), y se recomienda en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones(53). La tabla incluye, cuando sea posible, resultados equivalente a un beneficio moderado o sustancial de al menos 30% y al menos 50% de reducción de la intensidad del dolor, PGIC (posiblemente al menos una mejora sustancial y al menos una mejora moderada) (61), cualquier resultado relacionado con el dolor, efectos adversos graves, cualquier evento adverso, retiros por falta de eficacia, retiros debido a eventos adversos y muerte (un particular acontecimiento adverso). Sabíamos que habría limitaciones información, y en el evento, elegimos concentrarnos en aquellos resultados donde alguna información estaba disponible.

Para la tabla 'Resumen de hallazgos' usamos los siguientes descriptores para los niveles de evidencia (62):

1. Alto: esta investigación proporciona una muy buena indicación del efecto probable; la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es bajo.

2. Moderado: esta investigación proporciona una buena indicación del efecto probable; la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es moderado.
3. Bajo: esta investigación proporciona alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que sea sustancialmente diferente es alta.
4. Muy bajo: esta investigación no proporciona una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente diferente es muy alta.

Sustancialmente diferente hace referencia a una diferencia lo suficientemente grande que podría afectar la decisión.

Análisis de subgrupos y heterogeneidad

Planificamos que todos los análisis agruparan los tipos de neuropatía individual, pese a que se espera que las tasas de respuesta de placebo para el mismo resultado puedan variar entre las condiciones, así como los efectos específicos del medicamento(55), la escasa cantidad de estudios sobre neuropatías específicas limitó este tipo de análisis; dado lo anterior, tampoco se planificó análisis de subgrupos, desde la experiencia de revisiones anteriores, este tipo de análisis indica que habría muy pocos datos para cualquier resultado significativo(3,63,64).

Aspectos estadísticos o plan de análisis

Los estudios fueron extraídos de las bases electrónicas con el importador del software de referencias bibliográficas electrónicas Mendeley, posteriormente exportados como citación

en formato RIS e importados al Software Review Manager Versión 5.3 de la Organización Cochrane para la gestión en esta revisión.

Se siguieron los lineamientos del manual metodológico de eficacia y seguridad del IETS1 versión 2014 (vigente al momento de esta revisión).

Análisis de sensibilidad

Es importante determinar si los hallazgos de una revisión sistemática no son dependientes de decisiones arbitrarias o no claras.

El análisis de sensibilidad se llevó a cabo con el fin de comprobar la solidez de los resultados. El análisis de las siguientes categorías se realizó por separado.

1. Estudios sin asignación al azar u ocultación adecuada de la asignación en comparación con las que sí tienen estas características
2. Estudios no ciegos vs estudios ciegos.
3. Estudios utilizando diferentes tipos de analgésicos a los incluidos en el listado (ver Tabla 5).

¹ Instituto de Evaluación de Tecnología Sanitaria, de Colombia

8. Aspectos éticos

El presente estudio corresponde con un estudio observacional de tipo documental (Revisión sistemática). respeta la norma internacional de la Declaración de Helsinki y las normas nacionales decretadas por la resolución 8430 de 1993. Dado el carácter retrospectivo para la recolección de información y el hecho de no contar con intervención diferente de la observación de datos documentales, se trata de un estudio clasificado sin riesgos.

Dado que se trata de la revisión de los reportes en otros estudios, no requiere de consentimiento informado.

No se contará con contacto con datos que permitan la identificación plena de los participantes. Los datos analizados corresponden con datos agregados y serán utilizados únicamente para los propósitos de este estudio.

9. Organigrama

Investigador principal	Dra Laura Nathaly Ricaurte Gracia
Asesor Investigador	Dr Jairo Ricardo Moyano Acevedo
Asesor Temático	Dr Jairo Ricardo Moyano Acevedo
Asesor Estadístico y Metodológico	Dr Mario Mendoza
Agradecimientos a colaboradores	Universidad El Bosque, Programa de Dolor y Cuidado Paliativo

10. Cronograma

	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6	MES 7	MES 8	MES 9	MES 10	MES 11
Definir tema, planteamiento del problema y pregunta de investigación											
Entrega del diseño metodológico a la universidad El bosque para su aprobación											
Recolección Información: búsqueda en la literatura (términos MESH) para realización del marco teórico											
Entrega del protocolo de investigación para aprobación por la Universidad.											
Entrega de primer avance de resultados de búsqueda sistemática de la literatura. Inicio de trabajo de grado final											

según especificaciones de la Universidad											
Entrega de avances de trabajo final de grado, correcciones y entrega de las correcciones.											
Terminar búsqueda sistemática de la literatura, organización y análisis de la información.											
Desarrollo de la discusión, análisis de resultados y conclusiones.											
Finalización del trabajo de grado, entrega para correcciones											
Correcciones de trabajo y entrega definitiva para aprobación											
Diseño de artículo de revisión y aprobación final. Firma y entrega de trabajo final											

11. Presupuesto

Tabla 3. Presupuesto del Estudio

RECURSO	COSTO	FUENTE
Investigadores, Asesores.		
Equipos	0	
Materiales	\$300.000	Investigadores
Material Bibliográfico	\$30.000	Investigadores
Autorizaciones.	0	
Aspectos técnicos	0	

12. Resultados

Descripción de los estudios

La revisión incluyó dos estudios que compararon Tapentadol con placebo (65,66) y un estudio que comparó Tapentadol con Oxicodona/Naloxona (42) (ver Tabla 4)

Resultados de la búsqueda

Llevamos a cabo búsquedas completas; las búsquedas identificaron 25 registros en Medline-Pubmed, 38 Registros en Embase, 34 registros en Cochrane y 2 registros en Lilacs.

39 registros fueron los elegibles para revisión posterior a eliminación de registros duplicados; adicionalmente, se excluyeron 27 registros por contener elementos como: Tapentadol de liberación rápida, comparación de opioides vs placebo (diferentes de Tapentadol), comparación de opioides vs comparador activo (sin Tapentadol) y uso en dolor crónico diferente a neuropático, 8 registros adicionales de revisiones sistemáticas fueron excluidos dado que citaban artículos antes incluidos (duplicidad en revisión sistemática) (3,5,6,48,67–70), posterior a las exclusiones solo 3 estudios cumplieron criterios de inclusión para el análisis cualitativo y cuantitativo (ver Figura 9).

