**Revisión sistemática de la efectividad y tolerabilidad del tapentadol como tratamiento del dolor en la práctica clínica habitual**

T Martín Lorenzo1, A González-Domínguez1, S Almazán Carneros2

1 Weber. Madrid, España.

2 Consultor independiente, España.

\* *Autor para correspondencia*: Almudena González-Domínguez; Weber. Calle Moreto 17, 5º dcha. 28014 Madrid, España. (+34) 916393824. almudena.gonzalez@weber.org.es

**Conflicto de interés:** TML y AGD son empleados de Weber, empresa que recibió honorarios de Grünenthal Pharma para desarrollar este estudio. SAC es un consultor independiente, que recibió honorarios de Grünenthal Pharma.

**Resumen**

**Objetivo:** El tapentadol es un opioide potente que combina el agonismo del receptor µ-opioide y la inhibición de la recaptación de noradrenalina en la misma molécula, y permite una analgesia eficaz para el tratamiento del dolor crónico intenso con menos reacciones adversas gastrointestinales que los opioides clásicos. Los datos del mundo real respaldan los hallazgos de los ensayos clínicos del desarrollo de tapentadol. La finalidad de esta revisión sistemática era describir la efectividad, la tolerabilidad y los niveles de dosis prescritos de tapentadol en la práctica clínica habitual.

**Métodos:** M**ediante búsquedas en PubMed® y Embase®, se identificaron artículos de ensayos observacionales en los que se estudió la efectividad del tapentadol en el control del dolor en adultos, y que se habían publicado íntegramente en inglés o español entre los años 2008 y 2018. La búsqueda se limitó a estudios en los que se especificó la dosis y se evaluó la analgesia.**

**Resultados:** Se incluyeron 14 estudios. Los participantes fueron adultos con dolor crónico de múltiples etiologías, relacionado y no relacionado con el cáncer, con múltiples comorbilidades y que habían recibido tratamiento con opioides. En la mayoría de estos estudios se habían prescrito dosis iniciales de tapentadol de ≥100 mg/día a <150 mg/día, y se ajustaron hasta una mediana de 213,6 [57,7] mg/día. En todos los estudios de observaron reducciones significativas de la intensidad del dolor a lo largo del periodo de observación respecto al inicio. Además, en todos los estudios se observó una mejora de la calidad de vida al final del periodo de observación, en comparación con el inicio.

**Conclusiones:** Los hallazgos de la práctica clínica habitual muestran que las dosis prescritas de tapentadol son, de promedio, inferiores a 300 mg/día; se considera que es un tratamiento efectivo y en general bien tolerado para el control del dolor crónico intenso relacionado y no relacionado con el cáncer en pacientes cuyos profesionales sanitarios consideren que se precisa el uso de un opioide potente. Se anima a realizar estudios pragmáticos con una alta calidad metodológica para confirmar los resultados de los ensayos clínicos en relación con los beneficios del tapentadol en términos de función y calidad de vida.

**Palabras clave**: tapentadol, dolor, dolor crónico

**Abstract**

**Objective:** Tapentadol is a potent opioid that combines µ-opioid receptor agonism and noradrenaline reuptake inhibition in the same molecule, allowing effective analgesia in the management of severe chronic pain with less gastrointestinal adverse reactions compared to classical opioids. Real-world evidence supports clinical trial findings in the development of tapentadol. The aim of this systematic review was to describe the effectiveness, tolerability, and prescribed dose levels of tapentadol in routine clinical practice.

**Methods:** A**rticles were identified by searching PubMed® and Embase® for observational trials studying the effectiveness of tapentadol for pain management in adults, published full-text in English or Spanish, between 2008 and 2018. The search was limited to studies which specified tapentadol dose and assessed analgesia.**

**Results:** Fourteen studies were included. Participants were adults presenting chronic non-cancer or cancer-related pain of multiple etiologies, with multiple comorbidities, which had been treated with opioids. Most of these studies prescribed initial doses of tapentadol from ≥100 mg/day to <150 mg/day, up-titrated to a median of 213.6 [57.7] mg/day. All studies showed significant reductions of pain intensity throughout the observation period compared to baseline. Moreover, all studies showed an improvement of quality of life at the end of the observation period compared to baseline.

**Conclusions:** Findings from routine clinical practice show that prescribed doses of tapentadol are, on average, below 300mg/day; being considered an effective and overall well-tolerated treatment for severe chronic pain management in patients with non-cancer and cancer-related pain requiring a strong opioid, according to healthcare professionals’ criteria. Pragmatic studies of high methodological quality are encouraged to confirm the results of clinical trials regarding tapentadol’s benefits in terms of function and quality of life.

**Key words**: tapentadol, pain, chronic pain

**INTRODUCCIÓN**

En el control del dolor, una de las opciones de tratamiento del dolor crónico intenso es el uso de opioides potentes (1), en aquellos pacientes en los que se requiere. El tapentadol es un opioide potente que combina las propiedades agonistas del receptor μ (MOR) de los opioides con la inhibición de la recaptación de la noradrenalina (NRI) (2). Este mecanismo de acción combinado MOR-NRI permite una analgesia eficaz con menos reacciones adversas gastrointestinales causadas por los opioides (2,3). En consonancia, en la literatura científica podemos encontrar pruebas del adecuado perfil de efectividad y tolerabilidad del tapentadol, principalmente gastrointestinal, para el control del dolor intenso en diversas afecciones dolorosas, en comparación con opioides potentes clásicos como la oxicodona o la combinación oxicodona/naloxona (1,3).

El tapentadol se aprobó en 2009 en Estados Unidos y a finales de 2010 en Europa, y se ha estado usando en la práctica clínica desde entonces (3). Por ello, es posible que la literatura científica aporte datos reales adicionales sobre el uso, la efectividad y la tolerabilidad del tapentadol en el control del dolor. Los datos de la vida real son aquellos que se obtienen en el contexto de la práctica clínica habitual, y completan los conocimientos extraídos de ensayos clínicos tradicionales (4). Tras 10 años en el mercado como el único analgésico con propiedades MOR-NRI combinadas, no se dispone de ninguna revisión sistemática de la literatura sobre el uso, la efectividad y la tolerabilidad del tapentadol para el control del dolor crónico en la práctica clínica habitual. Por tanto, el propósito de esta revisión sistemática era describir las dosis de tapentadol que se prescriben para controlar el dolor en la práctica clínica habitual, su tolerabilidad y su efectividad en términos de función y calidad de vida.

**MATERIAL Y MÉTODOS**

**La presente revisión sistemática se elaboró siguiendo la declaración PRISMA sobre la notificación de revisiones sistemáticas** (5)**.**

**Estrategia de búsqueda**

**Los estudios se identificaron mediante búsquedas en bases de datos (PubMed® y Embase®) de artículos originales con las características siguientes: estudios observacionales o ensayos sin intervención en los que se estudió la efectividad del tapentadol en el control del dolor en personas adultas, publicados en los 10 años previos al 3 de octubre de 2018. Además, como enfoque adicional, se hizo una búsqueda en** ***The Cochrane Database of Systematic Reviews* publicados en los 2 años previos al 3 de octubre de 2018, en los que se hubieran estudiado la efectividad y la tolerabilidad del tapentadol en el control del dolor en personas adultas.**

**Se combinaron los siguientes términos de búsqueda mediante los conectores *and /* *or* en todas las bases de datos:***cancer pain, chronic pain, low back pain, neuropathic component, neuropathic pain, nociceptive pain, osteoarthritis knee, pain, tapentadol*, *Yantil®*, *Palexia®*, *Nucynta™*. También se utilizaron los filtros siguientes: *humanos*, *inglés* o *español* como idioma, *publicado en los últimos diez años*, *revisiones sistemáticas*, *metaanálisis*, *estudios multicéntricos* y *estudios observacionales*. En el Apéndice 1 se muestra la estrategia de búsqueda en detalle.

**Selección de los estudios**

**Los estudios identificados en cada base de datos se importaron a EndNoteX8 (Clarivate Analytics, Filadelfia, EE. UU.). A continuación, se eliminaron los duplicados y se hizo una selección de títulos, resúmenes y textos completos para determinar la idoneidad según estos criterios: estudios observacionales, publicados en revistas científicas, en los 10 años previos a la fecha de la búsqueda, texto íntegro en inglés, revisiones sistemáticas o metaanálisis de estudios observacionales, participantes humanos adultos, intervención con tapentadol a una dosis específica, evaluación de la analgesia como criterio de valoración.**

**Recogida de datos**

Se extrajo información detallada de cada estudio y se registró en una hoja de datos de Excel (versión 1905, Microsoft Corporation, EE. UU.) que sirvió como prueba piloto y se modificó según fue necesario. De cada estudio se extrajo lo siguiente: a) tipo de estudio: país, diseño, duración y comparador; b) participantes: tamaño de la muestra, edad, sexo, tipo de dolor (p. ej., dolor relacionado o no relacionado con el cáncer), etiología del dolor (neuropático, nociceptivo o mixto), duración del dolor y comorbilidades; c) intervención: tratamiento analgésico previo, tratamiento analgésico concomitante al inicio y al final del periodo de observación, y dosis de tapentadol al inicio de la intervención, después del ajuste y al final del periodo de observación; d) criterios de valoración: resultados, valor al inicio y al final del periodo de observación; y e) tolerabilidad: acontecimientos adversos, reacciones adversas al medicamento y reacciones adversas graves al medicamento. Si estaban disponibles, se extrajeron los valores de *p* para abordar la significación estadística de las diferencias dentro de los grupos (desde el inicio hasta el final del periodo de observación) y/o entre grupos (al inicio y/o al final del periodo de observación, y/o para el cambio) de cada estudio.

Por último, se evaluó la calidad de los estudios mediante la *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-sectional Studies* (6)*.* Esta herramienta incluye 14 preguntas sobre conceptos clave para evaluar la validez interna de un estudio. La calidad de cada estudio se calificó de mala, regular o buena a tenor de las respuestas individuales a cada una de las preguntas.

**Resumen de los datos**

Con la finalidad de facilitar la interpretación de los datos y permitir las comparaciones entre los estudios, los tratamientos analgésicos previos y concomitantes se clasificaron según la escalera analgésica de tres peldaños de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer, como «no opioides», «opioides débiles» (codeína, tramadol) y «opioides potentes» (fentanilo, morfina, metadona, oxicodona-naloxona) (7).

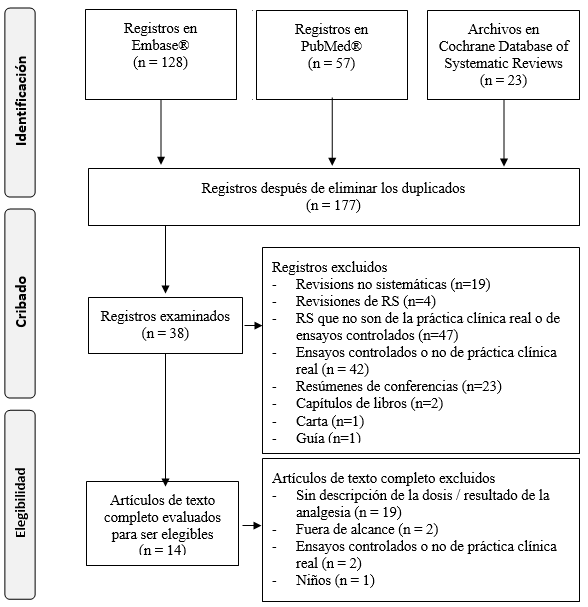
Las variables continuas se presentan como la media (desviación estándar) o la mediana [rango intercuartílico, RIC], y las variables categóricas se presentan como frecuencias relativas en porcentaje (n/N), a menos que se indique lo contrario. Además, el cambio en el tiempo se presenta como la diferencia absoluta y relativa (%) entre el inicio y el final del periodo de observación. En los casos en que se pudieron obtener datos no notificados a partir de otros datos notificados, se hizo un cálculo estimado. Los criterios de valoración se han notificado como variables continuas (puntuación) o variables categóricas (respuesta) y se han clasificado en relación con la analgesia, el dolor neuropático, la calidad de vida y/u otros factores.

