

RECOMENDACIÓN T.9

INFORME DE BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica de Clínica de Tratamiento Médico en Personas de 55 años y más con Artrosis de Cadera y/o Rodilla, Leve o Moderada - 2018

A. PREGUNTA CLÍNICA

En personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada y que no hayan respondido a tratamiento de primera línea ¿Se debe usar paracetamol 1000 a 4000 mg con tramadol en comparación a usar sólo paracetamol 1000 a 4000 mg?

Análisis y definición de los componentes de la pregunta en formato PICO

Población: Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla, leve o moderada y que no hayan respondido a tratamiento de primera línea.

Intervención: Paracetamol con tramadol.

Comparación: Solo paracetamol.

Desenlace (outcome): Dolor, funcionalidad, efectos adversos.

B. BÚSQUEDA DE EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Osteoarthritis”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsycINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Al momento de definir la pregunta la evidencia ya se encontraba previamente clasificada según intervenciones comparadas. Los resultados se encuentran alojados en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE), sistema que permite la actualización periódica de la evidencia.

C. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 14 revisiones sistemáticas que incluyen 24 estudios primarios, de los cuales 23 corresponden a ensayos aleatorizados. Para más detalle ver “*Matriz de evidencia*”¹, en el siguiente enlace: [Tramadol para la artrosis](#).

Tabla 1: Resumen de la evidencia seleccionada

Revisión Sistemática	14 [1-14]
Estudios primarios	23 [15-37] ensayo aleatorizado, 1 observacional [38]

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, observando que ningún estudio compara tramadol con paracetamol comparado con paracetamol solo, por lo tanto se evaluó la evidencia indirecta de tramadol comparado contra placebo, en pacientes sin otra medicación o adicionado a una base que podría incluir paracetamol, pero también otros fármacos.

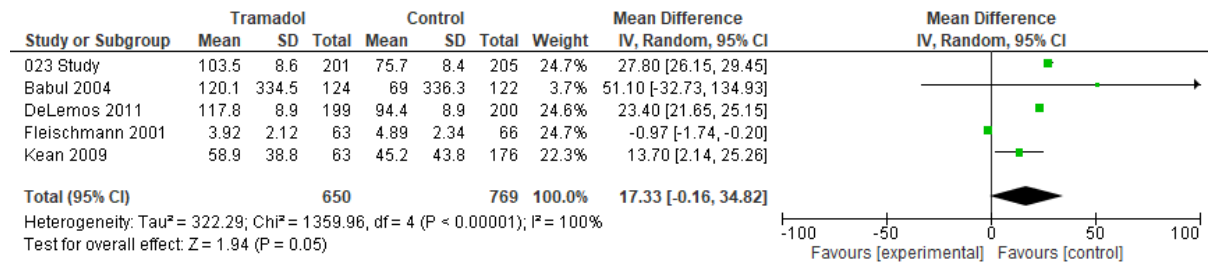
Sin embargo, no se identificaron revisiones que incorporen el total de los ensayos identificados en la matriz. Al analizarlos, se constató que algunos de ellos no responden la pregunta de interés por las siguientes razones: Dos ensayos que comparan tramadol contra diclofenaco [17, 32], un ensayo que compara tramadol contra paracetamol [18], un ensayo que compara tramadol contra pentazocina [19], tres ensayos que comparan tramadol con paracetamol contra placebo [21, 23, 36], un ensayo que compara tramadol con paracetamol contra paracetamol más buprenorfina [27], un ensayo que compara diferentes formulaciones de tramadol [30], un ensayo que compara tramadol con paracetamol contra AINE [31], un ensayo que compara tramadol más inhibidor de la Cox-2 contra paracetamol más inhibidor de la Cox-2 [33], un ensayo que compara Tramadol vs dextropropoxyphene [26] y un ensayo que compara tramadol vs dihydrocodeine [37].

De esta manera, 10 ensayos fueron considerados relevantes para la pregunta [15, 16, 20, 22, 24, 25, 28, 29, 34, 35]. Al no existir ninguna revisión sistemática adecuada, se decidió rehacer el metanálisis a partir de los estudios primarios. Dos ensayos no entregaron datos para ser reutilizados en el metanálisis [20, 35] y dos no evaluaron ningún desenlace de interés [24, 34].