Estudios incluidos

Se incluyeron cuatro estudios, que aportaron un total 706 pacientes aleatorizados, 362 que recibieron Tapentadol, 130 que recibieron Oxicodona/naloxona PR y 344 que recibieron placebo.

- Desenlaces de efectividad:

Se exportaron los desenlaces de efectividad combinados entre estudios, encontrando que Tapentadol fue favorecido vs Placebo, de forma significativa en disminución media del puntaje de intensidad del dolor (-1,23 [IC: -1,60 a -0,53]), proporción de pacientes que alcanzan mejoría del 50% (0,62 [IC: 0,45 a 0,85]) (Figura 9, Figura 10 y **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Se realizó un análisis exploratorio adicional incluyendo la población de Barón, 2016, que incluía comparador activo (Oxicodona/naloxona PR), apreciando heterogeneidad (explicada en el comparador) con persistencia de la dirección del efecto a favor de Tapentadol (Figura 13).

- Desenlaces de Seguridad:

Como desenlace de seguridad homogéneo entre estudios se encontró la proporción de pacientes que discontinúan (suspenden) la terapia en relación con eventos adversos, encontrando que Tapentadol fue favorecido vs placebo de forma significativa (1,78 [IC: 1,04 a 3,03]) (Figura 12), al igual que vs Oxicodona/Naloxona (no significativa) en la dirección del efecto global al análisis exploratorio (Figura 14).

- Calidad de los hallazgos

Los estudios incluidos en esta revisión mostraron, calidad moderada a baja, dadas las diferencias en el diseño en los estudios de Barón (2015 y 2016) como el uso comparador activo en etiqueta abierta en pacientes con dolor de origen mixto (dolor lumbar con componente neuropático), así como, los desenlaces medidos en diferencias de medias por método de aproximación de mínimos cuadrados, limitaron el alcance de las conclusiones conjuntas (Figura 15).

Figura 10. Disminución media del Puntaje de intensidad del dolor

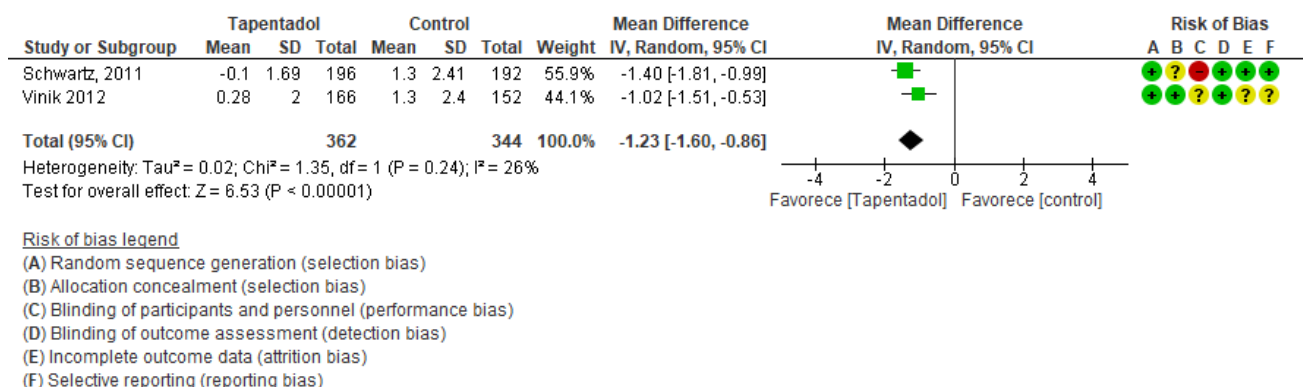


Figura 11. Proporción de pacientes que alcanza un 50% de mejoría en la intensidad del dolor

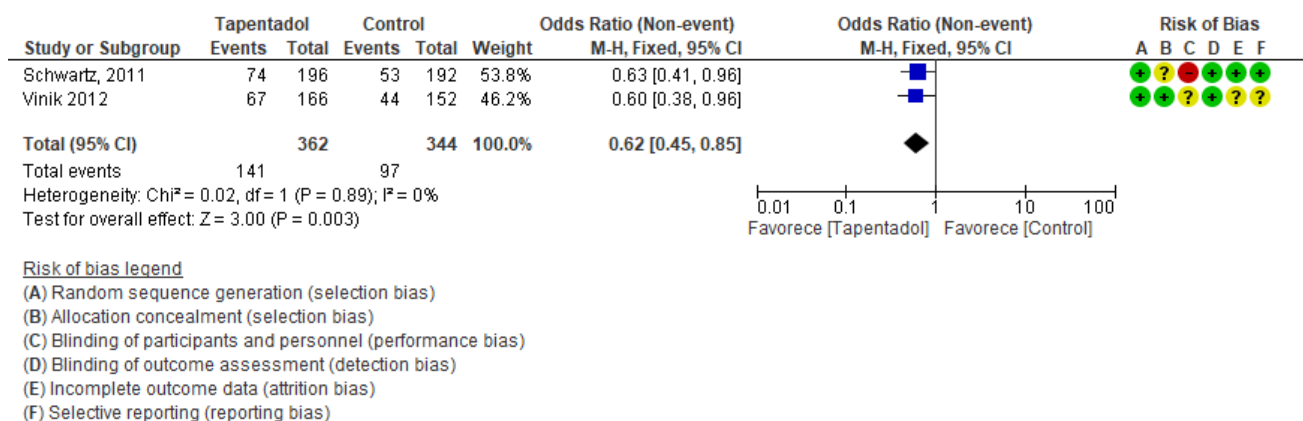
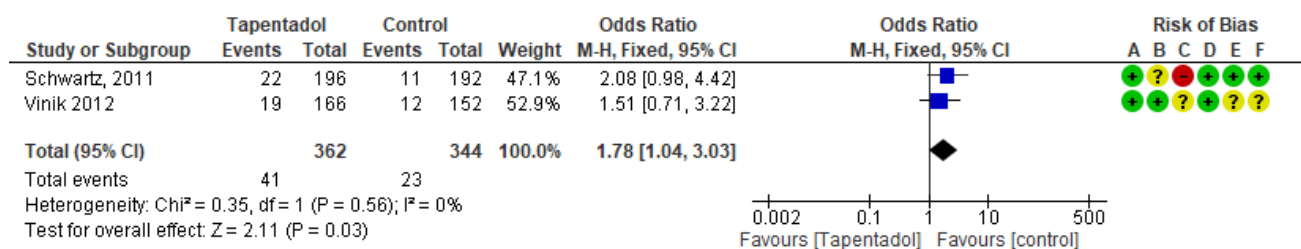