**RESULTADOS**

**Selección de estudios**

Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se identificaron 128 estudios en Embase®, 57 estudios en PubMed® y 23 estudios en la base de datos *Cochrane Database of Systematic Reviews*, que, en conjunto, quedaron en 177 registros una vez eliminados los duplicados. Tras el cribado de los títulos, los resúmenes y los textos completos, se seleccionaron 14 estudios para ser incluidos en la revisión sistemática (8–21). En la Figura 1 se muestra un diagrama de flujo que describe en detalle el proceso de selección de los estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios



**Características de los estudios**

Todos los estudios se llevaron a cabo en Europa. Más en concreto, 6/14 (42,9 %) estudios se llevaron a cabo en Italia (8,9,11,14–16), 6/14 (42,9 %) en Alemania(10,17–21) y 2/14 (14,3 %) en España (12,13). Además, todos ellos fueron estudios de cohortes observacionales, de los cuales 10/14 (71,4 %) fueron prospectivos (8,10,11,13,14,16–20), 3/14 (21,4 %) retrospectivos(9,12,21) y 1/14 (7,1 %) una combinación de prospectivos y retrospectivos (15). La duración del estudio se notificó en 12/14 (85,7 %) estudios; así, 9/12 (75,0 %) estudios tuvieron una duración de 12 semanas (8,10,12,16–21), 2/12 (16,7 %) tuvieron una duración de 4 semanas (9,14) y 1/12 (8,3 %) tuvieron una duración de 24 semanas (15). En la Tabla 1 se muestra una descripción detallada de las características de cada uno de los estudios.

*Participantes*

El tamaño de muestra de los estudios seleccionados osciló entre 25 y 3134 participantes, con una mediana de 53,5 [99,0] entre los estudios. La edad de los participantes fue de 47,6 a 72,5 años, con una mediana de 66,6 [5,8] años entre los estudios. La proporción de participantes varones osciló entre el 18,5 y el 66,0 %, con una mediana de la proporción del 39,9 [14,6] % entre los estudios.

De todos los estudios seleccionados, 8/14 (57,1 %) se centraron, predominantemente, en el control del dolor de origen musculoesquelético no relacionado con el cáncer (8,11,12,15,16,19–21) y 6/14 (42,9 %) se centraron en el control del dolor relacionado con el cáncer (9,10,13,14,17,18). La etiología del dolor se notificó en 12/14 (85,7 %) estudios: la proporción de pacientes con dolor predominantemente neuropático fue de entre el 0,7 y el 100 %, con una mediana de la proporción del 33,9 [63,9] % entre los estudios (8–11,13–15,17–21); en 6/12 (50,0 %) se notificó una proporción de pacientes con dolor mixto del 27,0 al 85,3 %, con una mediana de la proporción del 73,8 [16,0] % entre los estudios (9,17–21); y en 5/12 (41,7 %) se notificó una proporción de pacientes con dolor predominantemente nociceptivo del 4,9 al 42,0 %, con una mediana de la proporción del 33,9 [63,9] % entre los estudios (9,17–20). Se notificaron comorbilidades en 8/14 (57,1 %) estudios, y en 8/8 (100 %) se notificó al menos una comorbilidad con una proporción ≥10 % (11,12,15–20). Hubo una presencia de hipertensión ≥10 % de la muestra en 5/8 (62,5 %) estudios (11,12,15–17). Además, en 6/8 estudios (75,0 %) se notificaron múltiples comorbilidades (11,12,15,18–20). En la Tabla 1 se muestran en detalle las características de cada estudio.

*Intervención*

Para todos los estudios, se prescribió tapentadol a al menos una cohorte para controlar el dolor. La dosis al inicio de la intervención se describió en 13/14 (92,9 %) estudios, y fue de entre 50,0 mg/día y 196,0 (10,4) mg/día entre los estudios (8–10,12–21). La dosis al final del periodo de observación se describió en 11/14 (78,6 %) estudios, con una mediana de 213,6 [57,7] mg/día (8,10,11,14–21). El cambio en la dosis de tapentadol a lo largo del periodo de observación pudo extraerse en 10/14 (71,4 %) estudios, y se observó un aumento a lo largo del estudio dentro de un intervalo del 30,1 al 259,1 % entre los estudios (8,10,14–21). En cambio, en un estudio se observó una reducción de la dosis de tapentadol del 19,4 % entre el inicio y el final del periodo de observación (15). Una vez clasificadas las dosis prescritas en intervalos de 50 mg/día a partir de <50 mg/día, en 11/14 (78,6 %) estudios se prescribió una dosis inicial de entre ≥100 mg/día y <150 mg/día, mientras que las dosis al final del periodo de observación fueron todas superiores a 150 mg/día. En la Tabla 2 se muestra una descripción detallada de las dosis prescritas de tapentadol en cada estudio. Además, en 4/14 (28,6 %) estudios se notificó tratamiento analgésico concomitante con opioides durante el periodo de observación (17–20) (Tabla 3).

El estudio con la dosis prescrita media más baja al inicio de la intervención con tapentadol (88,8 mg/día) también fue el estudio con el mayor aumento de la dosis (multiplicada por 2,6 en un plazo de 12 semanas) (21). Este estudio se centró en pacientes menores de 60 años, predominantemente con lumbalgia crónica y dolor de etiología mixta (21). Por el contrario, el estudio con la dosis prescrita media más alta al inicio del tratamiento con tapentadol (196,0 mg/día) fue el único estudio en el que se notificó una reducción de la dosis al final del periodo de observación (15). Este estudio se centró en pacientes mayores de 60 años, predominantemente con lumbalgia crónica y dolor de etiología neuropática (15). No obstante, el periodo de observación fue de 24 semanas, el más prolongado de todos los estudios seleccionados (15).

En 10/14 (71,4 %) estudios se describió información sobre el tratamiento analgésico previo con opioides. De estos, 2/10 (20,0 %) estudios incluyeron principalmente pacientes sin tratamiento previo con opioides (10,13), y 7/10 (70,0 %) estudios incluyeron principalmente a pacientes que habían estado tomando opioides potentes (entre el 41,7 y el 49,0 % de la muestra en todos los estudios) y/u opioides débiles (entre el 34,8 y el 69,3 % de la muestra en todos los estudios) antes del estudio (9,13,17–21). En la Tabla 3 se muestra una descripción detallada del tratamiento analgésico previo con opioides para cada estudio. En general, en los estudios en los que se notificó una proporción significativa de pacientes que habían estado tomando opioides potentes (>40,0 %), se observaron dosis iniciales más altas de tapentadol con una reducción similar de la intensidad del dolor (17–20).

**Criterios de valoración de los estudios**

*Intensidad del dolor*

Se evaluó el efecto del tapentadol en la intensidad del dolor mediante escalas de valoración numérica (EVN) y escalas visuales analógicas (Tabla 4). En todos los estudios de observó una reducción significativa de la intensidad del dolor a lo largo del periodo de observación, que fue del 23,4 al 93,0 % entre los estudios. De las diferentes herramientas utilizadas para evaluar la intensidad del dolor, la EVN de 11 puntos fue la utilizada con mayor frecuencia. La EVN de 11 puntos se notificó en 10/14 (71,4 %) estudios y mostró que la intensidad del dolor disminuyó de un valor mediano de 6,8 [1,1] al inicio de la intervención a un valor de 1,9 [1,6] al final del periodo de observación (−72,8 %) (8–11,14,16–20). Además, en 7/14 (50,0 %) estudios se notificó la proporción de pacientes con una respuesta analgésica al tratamiento con tapentadol al final del periodo de observación (13,15,17–21). En estos estudios se notificó una proporción de pacientes con una buena respuesta del 2,4 al 100 % entre los estudios (Tabla 5). De todos los parámetros de respuesta utilizados, el más utilizado fue una puntuación igual o por debajo (≤3 puntos) del objetivo terapéutico personalizado de los pacientes en la EVN de 11 puntos en un periodo de recuerdo de tres días. Este parámetro de respuesta se notificó en 4/14 (28,6 %) estudios y mostró que entre el 38,3 y el 65,8 % de los pacientes de todos los estudios alcanzaron su objetivo de intensidad del dolor al final del periodo de observación(17–20). De manera similar, se observó una reducción de la intensidad del dolor ≥50 % respecto al inicio de la intervención con tapentadol hasta el final del periodo de observación en del 33,3 al 72,1 % de los participantes en 4/14 (28,6 %) estudios (Tabla 6) (17–20).

*Dolor neuropático*

El efecto del tapentadol en el componente dolor neuropático se evaluó mediante el cuestionario Douleur Neuropathique (DN4) y la versión de siete apartados modificada del cuestionario painDetect (PDQ7) (Tabla 7). La puntuación del cuestionario DN4 se notificó en 4/14 (28,6 %) estudios y puso de manifiesto una reducción significativa del dolor neuropático del 18,0 al 91,2 % entre los estudios (8–10,15). Asimismo, en 3/4 (75,0 %) estudios se notificó una reducción significativa en la proporción de pacientes con un componente neuropático de dolor al final del periodo de observación, que fue del 40,8 al 100 % entre los estudios (8–10). Por consiguiente, estos estudios mostraron una pequeña proporción de pacientes con dolor neuropático al final del estudio, que fue del 0,0 al 23,0 % entre los estudios. Con el uso del cuestionario PDQ7 (21)se notificaron resultados similares. En la Tabla 8 se muestra una descripción detallada de los resultados de dolor neuropático.

*Calidad de vida*

El efecto del tapentadol en la calidad de vida se evaluó con varios cuestionarios (Tabla 9). Esto se notificó en 10/14 (71,4 %) estudios, que, por lo general, mostraron una mejora de la calidad de vida al final del periodo de observación (8,10–12,14,16–20). De las diferentes herramientas utilizadas para evaluar la calidad de vida (CdV), los cuestionarios SF-12 o SF-36 fueron los utilizados con mayor frecuencia. Por ello, las puntuaciones de los cuestionarios SF-12 o SF-36 se notificaron en 6/10 (60,0 %) y en 5/6 (83,3 %) estudios, respectivamente, y se puso de manifiesto una mejora significativa de la calidad de vida del 20,5 al 83,2 % entre los estudios (8,10–12,16). De manera similar, la calidad de vida se evaluó con la EVN de 11 puntos para la CdV en 3/10 (30,0 %) estudios y se notificaron mejoras significativas que fueron del 32,3 al 51,5  % entre los estudios (18–20). En la Tabla 10 se muestra una descripción detallada de los resultados de calidad de vida.

*Otros criterios de valoración*

En otros estudios se notificaron parámetros relevantes para medir el efecto del tapentadol (Tabla 11). En general, se notificaron mejoras significativas en la calidad del sueño, la actividad social, la independencia, la libido, la función del cuello, la discapacidad por lumbalgia (Índice de Discapacidad de Oswestry), y los síntomas relacionados con el cáncer y su interferencia con las actividades diarias (Inventario de Síntomas de MD Anderson). Las mejoras notificadas con mayor frecuencia fueron en la calidad del sueño (8,9,16,18–20), seguidas de la actividad social, la independencia y la libido (18–20). De manera similar, otros parámetros no analizados para determinar la significación estadística, como el Índice de Discapacidad por Dolor modificado, las puntuaciones de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria y el Cuestionario de Bienestar Habitual de Marburgo, mostraron mejoras al final del periodo de observación. Estos criterios de valoración se muestran en detalle en las tablas 12 y 13.

*Acontecimientos adversos*

Se recogieron informes de acontecimientos adversos de 11/14 (78,6 %) estudios. La proporción de pacientes que notificaron acontecimientos adversos fue del 3,3 al 70,4 % entre los estudios (9,11–13,17–21), mientras que la proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento por acontecimientos adversos fue del 2,4 al 7,5 % entre los estudios (13,14,17–19,21). Se notificaron acontecimientos adversos graves en dos estudios, que fueron náuseas en un paciente (17), síndrome de abstinencia en tres pacientes (19) y trastorno mental en tres pacientes (19). Además, la aparición de acontecimientos adversos durante el tratamiento con tapentadol fue similar a la observada con la oxicodona y el tramadol (12,21). Este último no se comparó estadísticamente con el tapentadol (12). De manera similar, no se observaron diferencias en cuanto a los abandonos asociados a acontecimientos adversos entre el tapentadol y la oxicodona (21). En la Tabla 14 se muestra una descripción detallada de los acontecimientos adversos.