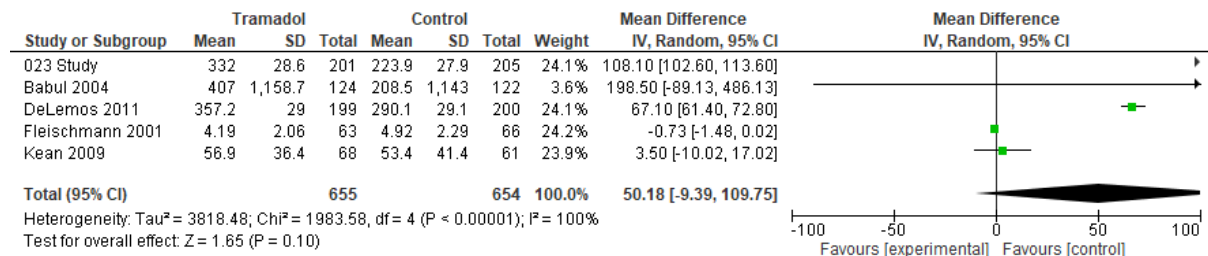
¹ **Matriz de Evidencia**, tabla dinámica que grafica el conjunto de evidencia existente para una pregunta (en este caso, la pregunta del presente informe). Las filas representan las revisiones sistemáticas y las columnas los estudios primarios que estas revisiones han identificado. Los recuadros en verde corresponden a los estudios incluidos en cada revisión. La matriz se actualiza periódicamente, incorporando nuevas revisiones sistemáticas pertinentes y los respectivos estudios primarios.

Metanálisis

Dolor



Funcionalidad



Efectos adversos

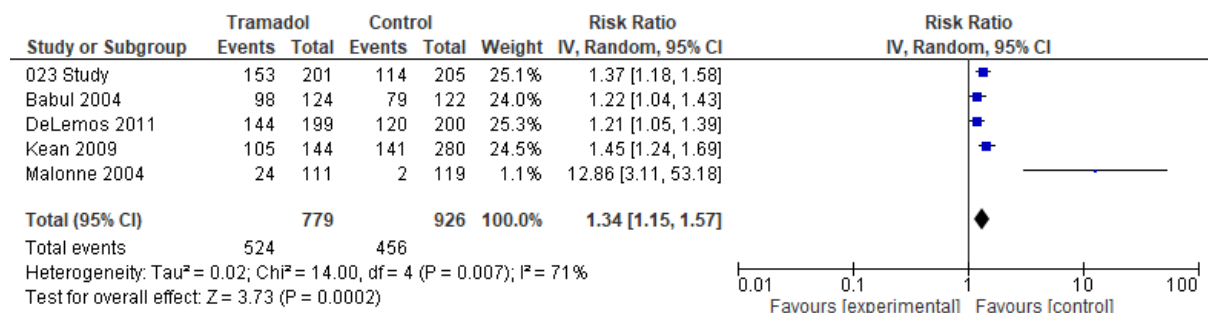


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

PARACETAMOL CON TRAMADOL COMPARADO CON PARACETAMOL SOLO PARA ARTROSIS EN SEGUNDA LÍNEA.						
Pacientes	Personas mayores de 55 años con diagnóstico clínico de artrosis de cadera y/o rodilla moderada o leve que no hayan respondido a tratamiento de primera línea.					
Intervención	Paracetamol con tramadol.					
Comparación	Solo paracetamol.					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
	-- Estudios/pacientes	Paracetamol solo	Paracetamol con tramadol	Diferencia (IC 95%)		
Mejora en la escala WOMAC de dolor (0-100)**	-- 1419 pacientes / 5 ensayos [15, 16, 22, 25, 28]	16 puntos	19,4 puntos	DM: 3,4 puntos mejor (0,03 peor a 6,96 mejor)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de tramadol con paracetamol, comparado con sólo paracetamol, podría tener un efecto escaso o nulo en el dolor, pero la certeza de la evidencia es baja.
Mejora en la escala de funcionalidad WOMAC** (0-1700)	-- 1309 pacientes / 5 ensayos [15, 16, 22, 25, 28]	230 puntos	280 puntos	DM: 50 puntos mejor (9,39 peor a 109,75 mejor)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	El uso de tramadol con paracetamol, comparado con sólo paracetamol, podría tener un efecto escaso o nulo en la funcionalidad, pero la certeza de la evidencia es baja.
Efectos adversos***	RR 1,34 (1,15 a 1,57) -- 1705 pacientes / 5 ensayos [15, 16, 22, 28, 29]	492 por 1000	660 por 1000	Diferencia: 168 más (74 a 281 más)	⊕⊕⊕⊕ ¹ Alta	El uso de tramadol con paracetamol, comparado con sólo paracetamol, aumenta los efectos adversos.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

DM: Diferencia de media.