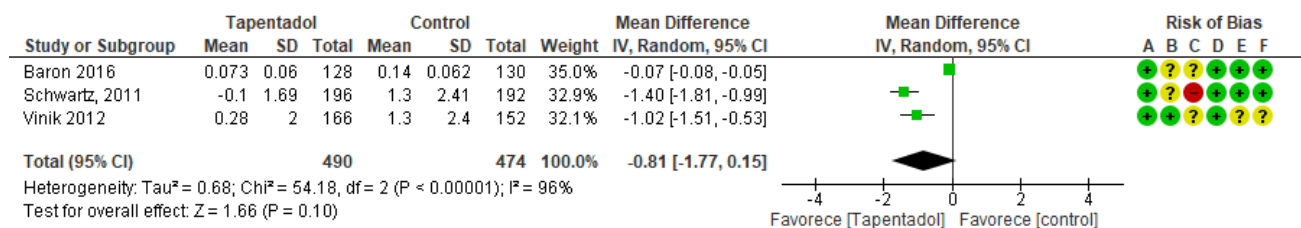
Figura 12. Discontinuación de la terapia por eventos adversos



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

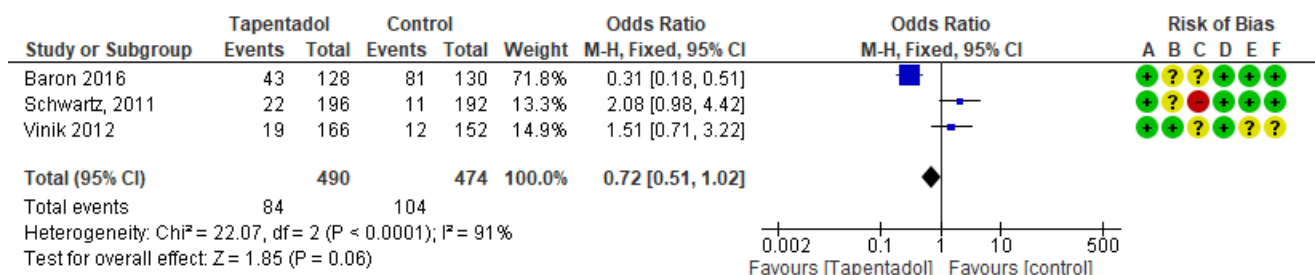
Figura 13. Análisis exploratorio que incluye el estudio Barón, 2016 (comparador activo con oxicodona/naloxona) para disminución del dolor



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Figura 14. Análisis exploratorio que incluye el estudio Barón, 2016 (comparador activo con oxicodona/naloxona) para Discontinuación de la terapia por eventos adversos



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)

Figura 15. Resumen de riesgo de sesgo: Revisión a juicio de los autores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