**Riesgo de sesgo**

En general, los estudios se calificaron como de mala calidad, salvo por 4/14 (28,6 %) estudios que se calificaron de calidad regular (10,11,15,21). Estos estudios destacan por su transparencia y el control de las amenazas a la validez interna. En la Tabla 15 se muestra una evaluación detallada del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios.

**DISCUSIÓN**

La presente revisión sistemática de estudios observacionales sin intervención describe datos de la vida real sobre el uso del tapentadol para el control del dolor en Europa desde su aprobación a finales de 2010. En general, los participantes del estudio eran adultos mayores con dolor relacionado o no relacionado con el cáncer y de múltiples etiologías, que incluía un componente de dolor neuropático en la mayoría de los casos, con diversas comorbilidades, y la mayoría de ellos ya habían recibido tratamiento con opioides. A una mediana de 53,5 [99,0] participantes de los estudios incluidos se les prescribieron dosis iniciales de tapentadol de entre ≥100 mg/día y <150 mg/día con ajustes de la dosis al alza hasta más de 150 mg/día al final del periodo de observación (mediana de 12 [0] semanas), con una mediana de 213,6 [57,7] mg/día. Estas dosis se encuentran entre los valores más bajos del intervalo de prescripción en ensayos clínicos controlados (100-250 mg dos veces al día) y muy por debajo de la dosis máxima recomendada de 500 mg/día (1). En todos los estudios en los que se notificó la intensidad del dolor (100 %) o se evaluó el dolor neuropático con los cuestionarios DN4 o PDQ7 (36 %) se observaron reducciones significativas que confirman el efecto analgésico del tapentadol notificado en ensayos clínicos controlados (1,22).

Estos hallazgos apuntan a que el mecanismo de acción MOR-NRI combinado del tapentadol permite obtener un efecto analgésico con las dosis más bajas del intervalo de prescripción. No obstante, las evaluaciones de la calidad de los estudios de la revisión sistemática que nos ocupa revelaron que en ningún estudio se examinaron los niveles de exposición en relación con los criterios de valoración. Por tanto, no se puede establecer una relación dosis-respuesta. Los resultados de esta revisión sistemática mostraron que el estudio con el mayor aumento de la dosis, en las 12 semanas del periodo de observación, es en el que se observó una mayor respuesta analgésica, en comparación con el estudio con la dosis más baja al final del periodo de observación de 24 semanas (15,21). Los estudios destinados a establecer una relación dosis-respuesta podrían arrojar luz sobre este asunto. Por ejemplo, en un ensayo clínico previo, los pacientes con lumbalgia crónica intensa con un componente neuropático y que respondieron bien a una dosis de 300 mg/día de tapentadol al final del periodo de ajuste de la dosis, mostraron una evolución significativamente mejor que aquellos que respondieron parcialmente a la dosis de 300 mg/día de tapentadol al final del periodo de ajuste de la dosis, y hubo que aumentarles la dosis a 500 mg/día (23). Desafortunadamente, de los resultados de este estudio no se puede extraer una relación dosis-respuesta como la anterior. Así pues, se deben llevar a cabo estudios en los que se analicen criterios de valoración relacionados con diferentes dosis de tapentadol. Además, la mayoría de los estudios de esta revisión sistemática en los que se notificaron acontecimientos adversos mostraron una proporción más baja de pacientes con al menos un acontecimiento adverso respecto a lo notificado en los ensayos clínicos (57,5 %), y una proporción similar respecto a lo notificado en los ensayos observacionales (7,3 %)(3).

Básicamente, cabe esperar una posible mejora de la calidad de vida global si se puede conseguir una mejora de aspectos funcionales del paciente gracias a la efectividad analgésica y la tolerabilidad del tapentadol. Los resultados de la presente revisión sistemática indican que el uso de tapentadol en la práctica clínica habitual mejora la calidad de vida de manera significativa. Esto respalda los resultados de ensayos clínicos experimentales en los que se demostró firmemente que el tapentadol de liberación prolongada se asocia a mejoras en todas las dimensiones de la calidad de vida (24). Asimismo, las mejoras en la calidad de vida podrían asociarse a las observaciones actuales de mejora en la calidad del sueño, la actividad social, la independencia, la libido y la función, entre otros (9,16,18–20). Sin embargo, hay una falta de estudios sobre este tema relevante (24). Es interesante señalar que, en un estudio, se observó una tendencia en la mejora de la cronicidad del dolor respecto al inicio, con una proporción reducida de pacientes en la etapa de cronicidad elevada y una mayor proporción de pacientes en la etapa de cronicidad baja al final del periodo de observación (16). Esto sería de gran relevancia, ya que reduciría indirectamente los costes sanitarios. Desafortunadamente, no conocemos ningún otro estudio en el que se evalúe la cronicidad del dolor como criterio de valoración. Las limitadas publicaciones científicas sobre los efectos del tapentadol en la calidad de vida y otros parámetros relevantes, además de la analgesia y la tolerabilidad, hacen que sea necesario llevar a cabo estudios centrados en la función y la calidad de vida de los pacientes como epicentro de las estrategias de control del dolor.

A la hora de interpretar los resultados de la presente revisión sistemática hay que tener en cuenta varias limitaciones. Para determinar la efectividad y la tolerabilidad del tapentadol en el control del dolor en un contexto clínico real, en esta revisión sistemática solo pudieron incluirse estudios con un diseño observacional. Por ello, la fuerza probatoria para responder a la pregunta «¿Esta intervención es de utilidad?» con un estudio de cohortes observacional, no aleatorizado y controlado debe ser de 3; donde 1 es el nivel más alto de fuerza probatoria y 5 el nivel más bajo (25). Además, la mayoría de los estudios recibieron una mala calificación de la calidad a causa de su incapacidad de controlar las amenazas a la validez interna. Por consiguiente, los resultados de esta revisión sistemática deben valorarse con precaución, y solo deben considerarse en combinación con los resultados de ensayos clínicos controlados (4). Asimismo, los resultados no fueron uniformes entre los estudios, dada la gran variabilidad de las características de los estudios, las herramientas de evaluación y la heterogeneidad de las muestras. En cuanto a las limitaciones del proceso de revisión, la estrategia de búsqueda se restringió a estudios publicados en inglés o español, con una descripción clara de la dosis de tapentadol utilizada para la intervención y su efecto analgésico, con lo que cabe la posibilidad de que se omitieran publicaciones relevantes.

La presente revisión sistemática abarca y se basa en una revisión previa de la literatura científica que incluyó cuatro estudios observacionales de Alemania en los que se confirman los beneficios del tapentadol para el control del dolor crónico en la práctica clínica habitual, y que cubren los primeros 5 años de comercialización de este medicamento (1). En general, el resumen de los hallazgos en la práctica clínica habitual describe el uso de dosis de tapentadol por debajo de 300 mg/día para el control del dolor en diversas afecciones dolorosas (1,3). Estas dosis se encuentran entre los valores más bajos del intervalo de prescripción en ensayos clínicos controlados (100-250 mg dos veces al día) (26–30). La amplia varianza en los niveles de dosis puede tener relación con la adaptación a los diferentes perfiles de paciente y a las necesidades de ajuste de la dosis para obtener un tratamiento personalizado. No obstante, los resultados deben considerarse con precaución, a tenor de la mala calidad de los estudios revisados.

Los datos de la vida real que respaldan los hallazgos de ensayos clínicos experimentales pueden favorecer la generalización de los resultados. Sin embargo, esto no debe ser incompatible con un control adecuado de las amenazas a la validez interna. Es necesario llevar a cabo más estudios que aporten datos de la vida real, siempre que se garantice un enfoque metodológico apropiado, incluidas las intervenciones planificadas y la aleatorización (4). Además, las intervenciones para el control del dolor deben proporcionar una recuperación integral de los pacientes que se traduzca en la mejora de su calidad de vida global. Por ello, se anima a realizar estudios pragmáticos con una alta calidad metodológica para confirmar los beneficios clínicos del tapentadol en términos de función y calidad de vida.

**REFERENCIAS**

1. Baron R, Eberhart L, Kern KU, Regner S, Rolke R, Simanski C, et al. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. Pain Pr. 2016 Jun;17(5):678–700.

2. Kress HG. Tapentadol and its two mechanisms of action: Is there a new pharmacological class of centrally-acting analgesics on the horizon? Eur J Pain. 2010 Sep;14(8):781–3.

3. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zabern D. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. Adv Ther. 2017 Jan;35(1):12–30.

4. Sherman RE, Anderson SA, Dal Pan GJ, Gray GW, Gross T, Hunter NL, et al. Real-World Evidence - What Is It and What Can It Tell Us? N Engl J Med. 2016 Dec 8;375(23):2293–7.

5. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.

6. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). Study Quality Assessment Tools [Internet]. [cited 2019 Jul 9]. Available from: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools

7. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. [Internet]. 2018 [cited 2019 Jul 17]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537492/

8. Billeci D, Coluzzi F. Tapentadol extended release for the management of chronic neck pain. J Pain Res. 2017;10:495–505.

9. Brunetti GA, Palumbo G, Morano GS, Baldacci E, Carmosino I, Annechini G, et al. Tapentadol pr for pain syndromes in real life patients with hematological malignancy. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem. 2016;14(1):68–74.

10. Coluzzi F, Raffa RB, Pergolizzi J, Rocco A, Locarini P, Cenfra N, et al. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. J Pain Res. 2015;8:229–38.

11. Finco G, Mura P, Musu M, Deidda C, Saba M, Demelas I, et al. Long-term, prolonged-release oral tapentadol for the treatment of refractory chronic low back pain: A single-center, observational study. Minerva Med. 2018;109(4):259–65.

12. Guillen-Astete CA, Cardona-Carballo C, de la Casa-Resino C. Tapentadol versus tramadol in the management of low back pain in the emergency department: Impact of use on the need for reassessments. Med Baltim. 2017 Nov;96(45):e8403.

13. López Ramírez E, Muñoz Carmona DM, Contreras Martínez J, De La Torre-Luque A. Tapentadol in the management of opioid-naïve patients with cancer pain. Rev Soc Espanola Dolor. 2016;23(1):32–8.

14. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficorella C, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. Curr Med Res Opin. 2012 Nov;28(11):1775–9.

15. Passavanti MB, Fiore M, Sansone P, Aurilio C, Pota V, Barbarisi M, et al. The beneficial use of ultramicronized palmitoylethanolamide as add-on therapy to Tapentadol in the treatment of low back pain: A pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. BMC Anesthesiol [Internet]. 2017;17(1). Available from: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L619775660 http://dx.doi.org/10.1186/s12871-017-0461-9

16. Samolsky Dekel BG, Ghedini S, Gori A, Vasarri A, Di Nino G, Melotti RM. Lasting Prolonged-Release Tapentadol for Moderate/Severe Non-Cancer Musculoskeletal Chronic Pain. Pain Ther. 2015 Jun;4(1):107–17.

17. Schikowski A, Krings D, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic cancer-related pain: effectiveness, tolerability, and influence on quality of life of the patients. J Pain Res. 2015;8:1–8.

18. Schwenke K, A. A, Litzenburger B. Tapentadol Prolonged Release as Used in Clinical Practice in Patients with Severe Chronic Tumor Pain. J Palliat Care Med. 2015;05(02).

19. Schwittay A, Schumann C, Litzenburger BC, Schwenke K. Tapentadol prolonged release for severe chronic pain: results of a noninterventional study involving general practitioners and internists. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013 Aug;27(3):225–34.

20. Strick V. Management of severe chronic pain with tapentadol prolonged release - long-term data from pain specialists. Curr Med Res Opin. 2014 Oct;30(10):2085–92.

21. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GHH. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/ naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: A blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. J Pain Res. 2016;9:1001–20.

22. Freo U, Romualdi P, Kress HG. Tapentadol for neuropathic pain: a review of clinical studies. J Pain Res. 2019 May;Volume 12:1537–51.

23. Baron R, Kern U, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Tolerability of a Moderate Dose of Tapentadol Prolonged Release for Managing Severe, Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: An Open-label Continuation Arm of a Randomized Phase 3b Study. Pain Pract. 2015 Jun;15(5):471–86.

24. Panella L, Rinonapoli G, Coaccioli S. Where should analgesia lead to? Quality of life and functional recovery with tapentadol. J Pain Res. 2019 May;Volume 12:1561–7.