GRADE: Grados de evidencia Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

* El **riesgo CON paracetamol solo** está basado en el riesgo del grupo control en los estudios. El **riesgo CON paracetamol más tramadol** (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

**Escala WOMAC de dolor de 0-500 puntos, más puntaje es más dolor, sin embargo, se decidió presentar de 0-100 por solicitud del panel de expertos. Escala WOMAC funcionalidad 0-1700 puntos, más puntaje es menos funcionalidad.

***Efectos adversos leves, principalmente náuseas, vómitos, sequedad bucal y constipación.

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia ya que diferentes ensayos presentan diferentes conclusiones (I2>70%). En el caso de efectos adversos, se decidió no disminuir, ya que la inconsistencia es respecto a la magnitud pero no cambia el sentido de la decisión.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por ser indirecta, ya que la evidencia no proviene de la comparación de tramadol con paracetamol versus paracetamol, sino de tramadol versus placebo (De hecho, los ensayos prohíben el uso de otro fármaco para analgesia de la artrosis como paracetamol o antiinflamatorios límite de 3 días).

Fecha de elaboración de la tabla: Octubre, 2018.

Referencias

1. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society.* 2007;15(8):957-65.
2. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slørdal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *European journal of pain (London, England).* 2007;11(2):125-38.
3. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006;(3):CD005522.
4. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of rheumatology.* 2007;34(3):543-55.
5. Devulder J, Jacobs A, Richarz U, Wiggett H. Impact of opioid rescue medication for breakthrough pain on the efficacy and tolerability of long-acting opioids in patients with chronic non-malignant pain. *British journal of anaesthesia.* 2009;103(4):576-85.
6. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne.* 2006;174(11):1589-94.
7. Jung SY, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, Cho SK, Kim D, Sung YK. Comparative Effectiveness of Oral Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *Modern rheumatology.* 2018;;1-19.
8. Manchikanti L, Ailani H, Koyyalagunta D, Datta S, Singh V, Eriator I, Sehgal N, Shah R, Benyamin R, Vallejo R, Fellows B, Christo PJ. A systematic review of randomized trials of long-term opioid management for chronic non-cancer pain. *Pain physician.* 2011;14(2):91-121.
9. Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, Happich M. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders.* 2014;15(1):76.
10. Papaleontiou M, Henderson CR, Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, Reid MC. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2010;58(7):1353-69.
11. Schaefer R, Welsch P, Klose P, Sommer C, Petzke F, Häuser W. [Opioids in chronic osteoarthritis pain : A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration.]. *Schmerz (Berlin, Germany).* 2015;29((Schaefer R.) Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany):47-59.
12. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis and cartilage / OARS, Osteoarthritis Research Society.* 2016;24(6):962-72.
13. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology international.* 2018;38(11):1985-1997.
14. Welsch P, Sommer C, Schiltenswolf M, Häuser W. [Opioids in chronic noncancer pain-are opioids superior to nonopioid analgesics? : A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized head-to-head comparisons of opioids versus nonopioid analgesics of at least four week's duration.]. *Schmerz (Berlin, Germany).* 2015;29((Welsch P.) Stichting Rugzorg Nederland, Ede, Netherlands):85-95.
15. 023 Study. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, Vorsanger GJ, 023 Study Group. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized,