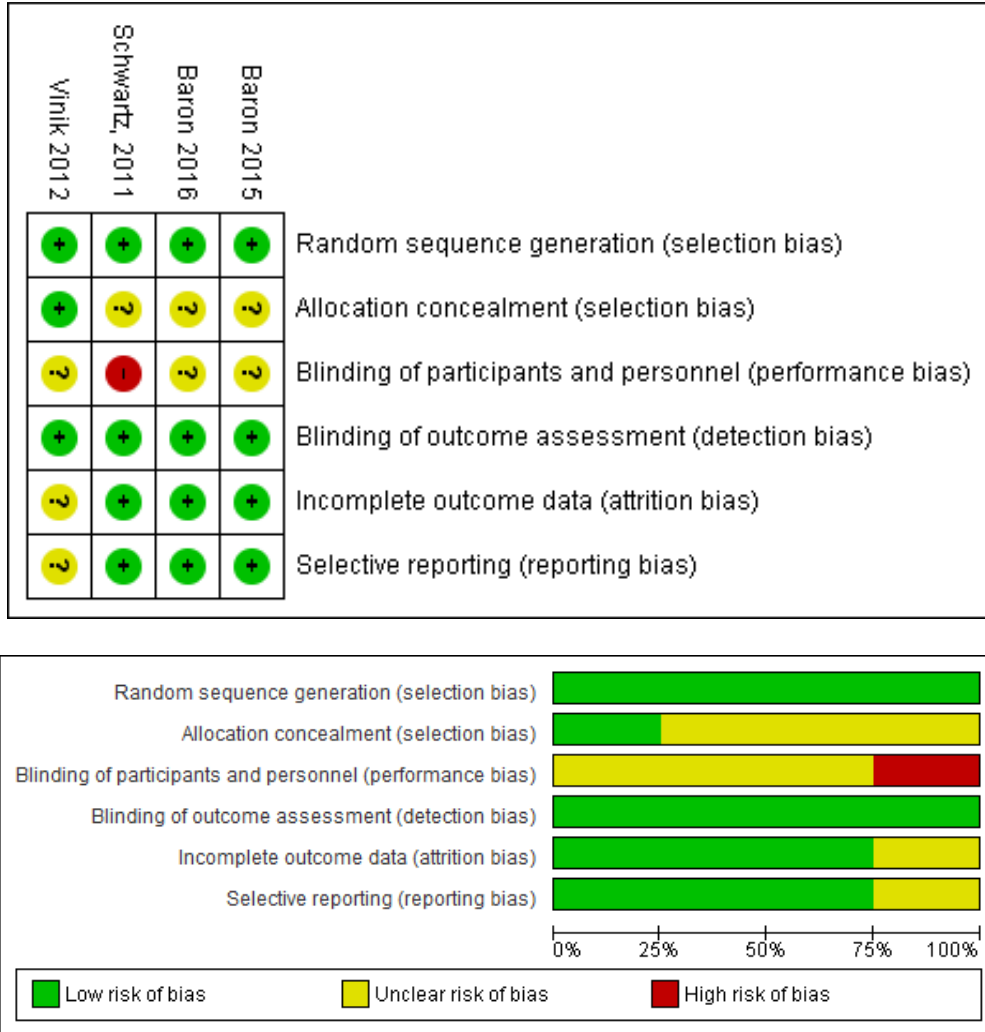


Tabla 4. Resumen de resultados

EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL TAPENTADOL EN DOLOR CRÓNICO NEUROPATICO						
Población: Adultos (≥ 18 años), sin discriminación de raza ni etnia, con una o más condiciones de dolor neuropático crónico						
Intervención: Tapentadol PR (liberación prolongada por sus siglas en inglés)						
Comparador: Placebo u otro agonista opiode de larga acción, incluimos estudios en los cuales los medicamentos se administraron por vía oral, rectal, transdérmico, intravenoso, intramuscular o subcutáneo						
Desenlaces	Comparación ilustrativa de riesgos (IC 95%)		Efecto relativo	# de Participantes	Calidad de la evidencia	Comentarios
	Riesgo asumido	Riesgo correspondiente	(IC 95%)	(Estudios)	(GRADE)	
	[control]	[Tapentadol]				
Disminución del puntaje medio del dolor	1,3 (2,41) ¹ 1,3 (2,4) ²	-0,1 (1,69) ¹ 0,28 (2,0) ²	(-1,23 [-1,60 a -0,53]	395 ¹ 256 ²	⊕⊕⊕⊖ ** ⊕⊕⊕⊖ ***	Se trató de estudios de efectividad y seguridad contra placebo. Los estudios incluidos fueron calificados con nivel de calidad bajo y moderado (respectivamente) , se excluyen del resumen de los hallazgos el estudio de Baron (2015 y 2016) que comparó oxicodona/naloxo na con tapentadol por tratarse de un estudio con alto riesgo de sesgo
[describe el cambio promedio en la intensidad del dolor, determinada por mediciones obtenidas a la puntuación de la escala numérica del dolor 0 a 10]						
Proporción de pacientes que alcanza un 50% de mejoría en la intensidad del dolor	53/192 ¹ 44/152 ²	74/196 ¹ 67/166 ²	0,62 [0,45 a 0,85]	395 ¹ 256 ²	⊕⊕⊕⊖ ** ⊕⊕⊕⊖ ***	
[50% de mejora en la intensidad del dolor]						
Discontinuación de la terapia por eventos adversos	11/192 ¹ 12/152 ²	22/196 ¹ 19/166 ²	0,62 [0,45 a 0,85]	395 ¹ 256 ²	⊕⊕⊕⊖ ** ⊕⊕⊕⊖ ***	
[Proporción de individuos que suspenden la terapia en relación con eventos adversos]						
¹ (42) ² (71)*OR [Odds Ratio: Razón de ventajas]						
GRADE Working Group grades of evidence						
**Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.						
***Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.						

13. Discusión

Como bien es sabido, el uso de opioides no es la primera línea de manejo para entidades crónicas, más cuando a través del tiempo, las guías de práctica clínica refutan su uso, un ejemplo son las guías de manejo en dolor crónico benigno, en las cuales el uso de opioides se restringe solo para crisis de dolor y sugiere solo el uso de opioides de liberación rápida y vida media corta.

Los hallazgos de esta revisión muestran que, comparado con placebo, el Tapentadol de liberación modificada tiene mayor eficacia en el manejo de dolor neuropático. A pesar de esto, no existe diferencia significativa cuando se compara Tapentadol versus oxicodona/naloxona. Este hallazgo debe tomarse con cautela, pues no hay claridad en el tipo de dolor estudiado, ya que en los estudios no se especifica el momento de evaluación de la intensidad de dolor. Por lo tanto, esto limita la aplicación del medicamento en casos de dolor dinámico o en reposo.

Adicionalmente, aunque el resultado de la disminución de dolor con el uso de Tapentadol fue estadísticamente significativa, la percepción de dolor por parte del paciente pudiera no ser clínicamente importante o significativa para definir el uso de este medicamento como parte del tratamiento base del dolor neuropático.

En cuanto a seguridad, mostro ser más seguro usar placebo que Tapentadol. Sin embargo, no se estudió la relación entre los que suspendieron y no el tratamiento activo (uso de Tapentadol), y no conocemos la proporción de eventos adversos presentados en este grupo de pacientes, lo que conlleva a subestimar la presencia de eventos adversos secundarios al uso de este medicamento.

Un gran sesgo de esta revisión es la poca cantidad de estudios disponibles que respalden el uso de este medicamento en la patología estudiada, y algunos de los pocos estudios enlistados, cuentan con patrocinio y financiamiento de la casa farmacéutica encargada de la producción de Tapentadol. Además, uno de los estudios seleccionados, mostro riesgo de sesgo en el cegamiento de los participantes cuando se evaluó según la escala de GRADE. Lo que podría sugerir que los participantes que conocieran la intervención administrada pudieran favorecer el grupo que recibe el medicamento.

Finalmente, en el contexto de la actual opiofobia las recomendaciones deben ser prudentes y basadas en evidencias con resultados demostrados. Así mismo, como especialistas de dolor, el trabajo analgésico debiera centrarse en las líneas de tratamiento inicial ya establecidas y agotar al máximo dichos recursos, especialmente teniendo en cuenta que aun el uso por tiempo corto de opioides en crisis de dolor agudo podría generar tolerancia e incluso dependencia a estos fármacos.

En nuestra práctica clínica es considerable la cantidad de Tapentadol que encontramos formulado, especialmente cuando se trata de un dolor con componente mixto (somático y neuropático), pero desconocemos la indicación exacta para su administración y desconocemos también la evidencia que respalde su uso.

A partir de esto, es importante concluir que esta revisión no demostró que el Tapentadol pudiera ser empleado como tratamiento de entrada y que los efectos adversos, aunque no están debidamente registrados en los estudios seleccionados, pueden estar presentes.

Debe limitarse el uso de opioides en entidades crónicas, especialmente sin son de origen benigno y más cuando el tratamiento analgésico sugiere ser prolongado. Se deben realizar más estudios para concluir de manera exacta la indicación del uso de Tapentadol.