25. OCEBM Levels of Evidence [Internet]. 2016 [cited 2019 Jul 23]. Available from: https://www.cebm.net/2016/05/ocebm-levels-of-evidence/

26. 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. 2016;16(5):580–99.

27. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A, Hove IV, Rauschkolb C, Steup A, et al. Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. Expert Opin Pharmacother. 2010 Aug 1;11(11):1787–804.

28. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B, Gilbert J, McCann B, Lange B, et al. Long-term Safety and Tolerability of Tapentadol Extended Release for the Management of Chronic Low Back Pain or Osteoarthritis Pain. Pain Pract. 2010;10(5):416–27.

29. Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Aielli F, Adile C, Ficorella C, et al. Tapentadol in cancer pain management: a prospective open-label study. Curr Med Res Opin. 2012 Nov 1;28(11):1775–9.

30. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Lange B, et al. Tapentadol prolonged release for managing moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. Pain Physician. 2014 Aug;17(4):329–43.

**Leyenda de las ilustraciones y las tablas**

Tabla 1. Características de los estudios y las muestras

Tabla 2. Descripción de la intervención con tapentadol en cada estudio

Tabla 3. Descripción de la medicación previa y concomitante con opioides en cada estudio

Tabla 4. Descripción de las herramientas de evaluación de la intensidad del dolor y parámetros de respuesta

Tabla 5. Resultados de intensidad del dolor en cada estudio

Tabla 6. Resultados de respuesta analgésica en cada estudio

Tabla 7. Descripción de las herramientas de evaluación del dolor neuropático y parámetros de respuesta

Tabla 8. Resultados de dolor neuropático en cada estudio

Tabla 9. Descripción de las herramientas de evaluación de la calidad de vida y parámetros de respuesta

Tabla 10. Resultados de calidad de vida en cada estudio

Tabla 11. Descripción de otras herramientas de evaluación utilizadas y parámetros de respuesta

Tabla 12. Resultados de función, discapacidad y otros parámetros en cada estudio

Tabla 13. Resultados de función, discapacidad y otros parámetros de respuesta en cada estudio

Tabla 14. Acontecimientos adversos y notificaciones de interrupciones del tratamiento relacionadas con acontecimientos adversbos en cada estudio

Tabla 15. Riesgo de sesgo en cada estudio según la *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-sectional Studies*

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios

**Tabla 1.** Características de los estudios y las muestras

| **Referencia** | **País** | **Diseño** | **Duración** | **Cohorte** | **n** | **Edad (años)** | | **M (%)** | **Tipo de dolor** | **Etiología** | **%** | **(n/N)** | **Cronicidad** | **%** | **(n/N)** | **Las enfermedades concomitantes** | **% (≥10 %)** | | **(n/N)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Finco 2018 | Italia | O/P/C |  | TAP PR | 27 | 68,8 | (11,8) | 18,5 | ME/LUM | Neuropático | 78,0 | (21/27) |  |  |  | Hipertensión | 37,0 | (10/27) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Trastorno mental | 29,6 | (8/27) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | DM II | 18,5 | (5/27) | |
| Billeci 2017 | Italia | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 54 | 56,4 | (12,1) | 35,2 | ME/DC | Neuropático | 74,1 | (40/54) | 3-6 m | 48,1 | (26/54) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >6 m | 38,9 | (21/54) |  |  |  | |
| Guillen 2017 | España | O/R/C | 12 sem | TAP | 91 | 70,8 | (6,2)**II** | 26,4**III** | ME/DOR |  |  |  |  |  |  | Hipertensión | 44,0 | (40/91)**I** | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | DM | 12,1 | (11/91) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Osteoporosis | 12,1 | (11/91) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | FAV | 11,0 | (10/91)**III** | |
|  |  |  | TRA**a** | 641 | 73,0 | (6,7) | 45,1 | ME/DOR |  |  |  |  |  |  | Hipertensión | 55,4 | (355/641) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | DM | 14,4 | (92/641) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | FAV | 3,0 | (19/641) | |
| Passavanti 2017 | Italia | O/P/R/C | 24 sem | TAP | 25 | 64,1 | (4,8) | 20,0 | ME/LUM | Neuropático | 100 | (25/25) | ≥6 m | 100 | (25/25) | DM II | 40,0 | (*10*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Hipertensión | 28,0 | (*7*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CI | 20,0 | (*5*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Dislipidemia | 12,0 | (*3*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Obesidad mórbida | 16,0 | (*4*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | EPOC | 36,0 | (*9*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Osteoporosis | 48,0 | (*12*/25) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IVC en las piernas | 4,0 | (*1*/25)**I** | |
|  |  |  |  | TAP + um-PEA | 30 | 64,7 | (4,1) | 30,0 | ME/LUM | Neuropático | 100 | (30/30) | ≥6 m | 100 | (30/30) | DM II | 40,0 | (*12*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Hipertensión | 20,0 | (*6*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | CI | 13,3 | (*4*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Obesidad mórbida | 20,0 | (*6*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | EPOC | 33,3 | (*10*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Osteoporosis | 43,3 | (*13*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | IVC en las piernas | 23,3 | (*7*/30) | |
| Ueberall 2016 | Alemania | O/R/C | 12 sem | TAP | 133 | 47,6 | (9,0) | 39,8 | ME/LUM | Neuropático | 36,8 | (49/133) | >6 m | 60,9 | (81/133) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 63,2 | (84/133) |  |  |  |  |  |  | |
|  |  |  |  | OXN | 128 | 46,3 | (10,2) | 41,4 | ME/LUM | Neuropático | 46,9 | (60/128) | >6 m | 60,2 | (77/128) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 53,1 | (68/128) |  |  |  |  |  |  | |
| Samolsky 2015 | Italia | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 30 | 72,5 | (13,6) | 34,0 | Dolor no debido al cáncer |  |  |  | <3 m | 7,0 | (2/30) | Hipertensión | 43,3 | (*13*/30) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | (64,0 % ME/LUM) |  |  |  | 3-6 m | 17,0 | (5/30) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >12m | 77,0 | (23/30) |  |  |  | |
| Strick 2014 | Alemania | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 1457 | 61,2 | (13,0) | 37,5 | Dolor | Neuropático | 6,5 | (94/1457) | <1-3 m | 3,0 | (43/1457) | ECV | 43,5 | (*634*/1457) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | (82,0 % ME/LUM) | Nociceptivo | 13,0 | (190/1457) | >3-6 m | 4,7 | (68/1457) | Trastorno metabólico | 23,3 | (*339*/1457) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 73,5 | (1071/1457) | 6 m-1 a | 6,3 | (91/1457) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >1-2 a | 8,8 | (128/1457) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >2 a | 77,1 | (1123/1457) |  |  |  | |
|  |  |  | 48 sem | TAP PR | 588 | 60,1 | (13,2) | 36,9 | Dolor | Neuropático | 8,5 | (50/588) | <1-3 m | 1,7 | (10/588) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | (82,5 % ME/LUM) | Nociceptivo | 14,5 | (85/588) | >3-6 m | 5,6 | (33/588) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 69,7 | (410/588) | 6 m-1 a | 5,4 | (32/588) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >1-2 a | 8,7 | (51/588) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >2 a | 78,6 | (462/588) |  |  |  | |
| Schwittay 2013 | Alemania | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 3134 | 66,8 | (13,6) | 39,9 | Dolor | Neuropático | 4,8 | (*150*/3134) | <1m | 3,5 | (109/3134) | ECV | 55,4 | (*1736*/3134) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | (82,4 % ME/DOR) | Nociceptivo | 5,6 | (*176*/3134) | 1-3m | 9,3 | (290/3134) | Trastorno metabólico | 33,6 | (*1053*/3134) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 84,3 | (*2642*/3134) | >3-6 m | 11,8 | (369/3134) | Trastorno mental | 22,8 | (*715*/3134) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >6 m-1 a | 13,3 | (417/3134) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >1-2 a | 14,5 | (453/3134) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >2 a | 47,5 | (1488/3134) |  |  |  | |
|  |  |  |  | TAP PR**b** | 1331 | 68,1 | (13,7) | 38,0 | Dolor |  |  |  | >1m | 1,1 | (14/1331) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  | (83,5 % ME/DOR) |  |  |  | 1-3m | 5,5 | (73/1331) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >3-6 m | 8,6 | (115/1331) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >6 m-1 a | 12,1 | (161/1331) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >1-2 a | 15,9 | (211/1331) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | >2 a | 56,7 | (755/1331) |  |  |  | |
| López 2016 | España | O/P/C |  | TAP PR | 53 | 62,7 | [57,0] | 66,0 | Cáncer | Neuropático | 9,4 | (5/53) |  |  |  |  |  |  | |
| Brunetti 2016 | Italia | O/R/C | 4 sem | TAP PR | 36 | 71,3 | (9,2) | 50,0 | Cáncer | Neuropático | 31,0 | (11/36) | <3 m | 69,0 | (25/36) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Nociceptivo | 42,0 | (15/36) | 3-6 m | 2,0 | (1/36) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 27,0 | (10/36) | >6 m | 29,0 | (10/36) |  |  |  | |
| Coluzzi 2015 | Alemania | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 25 | 68,6 | (9,8) | 52,0 | Cáncer | Neuropático | 72,0 | (18/25) |  |  |  |  |  |  | |
| Schwenke 2015 | Alemania | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 143 | 68,5 | (11,0) | 45,5 | Cáncer | Neuropático | 0,7 | (*1*/143) | ≤3 m | 39,2 | (*56*/143) | ECV | 42,7 | (*61*/143) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Nociceptivo | 4,9 | (*7*/143) | >3-12m | 40,6 | (*58*/143) | Trastorno mental | 23,1 | (*33*/143) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 85,3 | (*122*/143) | >1 a | 20,3 | (*29*/143) | Trastorno metabólico | 19,6 | (*28*/143) | |
| Schikowski 2015 | Alemania | O/P/C | 12 sem | TAP PR | 123 | 63,9 | (13,2) | 51,2 | Cáncer | Neuropático | 9,8 | (*12*/123) | <1 a | 23,6 | (29/123) | Hipertensión | 44,7 | (*55*/123) | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Nociceptivo | 7,3 | (*9*/123) | ≥ 1-<5 a | 52,9 | (65/123) |  |  |  | |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Mixto | 74,0 | (*91*/123) | ≥5 a | 22,8 | (28/123) |  |  |  | |
| Mercadante 2012 | Italia | O/P/C | 4 sem | TAP | 50 | 66,3 | (13,9) | 40,0 | Cáncer | Neuropático | *38,0* | (19/50) |  |  |  |  |  |  | |

**Abreviaturas:** DOR (dorsalgia), C (cohorte), EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), SC (serie de casos), ECV (enfermedad cardiovascular), IVC (insuficiencia venosa crónica), DM (diabetes mellitus), CI (cardiopatía isquémica), LUM (lumbalgia), H (hombres), m (mes), ME (musculoesquelético), DC (dolor cervical), O (observacional), OXN (oxicodona/naloxona), P (prospectivo), PR (liberación prolongada), R (retrospectivo), TAP (tapentadol), TRA (tramadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada), FAV (fractura por aplastamiento vertebral), sem (semana), a (año); **a** cohorte con el 68,8 % en tratamiento con tramadol, **b** cohorte con tratamiento previo con opioides potentes; los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; **I**(*p* < 0,05), **II**(*p* < 0,01), **III**(*p* < 0,001).