- double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Current medical research and opinion*. 2006;22(7):1391-401.
16. Babul N, Noveck R, Chipman H, Roth SH, Gana T, Albert K. Efficacy and safety of extended-release, once-daily tramadol in chronic pain: a randomized 12-week clinical trial in osteoarthritis of the knee. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(1):59-71.
 17. Beaulieu AD, Peloso PM, Haraoui B, Bensen W, Thomson G, Wade J, Quigley P, Eisenhoffer J, Harsanyi Z, Darke AC. Once-daily, controlled-release tramadol and sustained-release diclofenac relieve chronic pain due to osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2008;13(2):103-10.
 18. Bianchi M, Brogginini M, Balzarini P, Baratelli E, Ferrario P, Panerai AE, Sacerdote P. Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *International immunopharmacology*. 2003;3(13-14):1901-8.
 19. Bird, H. A., Hill, J., Stratford, M. E., Fenn, G. C., Wright, V.. A Double-Blind Cross-over Study Comparing the Analgesic Efficacy of Tramadol with Pentazocine in Patients with Osteoarthritis. *Journal of Drug Development and Clinical Practice*. 1995;7:181-188.
 20. Burch F, Fishman R, Messina N, Corser B, Radulescu F, Sarbu A, Craciun-Nicodin MM, Chiriac R, Beaulieu A, Rodrigues J, Beignot-Devalmont P, Duplan A, Robertson S, Fortier L, Bouchard S. A comparison of the analgesic efficacy of Tramadol Contramid OAD versus placebo in patients with pain due to osteoarthritis. *Journal of pain and symptom management*. 2007;34(3):328-38.
 21. Choi CB, Song JS, Kang YM, Suh CH, Lee J, Choe JY, Lee CK, Shim SC, Chung WT, Song GG, Kim HA, Ji JD, Nam EJ, Park SH, Hong YH, Sheen DH, Lim MK, Seo YI, Sung YK, Kim TH, Lee JT, Bae SC. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clinical therapeutics*. 2007;29(7):1381-9.
 22. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, Fleming B. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *American journal of therapeutics*. 2011;18(3):216-26.
 23. Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal antiinflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(1):150-6.
 24. Fishman RL, Kistler CJ, Ellerbusch MT, Aparicio RT, Swami SS, Shirley ME, Jain AK, Fortier L, Robertson S, Bouchard S. Efficacy and safety of 12 weeks of osteoarthritic pain therapy with once-daily tramadol (Tramadol Contramid OAD). *Journal of opioid management*. 2008;3(5):273-80.
 25. Fleischmann, R. M., Caldwell, J. R., Roth, S. H., Tesser, J. R. P., Olson, W., Kamin, M.. Tramadol for the treatment of joint pain associated with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental*. 2001;62:113-128.
 26. Jensen, Dr Erik Martin, Ginsberg, F.. Tramadol versus Dextropropoxyphene in the Treatment of Osteoarthritis. *Drug Investigation*. 1994;8(4):211-218.
 27. Karlsson M, Berggren AC. Efficacy and safety of low-dose transdermal buprenorphine patches (5, 10, and 20 microg/h) versus prolonged-release tramadol tablets (75, 100, 150, and 200 mg) in patients with chronic osteoarthritis pain: a 12-week, randomized, open-label, controlled, parallel-group noninferiority study. *Clinical therapeutics*. 2009;31(3):503-13.
 28. Kean WF, Bouchard S, Roderich Gossen E. Women with pain due to osteoarthritis: the efficacy and safety of a once-daily formulation of tramadol. *Pain medicine (Malden, Mass.)*. 2009;10(6):1001-11.
 29. Malonne H, Coffiner M, Sonet B, Sereno A, Vanderbist F. Efficacy and tolerability of sustained-release tramadol in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the hip or knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*. 2005;26(11):1774-82.

30. Mongin G, Yakusevich V, Köpe A, Shostak N, Pikhak E, Popdán L, Simon J, Navarro C, Fortier L, Robertson S, Bouchard S. Efficacy and Safety Assessment of a Novel Once-Daily Tablet Formulation of Tramadol : A Randomised, Controlled Study versus Twice-Daily Tramadol in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *Clinical drug investigation*. 2004;24(9):545-58.
31. Park KS, Choi JJ, Kim WU, Min JK, Park SH, Cho CS. The efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet®) as add-on and maintenance therapy in knee osteoarthritis pain inadequately controlled by nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID). *Clinical rheumatology*. 2012;31(2):317-23.
32. Pavelka K, Pelisková Z, Stehlíková H, Ratcliffe S, Repas C. Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical drug investigation*. 1998;16(6):421-9.
33. Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M, CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(3):374-80.
34. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(7):1358-63.
35. Schnitzer TJ, Kamin M, Olson WH. Tramadol allows reduction of naproxen dose among patients with naproxen-responsive osteoarthritis pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(7):1370-7.
36. Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clinical therapeutics*. 2002;24(2):282-97.
37. Wilder-Smith CH, Hill L, Spargo K, Kalla A. Treatment of severe pain from osteoarthritis with slow-release tramadol or dihydrocodeine in combination with NSAID's: a randomised study comparing analgesia, antinociception and gastrointestinal effects. *Pain*. 2001;91(1-2):23-31.
38. Mariconti P, Collini R. Tramadol SR in arthrosic and neuropathic pain. *Minerva anesthesiologica*. 2008;74(3):63-8.