14. Conclusiones

Existe información modesta sobre el uso de Tapentadol en el dolor neuropático, la información a la fecha para determinar su eficacia y seguridad en esta condición proviene de estudios pequeños en comparación con placebo, las comparaciones con otros opioides cuentan con diseños heterogéneos con riesgo potencial de sesgo

La evidencia del beneficio del Tapentadol fue escasa, pero de buena calidad. aunque con escasa significancia clínica, lo que significa que no proporciona una indicación confiable del efecto probable.

15. Referencias

1. Schröder W, Vry J De, Tzschentke TM, Jahnel U, Christoph T. Differential contribution of opioid and noradrenergic mechanisms of tapentadol in rat models of nociceptive and neuropathic pain. *Eur J Pain* [Internet]. 2010 Sep [cited 2018 May 6];14(8):814–21. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2010.05.005>
2. Förster M, Helfert S, Dierschke R, Großkopf M, Hüllemann P, Keller T, et al. Evaluation of the antihyperalgesic effect of tapentadol in two human evoked pain models - the TapCapMentho pilot trial. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2016 Sep 10 [cited 2018 May 3];17(13):1717–25. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2016.1201071>
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(2):162–73. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L601244852>
4. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 May 22 [cited 2018 Jun 11];5:CD011669. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530786>
5. 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 [Internet]. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. L.E. Chaparro, Hospital Pablo Tobon Uribe, Anesthesiology Department, Medellin, Colombia; 2013. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L620559670>
6. Moore A, Schug SA. Re: Thakur et al. Impact of Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone on Outcomes Affecting Patients' Daily Functioning in Comparison With Extended-Release Tapentadol: A Systematic Review. *Clin Ther* [Internet]. 2015;37(8):1866–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605039238>
7. Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Müller M, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract* [Internet]. 2016;16(5):600–19. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610950188>
8. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. *IASP Pain Terminology*. 1994. 240 p.
9. Van Hecke O, Austin SK, Khan R a., Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in

- the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155(4):654–62.
10. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* [Internet]. 2008 Jun [cited 2018 Jun 11];136(3):380–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17888574>
 11. Van Boxtel K, Cheng J, Patijn J, van Kleef M, Lataster A, Mekhail N, et al. Lumbosacral radicular pain. Vol. 10, *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2010. p. 339–58.
 12. Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, Oaklander AL, Johnson RW. The impact of varicella zoster virus: Chronic pain. *J Clin Virol*. 2010;48(SUPPL 1):S8–13.
 13. Unido R, Unidos E. Dolor neuropático Epidemiología del dolor neuropático : ¿ qué frecuencia e impacto tiene el dolor neuropático ? En general , el dolor con características neuropáticas es más intenso , y está asociado a peor salud , en todas las dimensiones medidas que el. *IASP Pain Terminol*. 2014;
 14. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* [Internet]. [cited 2018 May 8];19(6):328–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25479151>
 15. Forstenpointner J, Otto J, Baron R. Individualized neuropathic pain therapy based on phenotyping. *Pain* [Internet]. 2017 Oct [cited 2018 Jun 11];159(3):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29447136>
 16. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: Which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015;156(4):S104–14.
 17. Alles SRA, Smith PA. Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2018;70(2):315–47. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.117.014399>
 18. Kalso E, Aldington DJ, Moore RA. Drugs for neuropathic pain. *BMJ* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2018 Jun 11];347:f7339. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355386>
 19. Izzo R, Popolizio T, D’Aprile P, Muto M. Spinal pain. *Eur J Radiol*. 2015;84(5):746–56.
 20. Phase A. Lumbosacral Radiculopathy Treatment & Management. *StatPearls*. 2017;1–8.
 21. Tarulli AW, Raynor EM. Lumbosacral Radiculopathy. *Neurol Clin*. 2007;25(2):387–405.
 22. Tawa N, Rhoda A, Diener I. Accuracy of clinical neurological examination in diagnosing lumbo-sacral radiculopathy: A systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):1–11.
 23. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and

- radicular pain. *Pain*. 2009;147(1–3):17–9.
24. Casey E. Natural History of Radiculopathy. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2011;22(1):1–5.
 25. Kaye AD, Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Bakshi S, Benyamin R, et al. Efficacy of Epidural Injections in Managing Chronic Spinal Pain: A Best Evidence Synthesis. *Pain Physician*. 2015;18(6):E939-1004.
 26. Lee J, Gupta S, Price C, Baranowski a. P. Low back and radicular pain: A pathway for care developed by the British Pain Society. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):112–20.
 27. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–74.
 28. Urits I, Shen AH, Jones MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex Regional Pain Syndrome , Current Concepts and Treatment Options. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;20(10).
 29. Thakur R, Philip AG. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: An evidence-based approach. *Suppl To J Fam Pract*. 2012;61(9):9–15.
 30. Watson CPN. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Can Med Assoc J*. 2010;182(16):1713–4.
 31. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices Centers for Disease Control and P. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vol. 57, *MMWR Recomm Rep*. 2008. p. 1–4.
 32. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;XX(X):1.
 33. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun;4(6):e004833–e004833.
 34. Wallace M. Reducing the Pain Relief Deficit : Practical Guidance for Optimizing Postherpetic Neuralgia Treatment. *Medscape*. 2012;1–7.
 35. Bruckenthal P, Barkin RL. Options for treating postherpetic neuralgia in the medically complicated patient. Vol. 9, *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2013. p. 329–40.
 36. Vadivelu N, Kai A, Maslin B, Kodumudi G, Legler A, Berger JM. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:95–105.
 37. Desai B, Freeman E, Huang E, Hung A, Knapp E, Breunig IM, et al. Clinical value of tapentadol extended-release in painful diabetic peripheral neuropathy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7(2):203–9.
 38. Rose ME. Are Prescription Opioids Driving the Opioid Crisis? Assumptions vs Facts. *Pain Med*. 2017;(February):1–15.