**Tabla 2.** Descripción de la intervención con tapentadol en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **Dosis inicial (mg/d)** | | **%** | **(n/N)** | **Dosis ajustada (mg/d)** | | **Dosis final (mg/d)** | | **%** | **(n/N)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| Finco 2018 | TAP PR | 50,0 | | 100 | (27/27) |  |  | *285,2* | (123,9) | 100 | (16/16) |  |  |
| Billeci 2017 | TAP PR | 100,0 | | 100 | (54/54) |  |  | 204,5 | (102,8) | 100 | (44/44) | *104,5* | *104,5* |
| Guillen 2017 | TAP | 50,0 | | *25,3* | (23/91) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | 100,0 | | *74,7* | (68/91) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  | TRA**a** | ≤37,5 | | *10,6* | (44/414) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | >37,5 ≤100,0 | | *34,1* | (141/414) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | >100,0 ≤200,0 | | *41,5* | (172/414) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | >200,0 | | *13,8* | (57/414) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Passavanti 2017 | TAP | 196,0 | EE = 10,4**n.s.** | 100 | (25/25) |  |  | 158,0 | EE = 8,5 | 100 | (25/25) | *−38,0***III** | *−19,4***iii** |
|  | TAP + um-PEA | 203,3 | EE = 6,8 | 100 | (30/30) |  |  | 121,7 | EE = 6,2 | 100 | (30/30) | *−81,6* | *−40,1***iii** |
| Ueberall 2016 | TAP | *88,8* | | 100 | (133/133) |  |  | 318,9 | (63,9) | 100 | (133/133) | *230,1* | *259,1* |
|  | OXN | *14,0* | | 100 | (128/128) |  |  | 57,6 | (15,9) | 100 | (128/128) | *43,6* | *311,4* |
| Samolsky 2015 | TAP PR | 126,7 | (58,3) | 100 | (30/30) |  |  | 193,3 | (74,0) | 100 | (30/30) | *66,6* | *52,6* |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | 131,7 | (67,1) | 100 | (1457/1457) | 204,4 | (118,4) | 227,1 | (131,2) | 100 | (1351/1351) | *95,4* | *72,4* |
|  | TAP PR (12 m) | 130,8 | (63,8) | 100 | (588/588) | 218,2 | (119,6) | 272,6 | (139,5) | 100 | (565/565) | *141,8* | *108,4* |
| Schwittay 2013 | TAP PR | 131,6 | (62,7) | 100 | (3134/3134) | 186,9 | (94,0) | 203,7 | (102,4) | 100 | (3134/3134) | *72,1* | *54,8* |
|  | TAP PR**b** | 148,4 | (75,4) | 100 | (1331/1331) |  |  | 227,8 | (108,8) | 100 | (1331/1331) | *79,4* | *53,5* |
| López 2016 | TAP PR | 50,0 | | *5,7* | (3/53) |  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  | 100,0 | | *94,3* | (*50*/53) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Brunetti 2016 | TAP PR | 100,0 | | 86,0 | (31/36) |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Coluzzi 2015 | TAP PR | 100,0 | (0,0) | 100 | (25/25) |  |  | 213,6 | (94,1) | 100 | (22/22) | 113,6 | 113,6 |
| Schwenke 2015 | TAP PR | 140,6 | (71,4) | 100 | (143/143) | 206,8 | (105,1) | 223,1 | (111,4) | 100 | (129/129) | 82,5 | 58,7 |
| Schikowski 2015 | TAP PR | 141,8 | (75,6) | 100 | (123/123) |  |  | 286,7 | (139,8) | 100 | (123/123) | 144,9 | 102,2 |
| Mercadante 2012 | TAP | 146,0 | (86,0) | 100 | (50/50) |  |  | 190,0 | (114,0) | 100 | (39/39) | 44,0 | 30,1 |

**Abreviaturas:** m (mes), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), EE (error estándar), TAP (tapentadol), TRA (tramadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada); **a** cohorte con el 68,8 % en tratamiento con tramadol, **b** cohorte con tratamiento previo con opioides potentes; los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001); las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 3.** Descripción de la medicación previa y concomitante con opioides en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **Tratamiento previo** | **%** | **n/N** | **Concomitante** | **Inicio (%)** | | **(n/N)** | **Final (%)** | | **(n/N)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| Billeci 2017 | TAP PR |  |  |  | Opioide débil | 11,1 | (6/54) | | 0,0 | (0/44) | | *−11,1* | *−100,0* |
| Ueberall 2016 | TAP | No opioide | 99,2 | (132/133) |  |  |  | |  |  | |  |  |
|  |  | Opioide débil | 72,2 | (96/133) |  |  |  | |  |  | |  |  |
|  | OXN | No opioide | 98,4 | (126/128) |  |  |  | |  |  | |  |  |
|  |  | Opioide débil | 66,4 | (85/128) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| Samolsky 2015 | TAP PR | Opioides | 43,0 | (13/30) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | Opioide potente | 41,7 | (608/1457) | Opioide potente | 6,5 | (*95*/1457) | | 7,4 | (*108*/1457) | | *0,9* | *13,8* |
|  | Opioide débil | 34,8 | (507/1457) | Opioide débil | 3,6 | (*52*/1457) | | 2,8 | (*41*/1457) | | *−0,8* | *−22,2* |
|  | No opioide | 60,5 | (881/1457) | No opioide | 43,0 | (*627*/1457) | | 31,6 | (*460*/1457) | | *−11,4* | *−26,5* |
|  | TAP PR (12 m) | Opioide potente | ≈ TAP PR (3 m) | | Opioide potente | 4,0 | (*24*/588) | | 3,2 | (*19*/588) | | *−0,8* | *−20,0* |
|  | Opioide débil | Opioide débil | 4,0 | (*24*/588) | |  |  | |  |  |
|  | No opioide | No opioide | 45,0 | (*265*/588) | |  |  | |  |  |
| Schwittay 2013 | TAP PR | Opioide potente | 42,5 | (1331/3134) | Opioide potente | 4,7 | (147/3134) | | 3,6 | (*113*/3134) | | *−1,1* | *−23,4* |
|  |  | Opioide débil | 55,9 | (1751/3134) | Opioide débil | 12,3 | (385/3134) | | 6,4 | (*201*/3134) | | *−5,9* | *−48,0* |
|  |  | No opioide | 82,8 | (*2595*/3134) | No opioide | 61,8 | (1937/3134) | | 44,7 | (*1401*/3134) | | *−17,1* | *−27,7* |
|  | TAP PR**b** | Opioide potente | 100 | (1331/1331) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| López 2016 | TAP PR | Opioide potente**A** | 5,7 | (3/53) | OAR | *60,4* | (32/53) | |  |  | |  |  |
|  |  | Sin opioides previos | 94,3 | (*50*/53) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| Brunetti 2016 | TAP PR | Opioide débil**B** | *61,1* | (22/36) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| Coluzzi 2015 | TAP PR | Sin opioides previos | 100 | (25/25) |  |  |  | |  |  | |  |  |
| Schwenke 2015 | TAP PR | Opioide potente | 49,0 | (70/143) | Opioide potente | 9,8 | (*14*/143) | | 8,4 | (*12*/143) | | *−1,4* | *−14,3* |
|  |  | Opioide débil | 48,3 | (69/143) | Opioide débil | 15,4 | (*22*/143) | | 7,7 | (*11*/143) | | *−7,7* | *−50,0* |
|  |  | No opioide | 81,0 | (117/143) | No opioide | 63,6 | (*91*/143) | | 37,8 | (*54*/143) | | *−25,8* | *−40,6* |
| Schikowski 2015 | TAP PR | Opioide potente | 42,3 | (*52*/123) | Opioide potente | 10,6 | (*13*/123) | | 13,0 | (*16*/123) | | *2,4* | *22,6* |
|  |  | Opioide débil | 39,0 | (*48*/123) | Opioide débil | 7,3 | *(9*/123) | | 2,4 | (*3*/123) | | *−4,9* | *−67,1* |
|  |  | No opioide | 78,9 | (*97*/123) | No opioide | 64,2 | *(79*/123) | | 47,2 | (*58*/123) | | *−17,0* | *−26,5* |

**Abreviaturas:** m (mes), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), OAR (opioide de acción rápida), TAP (tapentadol); **b** cohorte con tratamiento previo con opioides potentes **A** morfina y oxicodona, **B** tramadol; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito

**Tabla 4.** Descripción de las herramientas de evaluación de la intensidad del dolor y parámetros de respuesta

|  |  |
| --- | --- |
| **Herramienta** | **Definición** |
| **EVN-11** | Escala de valoración numérica de 0 = «sin dolor» a 10 = «peor dolor imaginable» |
| ***Respuesta*** |  |
| ≤3 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación ≤3 en la EVN-11 |
| =3 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación de 3 en la EVN-11 |
| ≤OTP (%) | Proporción de pacientes que alcanzaron su objetivo terapéutico personalizado (OTP) en la EVN-11 |
| ↓≥2 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación ≥2 puntos respecto al inicio en la EVN-11 |
| ↓>30 % (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación >30 % respecto al inicio en la EVN-11 |
| ↓>50 % (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación >50 % respecto al inicio en la EVN-11 |
| ↓>70 % (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación >70 % respecto al inicio en la EVN-11 |
| **EVA-11** | Escala visual analógica de 0 = «sin dolor» a 10 = «peor dolor imaginable» |
| ***Respuesta*** |  |
| Efecto potente (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥4 respecto al inicio sin aumento de la dosis |
| Efecto parcial (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥2 respecto al inicio sin aumento de la dosis |
|  | o Proporción de pacientes con reducción de la dosis ≤25 % sin un aumento en la puntuación en la EVA |
| Ausencia de efecto (%) | Proporción de pacientes con aumento de la puntuación en la EVA ≥2 respecto al inicio con una dosis estable |
|  | o Proporción de pacientes con reducción de la dosis ≥25 % con una puntuación EVA estable |
|  | o Proporción de pacientes con reducción de la dosis ≥25 % respecto al inicio con un aumento >1 en la EVA |
| ≤3 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación ≤3 en la EVA |
| ↓≥2 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥2 respecto al inicio |
| ↓≥3 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥3 respecto al inicio |
| ↓≥4 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥4 respecto al inicio |
| **IILUM EVA-100** | Media aritmética del Índice de Intensidad de la Lumbalgia para la intensidad de la lumbalgia durante 24 horas más baja, promedio y más elevada en una escala visual analógica de 100 mm, de 0 = «sin dolor» a 100 = «peor dolor imaginable» |
| ***Respuesta*** |  |
| ≤30 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación ≤30 en la EVA |
| ≤OTP (%) | Proporción de pacientes que alcanzaron su objetivo terapéutico personalizado (OTP) en la EVA |
| ↓≥30 % (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación en la EVA ≥30 % respecto al inicio |

**Tabla 5.** Resultados de intensidad del dolor en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **Prueba** | **Puntuación inicial** | | **Puntuación final** | | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| Finco 2018 | TAP PR | EVN-11-3d | 8,7 | (1,5) | *1,7* | (1,0) | *−7,0* | *-80,5***iii** |
| Billeci 2017 | TAP PR | EVN-11 Reposo | 6,8 | (2,1) | *1,7* |  | −5,1 | *−75,0***ii** |
|  |  | EVN-11 Movimiento | 8,8 | (1,1) | *2,9* |  | −5,9 | *-67,0***ii** |
| Guillen 2017 | TAP | EVA-11 | Puntuación más alta**III** | |  |  | Mejora a los 7 d**III** | |
|  | TRA**a** | EVA-11 |  |  |  |  | Mejora a los 7 d | |
| Passavanti 2017 | TAP | EVA-11 | 7,7 | EE = 0,1**n.s.** | 5,9 | EE = 0,1 | *−1,8***III** | *−23,4***iii** |
|  | TAP + um-PEA | EVA-11 | 7,4 | EE = 0,1 | 4,5 | EE = 0,1 | *−2,9* | *−39,2***iii** |
| Ueberall 2016 | TAP | LUM 24 h promedio en EVA-100-7d | 67,4 | (12,4)**n.s.** | *36,2* |  | −31,2 | −46,5**I** |
|  |  | LUM 24 h más baja en EVA-100-7d | 18,8 | (18,7)**n.s.** | *4,9* |  | −13,9 | −51,2**n.s.** |
|  |  | LUM 24 h más alta en EVA-100-7d | 81,1 | (15,6)**n.s.** | *40,1* |  | −41,0 | −49,0**III** |
|  |  | IILUM 100-EVA-7d | 55,6 | (9,9)**n.s.** | 28,5 | (13,9)**II** | −27,1 (14,4)**I** | −48,3 (24,4)**II, iii** |
|  | OXN | LUM 24 h promedio en EVA-100-7d | 66,1 | (11,2) | *31,1* |  | −35,0 | −53,6 |
|  |  | LUM 24 h más baja en EVA-100-7d | 18,1 | (17,2) | *3,7* |  | −14,4 | −51,1 |
|  |  | LUM 24 h más alta en EVA-100-7d | 80,9 | (21,5) | *32,0* |  | −48,9 | −60,8 |
|  |  | IILUM EVA-100-7d | 55,0 | (9,3) | 23,6 | (15,8) | −31,4 (15,4) | −57,5 (26,0)**iii** |
| Samolsky 2015 | TAP PR | 11-EVN | 6,0 | [2,0] | 2,0 | [4,5] | *−4,0* | *−66,7***iii** |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | EVN-11-3d | 6,8 |  | 4,4 | (2,2) | −2,4 | *−35,3***iii** |
|  | TAP PR (12 m) | EVN-11-3d | 6,7 | (1,6) | 3,5 | (2,1) | −3,2 | *−47,8***iii** |
| Schwittay 2013 | TAP PR | EVN-11-3d | 7,0 | (1,5) | 3,1 | (1,8) | −3,9 | *−55,7***iii** |
|  | TAP PR**b** | EVN-11-3d | 7,0 | (1,6) | 3,4 | (1,9) | −3,7 | *-52,9***iii** |
| López 2016 | TAP PR | 11-EVA | *7,2* | (1,2) | *3,3* | (1,8) | *−3,9* | *-54,2***iii** |
| Brunetti 2016 | TAP PR | 11-EVN | 7,8 |  | 0,8 |  | *−7,0* | *−89,7***ii** |
| Coluzzi 2015 | TAP PR | EVN-11 Reposo | 5,1 | (2,5) | 0,4 | (0,8) | *−4,8* | *−93,0***ii** |
|  |  | EVN-11 Movimiento | 9,2 | (0,9) | 2,5 | (1,2) | −6,7 | *−73,2***ii** |
| Schwenke 2015 | TAP PR | EVN-11-3d | 7,1 | (1,4) | 3,3 | (1,9) | −3,8 | *−53,5***iii** |
| Schikowski 2015 | TAP PR | EVN-11-3d (media) | 6,1 | (1,7) | 3,7 |  | −2,4 | *−39,3***iii** |
|  |  | EVN-11-3d (mínimo) | 4,8 |  | 2,8 |  | −2,1 | *−43,8***iii** |
|  |  | EVN-11-3d (máximo) | 8,3 |  | 5,4 |  | −2,9 | *−34,9***iii** |
|  |  | Episodios de dolor (n/sem) | 22,2 | (15,5) | 10,4 | (12,3) | *−11,8* | *−53,2* |
| Mercadante 2012 | TAP | 11-EVN | 5,9 | (1,5) | 1,7 | (1,1) | *−4,2* | *−70,9***iii** |

**Abreviaturas:** d (día), h (hora), LUM (lumbalgia), IILUM (Índice de Intensidad de la lumbalgia), m (mes), EVN (escala de valoración numérica), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), EE (error estándar), TAP (tapentadol), TRA (tramadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada); EVA (escala visual analógica), sem (semana); **a** cohorte con el 68,8 % en tratamiento con tramadol, **b** cohorte con tratamiento previo con opioides potentes; los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001); las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 6.** Resultados de respuesta analgésica en cada estudio

| **Referencia** | **Cohorte** | **Respuesta** | **Inicio (%)** | | | **(n/N)** | **Final (%)** | | **(n/N)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Passavanti 2017 | TAP | EVA-11 ≤3 (%) |  | | |  | 0,0 | (*0*/25)**n.s.** | |  |  |
|  |  | EVA-11 ↓≥2 (%) |  | | |  | 68,0 | (*17*/25)**III** | |  |  |
|  |  | EVA-11 ↓≥3 (%) |  | | |  | 8,0 | (*2*/25)**III** | |  |  |
|  |  | EVA-11 ↓≥4 (%) |  | | |  | 0,0 | (*0*/25)**I** | |  |  |
|  | TAP + um-PEA | EVA-11 ≤3 (%) |  | | |  | 0,0 | (*0*/30) | |  |  |
|  | EVA-11 ↓≥2 (%) |  | | |  | 100 | (*30*/30) | |  |  |
|  | EVA-11 ↓≥3 (%) |  | | |  | 63,3 | (*19*/30) | |  |  |
|  | EVA-11 ↓≥4 (%) |  | | |  | 20,0 | (*6*/30) | |  |  |
| Ueberall 2016 | TAP | IILUM EVA-100-7d ≤30 (%) | 0,8 | (1/133)**n.s.** | | | 60,9 | (81/133)**I** | | 80,0 | 60,2**I, iii** |
|  |  | IILUM EVA-100-7d ≤OTP (%) |  |  | | | 42,9 | (57/133)**I** | |  |  |
|  |  | IILUM EVA-100-7d ↓≥30 % (%) |  |  | | | 83,5 | (111/133)**n.s.** | |  |  |
|  | OXN | IILUM EVA-100-7d ≤30 (%) | 0,8 | (1/128) | | | 72,7 | (93/128) | | 92,0 | 71,9**iii** |
|  |  | IILUM EVA-100-7d ≤OTP (%) |  |  | | | 58,6 | (75/128) | |  |  |
|  |  | IILUM EVA-100-7d ↓≥30 % (%) |  |  | | | 85,2 | (109/128) | |  |  |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | EVN-11-3d ↓≥50 % (%) |  | | |  | 38,1 | (*515*/1351) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (3,0±1,3) (%) |  | | |  | 38,3 | (*517*/1351) | |  |  |
|  | TAP PR (12 m) | EVN-11-3d ↓≥50 % (%) |  | | |  | 56,5 | (*319*/565) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (2,9±1,2) (%) |  | | |  | 54,3 | (*307*/565) | |  |  |
| Schwittay 2013 | TAP PR | EVN-11-3d ↓>50 % (%) |  | | |  | 72,1 | (*2169*/3008) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (2,8±1,3) (%) |  | | |  | 65,8 | (*1979*/3008) | |  |  |
|  | TAP PR**b** | EVN-11-3d ↓>50 % (%) |  | | |  | 67,2 | (*862*/1283) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (2,9±1,3) (%) |  | | |  | 63,5 | (*815*/1283) | |  |  |
| López 2016 | TAP PR | Respuesta potente en EVA-11 (%) |  | | |  | 66,0 | (35/53) | |  |  |
|  |  | Respuesta parcial en EVA-11 (%) |  | | |  | 26,4 | (14/53) | |  |  |
|  |  | Sin respuesta en EVA-11 (%) |  | | |  | 7,5 | (4/53) | |  |  |
| Schwenke 2015 | TAP PR | EVN-11-3d ↓>50 % (%) |  | | |  | 67,4 | (*87*/129) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (2,9±1,4) (%) |  | | |  | 60,5 | (*78*/129) | |  |  |
| Schikowski 2015 | TAP PR | EVN-11-3d ≤3 (%) |  | |  | | 52,0 | (64/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d =3 (%) |  | |  | | 2,4 | (3/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ≤OTP (2,8±1,6) (%) |  | |  | | 41,5 | (51/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ↓≥2 (%) |  | |  | | 63,4 | (78/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ↓>30 % (%) |  | |  | | 58,5 | (72/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ↓>50 % (%) |  | |  | | 33,3 | (41/123) | |  |  |
|  |  | EVN-11-3d ↓>70 % (%) |  | |  | | 12,2 | (15/123) | |  |  |
|  |  | Incidencia de dolor intercurrente | 35,8 | | (*44*/123) | | 27,6 | (*34*/123) | | *−8,2* | −22,9 |

**Abreviaturas:** d (día), IILUM (Índice de Intensidad de la lumbalgia), m (mes), EVN (escala de valoración numérica), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), TAP (tapentadol), OTP (objetivo terapéutico personalizado), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada); EVA (escala visual analógica); **b** cohorte con tratamiento previo con opioides potentes; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001), las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 7.** Descripción de las herramientas de evaluación del dolor neuropático y parámetros de respuesta

|  |  |
| --- | --- |
| **Herramienta** | **Definición** |
| **DN4** | Puntuación del dolor neuropático de 0 a 10, con puntuaciones ≥4 positivas para dolor neuropático |
| ***Respuesta*** |  |
| DN4 ≥4 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación de ≥4 en DN4 |
| DN4 ↓≥1 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación DN4 ≥1 respecto al inicio |
| DN4 ↓≥2 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación DN4 ≥2 respecto al inicio |
| **PDQ7** | Versión de siete apartados modificada del cuestionario painDetect, con puntuaciones de 19 a 35 positivas para en dolor neuropático |
| ***Respuesta*** |  |
| PDQ7 11-18 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación de 11 a 18 en PDQ7 |
| PDQ7 19-35 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación de 19 a 35 en PDQ7 |

**Tabla 8.** Resultados de dolor neuropático en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **Prueba** | **Puntuación inicial** | | | **Puntuación final** | | | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** | **Respuesta** | **Inicio (%)** | | **(N/n)** | **Final (%)** | | **(N/n)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| Billeci 2017 | TAP PR | DN4 | 4,1 | (2,0) | | 1,9 | (2,1) | | *−2,2* | *−53,7***ii** | ≥4 (%) | 70,0 | (31/44) | | 23,0 | (*10*/44) | | *−47,0* | *−67,1***ii** |
| Passavanti 2017 | TAP | DN4 | 6,1 | EE = 0,1**n.s.** | | 5,0 | EE = 0,0 | | *−1,1***III** | *−18,0***iii** | <4 (%) |  |  | | 0,0 | (*0*/25)**III** | |  |  |
|  |  |  |  |  | |  |  | |  |  | ↓≥1 (%) |  |  | | 96,0 | (*24*/25)**n.s.** | |  |  |
|  |  |  |  |  | |  |  | |  |  | ↓≥2 (%) |  |  | | 20,0 | (*5*/25)**III** | |  |  |
|  | TAP + um-PEA | DN4 | 6,1 | EE = 0,1 | | 3,2 | EE = 0,1 | | *−2,9* | *−47,5***iii** | <4 (%) |  |  | | 76,7 | (*23*/30) | |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  | ↓≥1 (%) |  |  | | 100 | (*30*/30) | |  |  |
|  |  |  |  | |  |  | |  |  | ↓≥2 (%) |  |  | | 86,7 | (*26*/30) | |  |  |
| Ueberall 2016 | TAP | PDQ7 | 17,7 | | (3,4) | 12,7 | | (5,2) | −5,0 | −28,2**iii** | 19-35 (%) | 36,8 | (49/133) | | 21,8 | (29/133) | | −15,0 | −40,8 |
|  | OXN | PDQ7 | 18,2 | | (3,7) | 12,4 | | (6,3) | −5,8 | −31,9**iii** | 19-35 (%) | 46,9 | (60/128) | | 20,3 | (26/128) | | −26,6 | −56,7 |
| Brunetti 2016 | TAP PR | DN4 |  | |  |  | |  |  | Mejora**ii** | ≥4 (%) | 56,0 | (20/36) | | 8,0 | (3/36) | | *−48,0* | *−85,7* |
| Coluzzi 2015 | TAP PR | DN4 | 4,7 | (2,4) | | 0,4 | (0,9) | | *−4,3* | *−91,2*ii | ≥4 (%) | 72,0 | (18/25) | | 0,0 | (0/22) | | *−72,0* | *−100,0***ii** |

**Abreviaturas:** DN4 (cuestionario Douleur Neuropathique), OXN (oxicodona/naloxona), PDQ7 (versión de siete apartados modificada del cuestionario painDetect), PR (liberación prolongada), EE (error estándar), TAP (tapentadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada); los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001), las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < ,001).