39. Rudd R a, Seth P, David F, Scholl L. Increases in Drug and Opioid-Involved Overdose Deaths--United States, 2010--2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:1445–52.
40. Singh D, Nag K, Shetti A, Krishnaveni N. Tapentadol hydrochloride: A novel analgesic. *Saudi J Anaesth*. 2013;7(3):322.
41. Pierce DM, Shipstone E. Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2012 Dec 5 [cited 2018 May 3];29(8):663–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049909111434634>
42. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2011;27(1):151–62. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L360186383>
43. Rodríguez MAL. Tapentadol, una nueva opción terapéutica. *Rev Colomb Anestesiol*. 2011;39(3):375–85.
44. Vosburg SK, Severtson SG, Dart RC, Cicero TJ, Kurtz SP, Parrino MW, et al. Assessment of Tapentadol API Abuse Liability with the Researched Abuse, Diversion and Addiction-Related Surveillance (RADARS) System. *J Pain*. 2017;
45. Cepeda MS, Fife D, Ma Q, Ryan PB. Comparison of the risks of opioid abuse or dependence between tapentadol and oxycodone: Results from a cohort study. *J Pain*. 2013;14(10):1227–41.
46. Butler SF, Mcnaughton EC, Black R a. Tapentadol abuse potential: A postmarketing evaluation using a sample of individuals evaluated for substance abuse treatment. *Pain Med (United States)*. 2015;16(1):119–30.
47. McNicol E, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain (Review). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013;(8). Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006146.pub2/epdf/standard>
48. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Petzke F, Häuser W. [Opioids in chronic neuropathic pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. *Schmerz* [Internet]. 2015 Feb 8 [cited 2018 May 8];29(1):35–46. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00482-014-1455-x>
49. Oderda GM, Lake J, Rüdell K, Roland CL, Masters ET. Economic Burden of Prescription Opioid Misuse and Abuse: A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2015 Oct 2 [cited 2018 Jun 11];29(4):388–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26654413>
50. Meyer R, Patel AM, Rattana SK, Quock TP, Mody SH. Prescription Opioid Abuse: A Literature Review of the Clinical and Economic Burden in the United States. *Popul Health Manag* [Internet]. 2014 Dec [cited 2018 Jun 11];17(6):372–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075734>

51. Aguayo-Albasini JL, Flores Pastor B, Soria Aledo V. Sistema GRADE : clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de recomendación. *Cirugía Española*. 2016;92(2):82–8.
52. Jadad AR, R Andrew M, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1–12.
53. The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. 2011. Available from www.cochrane-handbook.org. Available from: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
54. L'Abbé K, Detsky A, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. *Ann Intern Med*. 1987;107:224–33.
55. Moore AR, Barden J, Derry S, McQuay H. Managing potential publication bias. In: *Systematic reviews in pain research: methodology refined*. 2007. p. 15–23.
56. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - Inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(12):1294–302.
57. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):151–7.
58. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables - Binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(2):158–72.
59. Roberts I, Ker K, Edwards P, Beecher D, Manno D, Sydenham E. The knowledge system underpinning healthcare is not fit for purpose and must change. *BMJ*. 2015;350.
60. Thomas J, Erskine A. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group. About Cochrane Collab [Internet]. 2013; Available from: papas.cochrane.org/%0Aapapas-documents
61. Dworkin R, Turk D, Wyrwich K, Beaton D, Cleeland C, Farrar J. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* [Internet]. 2008;9(2):105–21. Available from: <http://www.sciencedirect.com.ez.sun.ac.za/science/article/pii/S1526590007008991>
62. Cochrane Effective Practice and Organisation of Care. EPOC worksheets for preparing a Summary of Findings (SoF) table using GRADE [Internet]. EPOC Resources for review authors. Oslo; 2017. Available from: epoc.cochrane.org/epoc-specific-resourcesreview-%0Aauthors
63. Duehmke R, Derry S, Wiffen P, Bell R, Aldington D, Moore R. Tramadol for neuropathic pain in adults (review). Vol. 6, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. p. 1–51.
64. Sommer C, Welsch P, Klose P, Schaefer R, Petzke F, Häuser W. Opioids in chronic neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and

- safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. *Schmerz* [Internet]. 2015;29(1):35–46. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600407752>
65. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 May 3];16(5):580–99. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12308>
 66. Baron R, Jansen J-P, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Müller M, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract* [Internet]. 2016 Jun [cited 2018 May 3];16(5):600–19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/papr.12361>
 67. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* [Internet]. 2013;16(1):27–40. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368176140>
 68. Snedecor SJ, Sudharshan L, Cappelleri JC, Sadosky A, Mehta S, Botteman M. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy [Internet]. Vol. 14, *Pain Practice*. S.J. Snedecor, Pharmerit International, 4350 East-West Highway, Suite 430, Bethesda, MD 20814, United States; 2014. p. 167–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L52518803>
 69. Coluzzi F, Ruggeri M. [Clinical and economical evaluation of new analgesics for the management of chronic pain]. *Recenti Prog Med* [Internet]. 2014;105(11):415–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600434723>
 70. Schwartz S, Etropolski MS, Shapiro DY, Rauschkolb C, Vinik AI, Lange B, et al. A Pooled Analysis Evaluating the Efficacy and Tolerability of Tapentadol Extended Release for Chronic, Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2015;35(2):95–108. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L600783202>
 71. Vinik A, Shapiro D, Rauschkolb-Löffler C, Lange B, Karcher K, Pennett D, et al. Efficacy and tolerability of tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study. *J Pain* [Internet]. 2012;13(4):S72. Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L71378523>

16. Anexos

Tabla 5. Registro Sanitario y Forma Farmacéutica de Tapentadol

Titular registro	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas
N02AX06 (TAPENTADOL CLORHIDRATO EQUIVALENTE A TAPENTADOL)	INVIMA 2018M- 0014702-R1	PALEXIS® RETARD 25MG	Contraindicaciones: Pacientes con hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, Tapentadol, o a cualquier componente del producto.
	INVIMA 2018M- 0014509-R1	PALEXIS® RETARD 50MG	En situaciones en las que los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide estén contraindicados, es decir pacientes con depresión respiratoria significativa (en escenarios en donde no haya monitoreo o con ausencia de equipo de resucitación) y pacientes con asma bronquial aguda o severa o hipercapnia.
	INVIMA 2018M- 0014481-R1	PALEXIS® RETARD 100 MG	En cualquier paciente que padezca o se sospecha que padezca íleo paralítico.
	INVIMA 2018M- 0014566-R1	PALEXIS® RETARD 150 MG	En pacientes con intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, analgésicos de acción central o drogas psicotrópicas.
	INVIMA 2018M- 0014496-R1	PALEXIS® RETARD 200 MG.	En pacientes que se encuentren recibiendo inhibidores de la MAO o quienes los hayan estado tomado durante los últimos 14 días.
	INVIMA 2018M- 0014485-R1	PALEXIS® RETARD 250 MG	Precauciones y advertencias: potencial para el abuso. como ocurre con otros fármacos que tienen actividad agonista del receptor mu-opioide, Palexis® tiene potencial de abuso. Esto debe considerarse cuando se prescribe o se suministra Palexis® en situaciones donde exista una inquietud sobre un alto riesgo de uso incorrecto, abuso o uso recreativo.
			Todos los pacientes tratados con fármacos que tengan actividad agonista del receptor mu-opioide deberán ser monitoreados de forma cercana para detectar la aparición de signos de abuso y adicción.

Riesgo de depresión respiratoria: a dosis elevadas o en pacientes con sensibilidad a los agonistas del receptor mu-opioide, Palexis® puede producir depresión respiratoria relacionada con la dosis. por lo tanto, Palexis® debe administrarse con precaución a pacientes con anomalías de las funciones respiratorias. Deberán considerarse analgésicos no agonistas del receptor mu-opioide alternativos y Palexis® deberá ser empleado sólo bajo una estricta supervisión médica utilizando la dosis efectiva más baja en dichos pacientes. si se presenta depresión respiratoria, deberá ser tratada como cualquier depresión respiratoria inducida por un agonista del receptor mu-opioide.

Traumatismo craneoencefálico y aumento en la presión intracraneal.

Como ocurre con otros fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide, Palexis® no deberá utilizarse en pacientes que puedan ser particularmente susceptibles a los efectos intracraneales de la retención de dióxido de carbono como quienes presenten evidencias de aumento en la presión intracraneal, trastornos en la conciencia o coma. los analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden ocultar el curso clínico de pacientes con traumatismo craneoencefálico.

Palexis® debe utilizarse con precaución en pacientes con traumatismo craneoencefálico y tumores cerebrales.

Convulsiones. Palexis® no ha sido evaluado sistemáticamente en pacientes con un trastorno convulsivo, y dichos pacientes fueron excluidos de estudios clínicos. sin embargo, como ocurre con otros analgésicos con actividad agonista del receptor mu-opioide Palexis® debe ser prescrito con precaución en pacientes con un historial de trastornos convulsivos o cualquier condición que pueda poner al paciente en riesgo de sufrir convulsiones.

Riesgo en Insuficiencia renal: Palexis® no ha sido estudiado en

estudios controlados de eficacia en pacientes con insuficiencia renal severa, por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Riesgo en insuficiencia hepática. sujetos con insuficiencia hepática leve y moderada mostraron un incremento de 2 y 4 veces en la exposición sistémica respectivamente, comparados con los sujetos con función hepática normal. Palexis® deberá utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada, especialmente al inicio del tratamiento. Palexis® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población. uso en enfermedad pancreática / tracto biliar los fármacos con actividad agonista del receptor mu-opioide pueden causar espasmo del esfínter de Oddi. Palexis® deberá utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad del tracto biliar, incluyendo pancreatitis aguda.

Tabla 6. Registro Sanitario y Forma Farmacéutica de Mezcla: Oxicodona Clorhidrato Anhidra / Naloxona Clorhidrato Dihidrato

Titular registro	Registro Sanitario	Nombre Comercial	Consideraciones Farmacéuticas	Indicación
N02AA05 (Mezcla: OXICODONA CLORHIDRATO ANHIDRA / NALOXONA CLORHIDRATO DIHIDRATO)	INVIMA 2015M-0016255	TARGIN (R) 10 MG /	Contraindicaciones: está contraindicado en	Está indicado para el manejo de dolor crónico de intensidad moderada a severa.
		5 MG TABLETAS DE	pacientes con hipersensibilidad a la	
		LIBERACIÓN	oxicodona, a otros analgésicos opioides, o a	
	INVIMA 2008 M-010519 R1	PROLONGADA	cualquier excipiente de la formulación.	
			En pacientes con obstrucción mecánica del	
		TARGIN ® 20 MG /	tracto gastrointestinal sospechada o	
		10 MG TABLETAS DE	confirmada (obstrucción intestinal o	
		LIBERACIÓN	estenosis, por ejemplo), o cualquier otra	
		PROLONGADA	enfermedad o condición que afecte el tránsito	
			intestinal (por ejemplo, íleo de cualquier	
			tipo).	
	INVIMA 2008 M-010520 R1		Pacientes con sospecha de condiciones que	
			requieran cirugía abdominal (apendicitis o	
			pancreatitis, por ejemplo).	
			Pacientes con dolor leve que puedan ser	
			tratados con otros analgésicos.	
	INVIMA 2008 M-010520 R1	TARGIN 40 MG / 20	Pacientes con asma aguda u otra enfermedad	
		MG TABLETAS DE	de obstrucción de las vías aéreas o estado	
		LIBERACIÓN	asmático.	
		PROLONGADA	Pacientes con depresión respiratoria aguda,	
			niveles elevados de dióxido de carbono en	
			sangre y cor-pulmonale.	
			Pacientes con alcoholismo agudo, delirium	
			tremens, y desordenes convulsivos. pacientes	
			con depresión severa del sistema nervioso	

central, presión intracraneal o cerebroespinal incrementada, o lesiones en la cabeza.

Pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (o dentro de los 14 días siguientes a la suspensión de dicho tratamiento).

Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias: se debe recomendar a los pacientes no suministrar este medicamento a nadie más a parte del paciente para el cual fue prescrito, ya que el uso indebido del medicamento puede conllevar a consecuencias médicas severas, incluyendo la muerte.