**Tabla 9.** Descripción de las herramientas de evaluación de la calidad de vida y parámetros de respuesta

|  |  |
| --- | --- |
| **Herramienta** | **Definición** |
| **SF-36** | Cuestionario de salud abreviado: Puntuación del componente de salud física (PCSF) o mental (PCSM) |
|  | de 0 = «nivel más bajo de salud» a 100 = «nivel más alto de salud» |
| **SF-12** | Cuestionario de salud abreviado: Puntuación del componente de salud física (PCSF) o mental (PCSM) |
|  | de 0 = «nivel más bajo de salud» a 100 = «nivel más alto de salud» |
| **EQ-5D-3L** | Puntuación del cuestionario europeo sobre la calidad de vida de 0 = «peor estado de salud posible» a 1 = «mejor estado de salud posible» |
| ***Respuesta*** |  |
| ↑>30 % (%) | Proporción de pacientes con aumento de la puntuación en EQ-5D-3L ≥30 % respecto al inicio |
| **EQ-EVA-100** | Puntuación del cuestionario europeo sobre la calidad de vida de 0 = «mejor estado de salud imaginable» a 100 = «peor estado de salud imaginable» |
| **Spitzer CdV** | Puntuación de calidad de vida de Spitzer de 0 = «mejor» a 10 = «peor» |
| **QLIP** | Cuestionario de deterioro de la calidad de vida por dolor de 0 = «deterioro total» a 40 = «ningún deterioro», donde las puntuaciones ≤20 indican discapacidad considerable |
| ***Respuesta*** |  |
| ≤20 (%) | Proporción de pacientes muy afectados con una puntuación ≤20 en QLIP |
| **CdV EVN-11** | Calidad de vida en una escala numérica de 0 = «sin discapacidad» a 10 = «peor discapacidad imaginable» |

**Tabla 10.** Resultados de calidad de vida en cada estudio

| **Referencia** | **Cohorte** | **Prueba** | **Inicio (puntuación)** | | **Final (puntuación)** | | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** | **Respuesta** | **Inicio (%)** | | **(N/n)** | **Final (%)** | | | **(N/n)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Finco 2018 | TAP PR | SF-12 PCSF | 30,3 | [10,2] | 55,5 | [2,4] | *25,2* | *83,2***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-12 PCSM | 30,5 | [5,2] | 50,1 | [6,8] | *19,6* | *64,3***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Billeci 2017 | TAP PR | SF-36 PCSF |  |  |  |  | Mejora**iii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-36 PCSM |  |  |  |  | Mejora**iii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Guillen 2017 | TAP | SF-36 | Puntuación más alta**III** | |  |  | Mejora a los 7 d**III** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  | TRA**a** | SF-36 |  |  |  |  | Mejora a los 7 d | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Ueberall 2016 | TAP | EQ-5D-3L (ponderado) | 0,4 | (0,3)**n.s.** |  |  |  |  | ↑>30 % (%) |  | |  | 63,9 | (85/133) **I** | | |  |  |
|  | OXN | EQ-5D-3L (ponderado) | 0,4 | (0,3) |  |  |  |  | ↑>30 % (%) |  | |  | 76,6 | (98/128) | | |  |  |
| Samolsky 2015 | TAP PR | SF-12 PCSF | 29,7 | [11,4] | 35,8 | [18,1] | *6,1* | *20,5***ii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-12 PCSM | 52,4 | [19,1] | 53,5 | [3,2] | *1,1* | *2,1***n.s.** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | CdV EVN-11-4sem | 6,5 | (2,0) | 4,3 | (2,4) | −2,1 | *−32,3***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  | TAP PR (12 m) | CdV EVN-11-4sem | 6,5 |  | 3,1 |  | −3,4 | *−52,3***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Schwittay 2013 | TAP PR | CdV EVN-11-4sem | 6,8 |  | 3,2 | (1,9) | −3,5 | *−51,5***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Coluzzi 2015 | TAP PR | SF-36 |  |  |  |  | Mejora**ii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-36 PCSF |  |  |  |  | Mejora**ii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-36 PCSM |  |  |  |  | Mejora**ii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Schwenke 2015 | TAP PR | CdV EVN-11-4sem | 7,2 |  | 3,8 | (2,2) | −3,4 | *−47,2***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Schikowski 2015 | TAP PR | EQ-5D-3L |  |  |  |  | Mejora**iii** | |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | EQ EVA-100 | 63,5 | (14,9) | 45,9 | (23,9) | *−17,6* | *-27,7***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | QLIP (sumatorio) | 11,6 | (7,3) | 15,7 | (9,1) | *4,1* | *35,3* | ≤20 (%) | 75,3 | (*93*/123) | | 61,0 | | (*75*/123) | | *−14,3* | *−19,0* |
|  |  | SF-12 PCSF | 27,7 | (6,2) | 36,1 | (10,9) | *8,4* | *30,3* |  |  | |  |  | | |  |  |  |
|  |  | SF-12 PCSM | 33,2 | (9,9) | 40,8 | (12,2) | *7,6* | *22,9* |  |  | |  |  | | |  |  |  |
| Mercadante 2012 | TAP | Spitzer CdV (sumatorio) | 6,5 | (1,8) | 8,0 | (1,4) | *1,4* | *21,9***iii** |  |  | |  |  | | |  |  |  |

**Abreviaturas:** d (día), EQ-5D-3L (cuestionario europeo sobre la calidad de vida), m (mes), PCSM (puntuación del componente de salud mental), EVN (escala de valoración numérica), OXN (oxicodona/naloxona), PCSF (Puntuación del componente de salud física), PR (liberación prolongada), QLIP (cuestionario de deterioro de la calidad de vida por dolor), CdV (calidad de vida), SF-12 y 36 (cuestionario de salud abreviado), TAP (tapentadol), TRA (tramadol), EVA (escala visual analógica), sem (semana); **a** cohorte con el 68,8 % en tratamiento con tramadol; los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001), las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 11.** Descripción de otras herramientas de evaluación utilizadas y parámetros de respuesta

|  |  |
| --- | --- |
| **Herramienta** | **Definición** |
| **MFHW** | Puntuación del Cuestionario de Bienestar Habitual de Marburgo de 0 = «peor estado posible» a 5 = «mejor estado posible» |
| ***Respuesta*** |  |
| <2,5 (%) | Proporción de pacientes con una puntuación <2,5 en MFHW |
| **mPDI** | Puntuación del Índice de Discapacidad por Dolor modificado de 0 = «sin discapacidad» a 10 = «discapacidad total» |
| ***Respuesta*** |  |
| >7 (%) | Proporción de pacientes muy afectados con una puntuación >7 en mPDI |
| >43 (%) | Proporción de pacientes muy afectados con una puntuación total >43 de 70 en mPDI |
| **HADS** | Puntuación de la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria de 0 a 21, donde 1-7 = «normal», 11-21 = «afectación moderada/considerable» |
| ***Respuesta*** |  |
| 1-7 (%) | Proporción de pacientes con una suma de puntuación de 1-7 en HADS |
| 11-21 (%) | Proporción de pacientes con afectación moderada/considerable con una suma de puntuación de 11-21 en HADS |
| **PSI-EVN** | Interferencia en el sueño asociada al dolor en una escala numérica de 0 = «sin interferencia» a 10 = «interferencia total» |
| **I-MPSS (%)** | Puntuación de la cronicidad del dolor en el Sistema de Estadificación del Dolor de Mainz, de I = «estadio de cronicidad leve» a III = «estado de cronicidad considerable» |
| ***Respuesta*** |  |
| Estadio I (%) | Proporción de pacientes con un estadio de cronicidad leve |
| Estadio II (%) | Proporción de pacientes con un estadio de cronicidad moderada |
| Estadio III (%) | Proporción de pacientes con un estadio de cronicidad considerable |
| **ODQ** | Puntuación de discapacidad funcional en el Cuestionario de Discapacidad de Oswestry, de 0 = «sin discapacidad» a 100 = «máxima discapacidad posible» |
| ***Respuesta*** |  |
| ↓≥15 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación ODQ ≥15 % respecto al inicio |
| ↓≥10 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación ODQ ≥10 % respecto al inicio |
| ↓≥20 (%) | Proporción de pacientes con reducción de la puntuación ODQ ≥20 % respecto al inicio |
| **MDASI-EVN** | Inventario de Síntomas de MD Anderson |
|  | Puntuación de la intensidad de los síntomas, de 0 = «ausentes» a 10 = «tan intensos como se puede imaginar» |
|  | Puntuación de la interferencia asociada a los síntomas en las actividades diarias, de 0 = «sin interferencia» a 10 = «interferencia total» |
| **NDI** | Índice de discapacidad cervical: puntuación de las limitaciones de la actividad asociadas al dolor, de 0 = «sin discapacidad» a 100 = «discapacidad total» |

**Tabla 12.** Resultados de función, discapacidad y otros parámetros en cada estudio

| **Referencia** | **Cohorte** | **Prueba** | **Inicio (puntuación)** | | **Final (puntuación)** | | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Billeci 2017 | TAP PR | PSI EVN-11 | 6,4 | (3,1) | 1,9 | (2,7) | *−4,5* | *−70,3***ii** |
|  |  | NDI | 55,6 | (18,6) | 19,7 | (20,9) | *−35,9* | *−64,6***iii** |
|  |  | RdM F (grados) | 31,9 | (10,0) | 37,9 | (9,3) | *6,0* | *18,8***ii** |
|  |  | RdM E (grados) | 24,8 | (11,0) | 37,0 | (9,4) | *12,2* | *49,2***ii** |
|  |  | RdM FLD (grados) | 20,4 | (9,7) | 36,0 | (6,7) | *15,6* | *76,5***ii** |
|  |  | RdM FLI (grados) | 19,9 | (9,2) | 35,8 | (6,7) | *15,9* | *79,9***ii** |
|  |  | RdM RD (grados) | 44,7 | (17,8) | 64,1 | (11,1) | *19,4* | *43,4***ii** |
|  |  | RdM RI (grados) | 46,3 | (17,3) | 64,5 | (10,5) | *18,2* | *39,3***ii** |
| Passavanti 2017 | TAP | ODQ | 54,6 | EE = 2,2 | 44,6 | EE = 3,02 | *−10,0* **III** | *−18,3***iii** |
|  | TAP + um-PEA | ODQ | 56,9 | EE = 1,55 | 37,7 | EE = 2,38 | *−19,2* | *−33,7***iii** |
| Ueberall 2016 | TAP | mPDI EVN-11 | 42,1 | (12,2)**n.s.** |  |  |  |  |
|  | OXN | mPDI EVN-11 | 43,9 | (12,0) |  |  |  |  |
| Samolsky 2015 | TAP PR | Calidad del sueño (4 apartados) | 3,0 | [2,0] | 4,0 | [1,0] | *1,0* | *33,3***ii** |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | Calidad del sueño EVN-11-4sem | 5,8 | (2,5) | 3,7 | (2,5) | −2,1 | *−36,2***iii** |
|  |  | Actividad social EVN-11-4sem | 6,6 | (2,4) | 4,4 | (2,6) | −2,2 | *-33,3***iii** |
|  |  | Independencia EVN-11-4sem | 4,9 | (2,7) | 3,2 | (2,5) | −1,7 | *−34,7***iii** |
|  |  | Libido EVN-11-4sem | 5,7 | (3,6) | 4,5 | (3,4) | −1,2 | *−21,1***iii** |
|  | TAP PR (12 m) | Calidad del sueño EVN-11-4sem | 5,9 |  | 2,8 |  | −3,1 | *-52,5***iii** |
|  |  | Actividad social EVN-11-4sem | 6,7 |  | 3,2 |  | −3,5 | *−52,2***iii** |
|  |  | Independencia EVN-11-4sem | 4,9 |  | 2,3 |  | −2,6 | *−53,1***iii** |
|  |  | Libido EVN-11-4sem | 5,8 |  | 3,2 |  | −2,6 | *−44,8***iii** |
| Schwittay 2013 | TAP PR | Calidad del sueño EVN-11-4sem | 6,1 |  | 2,8 | (1,9) | −3,2 | *−52,5***iii** |
|  |  | Actividad social EVN-11-4sem | 7,2 |  | 3,7 | (2,5) | −3,5 | *−48,6***iii** |
|  |  | Independencia EVN-11-4sem | 5,9 |  | 3,1 | (2,4) | −2,8 | *−47,5***iii** |
|  |  | Libido EVN-11-4sem | 6,5 |  | 4,5 | (3,4) | −2,0 | *−30,8***iii** |
| Brunetti 2016 | TAP PR | Calidad del sueño (4 apartados) |  |  |  |  |  | Mejora**ii** |
|  |  | MDASI carga de los síntomas |  |  |  |  |  | Mejora**ii** |
|  |  | MDASI intensidad de los síntomas | 54,5 | (21,8) |  |  |  | −78,0 |
|  |  | MDASI interferencia de los síntomas | 45,4 | (9,3) |  |  |  | −84,5 |
| Schwenke 2015 | TAP PR | Calidad del sueño EVN-11-4sem | 6,5 |  | 3,2 | (1,9) | −3,4 | *−52,3***iii** |
|  |  | Actividad social EVN-11-4sem | 8,2 |  | 4,9 | (3,1) | −3,3 | *−40,2***iii** |
|  |  | Independencia EVN-11-4sem | 6,8 |  | 4,3 | (2,9) | −2,5 | *−36,8***iii** |
|  |  | Libido EVN-11-4sem | 8,2 |  | 6,5 | (3,4) | −1,7 | *−20,7***iii** |
| Schikowski 2015 | TAP PR | HADS ansiedad (sumatorio) | 11,1 | (4,8) | 7,6 | (5,0) | *−3,5* | *−31,5* |
|  |  | HADS depresión (sumatorio) | 13,0 | (4,9) | 8,8 | (5,6) | *−4,2* | *−32,3* |
|  |  | MFHW | 1,1 | (0,8) | 1,7 | (1,4) | *0,6* | *54,5* |
|  |  | mPDI (individual) | 7,0 | (2,3) | 4,2 | (3,4) | *−2,8* | *−40,0* |
|  |  | mPDI (sumatorio) | 45,6 | (14,0) | 30,4 | (20,4) | *−15,2* | *−33,3* |

**Abreviaturas:** E (extensión), F (flexión), HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria), FLI (flexión lateral izquierda), RI (rotación izquierda), m (mes), MDASI (Inventario de Síntomas de MD Anderson), MFHW (Cuestionario de Bienestar Habitual de Marburgo), mPDI (Índice de Discapacidad por Dolor modificado), NDI (Índice de discapacidad cervical), EVN (escala de valoración numérica), ODQ (Cuestionario de Discapacidad de Oswestry), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), PSI (interferencia en el sueño asociada al dolor), FLD (flexión lateral derecha), RdM (rango de movimiento), RD (rotación derecha), EE (error estándar), TAP (tapentadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada), sem (semana); los datos representan la media (DE) o la mediana [RIC] a menos que se indique lo contrario; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001), las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 13.** Resultados de función, discapacidad y otros parámetros de respuesta en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **Prueba** | **Inicio (%)** | | **(n/N)** | **Final (%)** | | **(n/N)** | **Δ absoluto** | **Δ relativo (%)** |
| Passavanti 2017 | TAP | ODQ ↓≥15 (%) |  |  | | 24,0 | (*6*/25) **II** | |  |  |
|  |  | ODQ ↓≥10 (%) |  |  | | 48,0 | (*12*/25) **II** | |  |  |
|  |  | ODQ ↓≥20 (%) |  |  | | 16,0 | (*4*/25) **II** | |  |  |
|  | TAP + um-PEA | ODQ ↓≥15 (%) |  |  | | 70,0 | (*21*/30) | |  |  |
|  |  | ODQ ↓≥10 (%) |  |  | | 86,7 | (*26*/30) | |  |  |
|  |  | ODQ ↓≥20 (%) |  |  | | 53,3 | (*16*/30) | |  |  |
| Ueberall 2016 | TAP | mPDI ↓≥30 % (%) |  |  | | 66,9 | (*89*/133) **I** | |  |  |
|  | OXN | mPDI ↓≥30 % (%) |  |  | | 78,1 | (100/128) | |  |  |
| Samolsky 2015 | TAP PR | I-MPSS I (%) | 13,3 | (4/30) | | 40,0 | (12/30) | | *26,7* | *200,8***n.s.** |
|  |  | I-MPSS II (%) | 46,7 | (14/30) | | 40,0 | (12/30) | | *−6,7* | *−14,3***n.s.** |
|  |  | I-MPSS III (%) | 40,0 | (12/30) | | 20,0 | (6/30) | | *−20,0* | *−50,0***n.s.** |
| Brunetti 2016 | TAP PR | Alteración considerable del sueño (%) | *77,8* | (28/36) | | 59,0 | (*21*/36) | | *−18,8* | *−24,1* |
|  |  | Sueño con despertares frecuentes (%) | *2,8* | (1/36) | |  |  | |  |  |
|  |  | Buen sueño (%) | *11,1* | (4/36) | |  |  | |  |  |
|  |  | Sueño reparador (%) | *8,3* | (3/36) | |  |  | |  |  |
| Schikowski 2015 | TAP PR | HADS ansiedad 11-21 (%) | 48,1 | (*59*/123) | | 31,2 | (*38*/123) | | *−16,9* | *−35,1* |
|  |  | HADS depresión 11-21 (%) | 66,2 | (*81*/123) | | 37,7 | (*46*/123) | | *−28,5* | *−43,1* |
|  |  | MFHW <2,5 (%) | 76,6 | (*94*/123) | | 63,6 | (*78*/123) | | *−13,0* | *−17,0* |
|  |  | mPDI >7 (%) | 47,9 | (*59*/123) | | 12,5 | (15/123) | | *−35,4* | *−73,9* |
|  |  | mPDI >43 (%) | 54,5 | (*67*/123) | | 32,5 | (40/123) | | *−22,0* | *−40,4* |

**Abreviaturas:** HADS (Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria), I-MPSS (Sistema de Estadificación del Dolor de Maguncia), MFHW (Cuestionario de Bienestar Habitual de Marburgo), mPDI (Índice de Discapacidad por Dolor modificado), ODQ (Cuestionario de Discapacidad de Oswestry), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), TAP (tapentadol), um-PEA (palmitoiletanolamida ultramicronizada); los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001), las diferencias intracohorte son **n.s.**(no significativas) **i**(*p* < 0,05) **ii**(*p* < 0,01) **iii**(*p* < 0,001).

**Tabla 14.** Acontecimientos adversos y notificaciones de interrupciones del tratamiento relacionadas con acontecimientos adversos en cada estudio

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **Cohorte** | **AA (% de pacientes)** | | **(n/N)** | **Interrupción a causa de AA (% de pacientes)** | | **(n/N)** |
| Finco 2018 | TAP PR | 70,4 | (19/27) | | 0 | (0/27) | |
| Billeci 2017 | TAP PR |  |  | | 0 | (0/54) | |
| Guillen 2017 | TAP | *3,3* | (3/91) | |  |  | |
|  | TRA**a** | *5,1* | (33/641) | |  |  | |
| Ueberall 2016 | TAP | 12,0 | (16/133)**n.s.** | | 7,5 | (10/133)**n.s.** | |
|  | OXN | 14,1 | (18/128) | | 7,0 | (9/128) | |
| Strick 2014 | TAP PR (3 m) | 21,5 | (331/1537) | |  |  | |
|  | TAP PR (12 m) | 9,0 | (53/588) | |  |  | |
| Schwittay 2013 | TAP PR | 6,7 | (217/3222) | | 5,4 | (170/3134) | |
| López 2016 | TAP PR | 7,5 | (4/53) | | *3,8* | (2/53) | |
| Brunetti 2016 | TAP PR | *27,8* | (10/36) | |  |  | |
| Schwenke 2015 | TAP PR | 4,9 | (7/143) | | *4,2* | (6/143) | |
| Schikowski 2015 | TAP PR | 12,2 | (15/123) | | 2,4 | (*3*/123) | |
| Mercadante 2012 | TAP |  |  | | 6,0 | (3/50) | |

**Abreviaturas:** AA (acontecimientos adversos), m (mes), OXN (oxicodona/naloxona), PR (liberación prolongada), TAP (tapentadol), TRA (tramadol); **a** cohorte con el 68,8 % en tratamiento con tramadol; los números en *cursiva* se han estimado a partir de datos proporcionados en el manuscrito; las diferencias entre cohortes son **n.s.**(no significativas) **I**(*p* < 0,05) **II**(*p* < 0,01) **III**(*p* < 0,001).

**Tabla 15.** Riesgo de sesgo en cada estudio según la *NIH Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-sectional Studies* (6)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Referencia** | **P1** | **P2** | **P3** | **P4** | **P5** | **P6** | **P7** | **P8** | **P9** | **P10** | **P11** | **P12** | **P13** | **P14** | **Calificación** |
| Finco 2018 | Sí | Sí | NN/SD | Sí | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | NN/SD | No | NN/SD | Regular |
| Billeci 2017 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | No | No | Sí | NN/SD | Malo |
| Guillen 2017 | No | Sí | NN/SD | Sí | Sí | Sí | No | No | No/SD | No | No | NN/SD | No procede | NN/SD | Malo |
| Passavanti 2017 | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | No | No | No procede | Sí | Regular |
| Ueberall 2016 | Sí | Sí | No | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | No | No procede | NN/SD | Regular |
| Samolsky 2015 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | Sí | Sí | No | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| Strick 2014 | No | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| Schwittay 2013 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| López 2016 | Sí | No | NN/SD | Sí | No | Sí | NN/SD | No | No/SD | No | No | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| Brunetti 2016 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | No | No | NN/SD | No procede | NN/SD | Malo |
| Coluzzi 2015 | Sí | Sí | NN/SD | Sí | Sí | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | No | NN/SD | Sí | NN/SD | Regular |
| Schwenke 2015 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| Schikowski 2015 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | Sí | NN/SD | Sí | NN/SD | Malo |
| Mercadante 2012 | Sí | No | NN/SD | NN/SD | No | Sí | Sí | No | No/SD | Sí | No | No | Sí | NN/SD | Malo |

**Abreviaturas:** NN (no notificado), P (pregunta), SD (sin determinar) **P1.** ¿Se expresó claramente la finalidad o el objetivo de la investigación en este artículo? **P2.** ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio? **P3.** ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue al menos del 50 %? **P4.** ¿Todos los participantes fueron seleccionados o reclutados de la misma población o de poblaciones similares (incluido el mismo periodo de tiempo)? ¿Se preespecificaron los criterios de inclusión y exclusión para participar en el estudio y se aplicaron de manera uniforme a todos los participantes? **P5.** ¿Se proporcionaron una justificación del tamaño de la muestra, una descripción de la potencia o estimaciones de la varianza y el efecto? **P6.** Para los análisis de este artículo, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de que se midieran los criterios de valoración? **P7.** ¿Fue suficiente el marco de tiempo para que uno pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado, si la hubiera? **P8.** Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o grado, ¿en el estudio se analizaron diferentes grados de exposición en relación con el criterio de valoración (p. ej., categorías de exposición o exposición medida como variable continua)? **P9.** ¿Las medidas de exposición (variables independientes) estaban claramente definidas, eran válidas, fiables y se implementaron de manera uniforme en todos los participantes del estudio? **P10.** ¿Las exposiciones se evaluaron más de una vez a lo largo del tiempo? **P11.** ¿Los criterios de valoración (variables dependientes) estaban claramente definidos, eran válidos, fiables y se implementaron de manera uniforme en todos los participantes del estudio? **P12.** ¿A los encargados de evaluar los criterios de valoración se les ocultó el estado de exposición de los participantes? **P13.** ¿Las pérdidas durante el seguimiento después del inicio del estudio fueron del 20 % o menos? **P14.** ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las posibles variables de confusión clave por su impacto en la relación entre exposición y resultado?

**Apéndice 1.** Estrategia de búsqueda

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Número de búsqueda** | **Embase®** | | **PubMed®** | | **Cochrane Database of Systematic Reviews** | |
| **Buscar** | **n** | **Buscar** | **n** | **Buscar** | **n** |
| **N.º 1** | (((((((cancer pain) OR chronic pain) OR low back pain) OR neuropathic component) OR neuropathic pain) OR nociceptive pain) OR osteoarthritis knee) OR pain | 1.193.857 | (((((((cancer pain) OR chronic pain) OR low back pain) OR neuropathic component) OR neuropathic pain) OR nociceptive pain) OR osteoarthritis knee) OR pain | 774.707 | (((((((cancer pain) OR chronic pain) OR low back pain) OR neuropathic component) OR neuropathic pain) OR nociceptive pain) OR osteoarthritis knee) OR pain | 135.956 |
| **N.º 2** | ((((tapentadol) OR yantil) OR palexia) OR nucynta) | 1.300 | ((((tapentadol) O Yantil) O Palexia) O Nucynta) | 425 | ((((tapentadol) O Yantil) O Palexia) O Nucynta) | 251 |
| **N.º 3** | N.º 1 y N.º 2 | 1093 | N.º 1 y N.º 2 | [361](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=28) | N.º 1 y N.º 2 | 235 |
| **N.º 4** | Publicados en los últimos 10 años; humanos; español; inglés | 862 | Publicados en los últimos 10 años; humanos; español; inglés | 215 | En los últimos 2 años | 117 |
| **N.º 5** | ('meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'systematic review'/de) | 128 | ('meta analysis'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'systematic review'/de) | 57 | Revisiones de la Biblioteca Cochrane | 23 |