No consumir alcohol mientras se encuentre bajo tratamiento con este medicamento ya que esto puede ocasionar un incremento en la probabilidad de presentar eventos adversos. puede presentarse hiperalgesia que no responde con dosis superiores de oxicodona, particularmente a dosis altas, lo cual puede requerir una disminución de la dosis de oxicodona o el uso de otro analgésico opioide. Este es un medicamento de administración oral. las tabletas no deben masticarse. el abuso de formas farmacéuticas orales puede conllevar al desarrollo de serios efectos adversos que pueden ser fatales. El riesgo se incrementa cuando este medicamento se administra concomitantemente con alcohol u otros depresores del sistema nervioso central. la

administración de oxicodona puede resultar en hipotensión grave en pacientes cuya capacidad para mantener la presión de la sangre adecuada se ve comprometida por la reducción del volumen de la sangre, o la administración simultánea de medicamentos tales como fenotiazinas o ciertos anestésicos, al igual que con otros opiáceos, puede desarrollarse tolerancia y dependencia física después de la administración repetida de este medicamento y existe un potencial para el desarrollo de dependencia psicológica, por lo tanto debe ser prescrito y manejado con el grado de precaución apropiada para el uso de un fármaco con potencial de abuso. el abuso y la adicción son diferentes a la dependencia física y la tolerancia. además, el abuso de opioides puede ocurrir en ausencia de una verdadera adicción y se caracteriza por el mal uso con fines no médicos, a menudo en combinación con otras sustancias psicoactivas. la tolerancia, así como la dependencia física, se pueden desarrollar después de la administración repetida de opioides, y no son por sí mismos una prueba de un trastorno adictivo o abuso. la preocupación por el abuso, la adicción y la desviación no debe impedir la correcta gestión del dolor. los pacientes deben ser evaluados por sus riesgos clínicos de abuso de opiáceos o adicción antes de ser tratados con opiáceos. todos los pacientes que reciben

opioides deben ser controlados rutinariamente para detectar signos de mal uso y abuso. la adicción no es generalmente un problema en pacientes con dolor en los cuales los analgésicos opioides están indicados apropiadamente. sin embargo, no hay información disponible para establecer la verdadera incidencia de la adicción en pacientes con dolor crónico. los opioides, como la oxycodona, deben utilizarse con especial cuidado en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y drogas.

Efectos de la abstinencia: los síntomas de abstinencia pueden ocurrir después de la interrupción brusca del tratamiento o tras la administración de un antagonista opioide. por lo tanto, los pacientes en terapia prolongada deben disminuir las dosis gradualmente si ya no es necesario la administración del medicamento para el control del dolor.

Los pacientes ancianos, caquéticos y debilitados y los pacientes con enfermedad pulmonar crónica deben ser monitoreados debido a incremento del riesgo de depresión respiratoria. en el uso concomitante con depresores del sistema nervioso central se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de uno o ambos medicamentos debido a los efectos aditivos. usar con precaución en pacientes que tienen dificultad para tragar o tienen desórdenes gastrointestinales

subyacentes que los pueda predisponer a la
obstrucción. se han presentado algunos
reportes post comercialización de obstrucción
intestinal y exacerbación de la diverticulitis,
algunos de los cuales han requerido
intervención médica

Tabla 7. Resumen de los hallazgos

Categoría	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Estado de publicación	Publicado	Publicado	Publicado	Publicado
Métodos	Ensayo Fase 3, controlado con aleatorización de retiro de sustancia activa con placebo	Ensayo Fase 3b/4, Aleatorizado controlada etiqueta abierta	Ensayo Fase 3b/4, Aleatorizado controlada etiqueta abierta	Ensayo Fase 3, controlado con aleatorización de retiro de sustancia activa con placebo

	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Categoría				
Participantes	(N: 588) Adultos con Dolor crónico secundario a neuropatía diabética	(N: 134) Adultos con Dolor lumbar crónico con componente neuropático	(N: 134) Adultos con Dolor lumbar crónico con componente neuropático	(N: 358) Adultos con Dolor crónico secundario a neuropatía diabética
Lugar	USA y Canada	Alemania	Alemania	USA y Canada
Intervenciones	Tapentadol PR (100–250 mg) vs Placebo	Tapentadol PR 50-250 vs oxycodona/naloxona PR 10-40mg/5-20mg	Tapentadol PR 50-250 vs oxycodona/naloxona PR 10-40mg/5-20mg	Tapentadol PR (100–250 mg) vs Placebo

Categoría	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Desenlaces	a. Cambio promedio en la intensidad del dolor, determinada por mediciones NRS (Numeric Rating Scale) dos veces al día [-0.1 (1.69) vs 1.3 (2.41)]	a.Cambio medio en la intensidad del dolor por mínimos cuadrados [0.14 (0.062) vs 0.073 (0.060)]		a. Cambio promedio en la intensidad del dolor, determinada por mediciones NRS (Numeric Rating Scale) dos veces al día [0.28 (2.0) vs 1.3 (2.4)]
	b. 30% de mejora en la intensidad del dolor	d. Discontinuación de la terapia por eventos adversos [21.5% (28/130) vs 2.2% (54/128)]	77	b. Proporción de pacientes que alcanza un 30% de mejoría en la intensidad del dolor [92 (55.4) vs 69 (45.4)]
	[105 (52.6) vs 81 (42.2)]	*Cambios en los síntomas de dolor neuropático, basados en		

Categoría	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Notas	ECA de eficacia y seguridad de tapentadol en dolor neuropático crónico	Estudio de no inferioridad que compara tapentadol de liberación prolongada vs oxicodona/naloxona, encuentra superioridad en tapentadol respecto de adherencia, control del dolor y efectos secundarios.	Revisión sistemática de la literatura que evidenció que tapentadol contaba con mejor perfil de seguridad y al menos equivalencia en control del dolor en pacientes con dolor crónico lumbar con componente neuropático, se trata de la misma cohorte de Barón 2015, en quien en esta ocasión (Baron 2016) se evaluó tolerabilidad	ECA de eficacia y seguridad de tapentadol en dolor neuropático crónico

Categoría	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Tamaño de muestra (# de sujetos aleatorizados)	395	258	258	258
Tiempo de seguimiento	12 semanas	12 semanas	12 semanas	12 semanas
Pérdidas (%)	Descrita	Descrita	Descrita	Descrita

Categoría	Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial	Effectiveness of Tapentadol prolonged release (PR) Compared with oxycodone / naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A phase 3b / 4 study	Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial	Efficacy and tolerability of Tapentadol extended release (ER) in patients with chronic, painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): results of a phase 3, randomized-withdrawal, placebo-controlled study
Fuentes de financiación	No descrita	Grünenthal GmbH.	Grünenthal GmbH.	Grünenthal GmbH.

