



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina**

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

**Eficacia y seguridad del Tapentadol en
dolor moderado a severo en comparación
con otros opioides: Revisión Sistemática
Efficacy and safety of Tapentadol in
moderate to severe pain in comparison with
other opioids: Systematic Review**

Alumno:

Passos Magarão, Ana Emanoela

Anaemanoela.Passosmagarao@alumnos.uai.edu.ar

ORCID: orcid.org/0009-0007-8164-7947

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-00025748-3109>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

Agradecimientos

En primer lugar, quiero expresar mi profunda gratitud a Dios, cuya gracia y orientación estuvieron presentes en cada etapa de este camino. Sin Su bendición y guía, este trabajo no habría sido posible.

También quiero expresar mis agradecimientos a mis padres y hermanos por su amor incondicional, apoyo constante y aliento a lo largo de esta travesía.

Además, me gustaría agradecer al Dr. Marcelo Adrián Estrin, mi dedicado tutor y guía. Su orientación, sabiduría e incansable dedicación fueron fundamentales para el éxito de este trabajo.

Esta jornada fue una experiencia enriquecedora, y estoy profundamente agradecida por haber tenido la oportunidad de aprender y crecer junto a personas tan increíbles.

Muchas gracias a todos los que contribuyeron de alguna manera, grande o pequeña, a este proyecto.

Eficacia y seguridad del Tapentadol en dolor moderado a severo en comparación con otros opioides: Revisión Sistemática

Efficacy and safety of Tapentadol in moderate to severe pain in comparison with other opioids: Systematic Review

Autores: Passos Magarão, A. Estrin Marcelo Adrián

Resumen

Introducción: (El tapentadol es un fármaco analgésico que actúa como agonista del receptor μ -opioide (RMO) y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRN). Este mecanismo de acción único genera una acción sinérgica en términos de eficacia analgésica, pero no está exento de efectos adversos. El tapentadol puede definirse como el primer fármaco "RMO-IRN". El componente MOR de la actividad del tapentadol permite predominantemente la analgesia en el dolor nociceptivo, mientras que el componente IRN contribuye, ahora de forma predominante, a la eficacia analgésica en casos de estados de dolor neuropático. Este peculiar mecanismo de acción sugiere que el tapentadol puede ser útil en pacientes con dolor nociceptivo, neuropático y mixto). **Material y métodos:** (Se trata de una revisión sistemática con el objetivo de analizar la eficacia y seguridad del Tapentadol en dolor moderado a severo. La población de estudio son Artículos publicados en Pubmed, Cochrane Library con temas relacionados y relevantes). **Resultados:** (Se utilizó un total de veinte y cuatro artículos disponibles en la íntegra para analizar la eficacia y la seguridad del tapentadol en comparativo con otros opioides, donde se ha destacado de manera general un resultado positivo con relación a su utilización). **Conclusión:** (Los estudios compararon la eficacia y seguridad de Tapentadol con otros opioides en pacientes con dolor de intensidad de moderada a severo. Los resultados mostraron que Tapentadol no es inferior a otros opioides en términos de eficacia analgésica, pero se necesitan más investigaciones para determinar su perfil de seguridad en comparación con la oxycodona. Los estudios también revelaron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos, particularmente efectos adversos gastrointestinales y del sistema nervioso, entre los grupos.)

Palabras Clave: (Tapentadol; Pain/drug therapy; adult; opioid;).

Abstract

Background: (Tapentadol is an analgesic drug that acts as a μ -opioid receptor agonist (MOR) and as a norepinephrine reuptake inhibitor (RNI). This unique mechanism of action generates a synergistic action in terms of analgesic efficacy, but is not free of adverse effects. Tapentadol can be defined as the first "RMO-IRN" drug. The MOR component of tapentadol activity predominantly allows analgesia in nociceptive pain, while the RNI component now predominantly contributes to analgesic efficacy in neuropathic pain states. This peculiar mechanism of action suggests that tapentadol may be useful in patients with nociceptive, neuropathic and mixed pain.). **Material and methods:** (This is a systematic review with the objective of analyzing the efficacy and safety of Tapentadol in moderate to severe pain. The study population is Articles published in Pubmed, Cochrane Library with related and relevant topics). **Results:** (A total of twenty-four articles available in the database were used to analyze the efficacy and safety of tapentadol in comparison with other opioids, where a generally positive result has been highlighted in relation to its use). **Conclusion:** (The studies compared the effectiveness and safety of Tapentadol with other opioids in patients with moderate to severe pain intensity. The results showed that Tapentadol is not inferior to other opioids in terms of analgesic efficacy, but more research is needed to determine its safety profile compared to oxycodone. The studies also revealed significant differences in the incidence of adverse effects, particularly gastrointestinal and nervous system adverse effects, between the groups).

Keywords: (Tapentadol; Pain/drug therapy; adult; opioid;) **INTRODUCCIÓN**

El tapentadol es un fármaco analgésico que actúa como agonista del receptor μ -opioides (RMO) y como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (IRN) (1,2). Este mecanismo de acción único genera una acción sinérgica en términos de eficacia analgésica, pero no descarta efectos adversos. El tapentadol puede definirse como el primer fármaco "RMO-IRN". El componente MOR de la actividad del tapentadol permite predominantemente la analgesia en el dolor nociceptivo, mientras que el componente IRN contribuye, ahora de forma predominante, a la eficacia analgésica en casos de estados de dolor neuropático. Este peculiar mecanismo de acción sugiere que el tapentadol puede ser útil en pacientes con dolor nociceptivo, neuropático y mixto(3).

Actualmente hay dos formas de presentaciones de tapentadol: de liberación prolongada (LP) y de liberación inmediata (LI) (4). El tapentadol LP está utilizado en adultos para el tratamiento del dolor crónico intenso, que solo puede ser manejado adecuadamente con analgésicos opioides (5-7). Por su parte el tapentadol LI, un analgésico de acción corta, sirve para el tratamiento del dolor moderado a intenso (4).

Tapentadol presenta las siguientes características farmacocinéticas, no es un profármaco, por lo que su actividad analgésica no depende de la activación metabólica. Su biodisponibilidad oral es del 32%. La concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) se produce entre 1,25 y 1,5 horas después de la administración de la formulación de LI, y entre 3 y 6 horas después de la administración de la formulación de LP. Sólo el 20% de tapentadol se une a las proteínas plasmáticas, lo que significa que tiene un bajo potencial de interacciones medicamentosas. El tapentadol presenta una farmacocinética lineal dependiente de la dosis (8).

Ciertos estudios clínicos demostraron la eficacia y seguridad del tapentadol LP en paciente sin enfermedad maligna en comparación con otros opioides como la morfina o la oxiconona. También ha habido informes de su uso en el tratamiento del dolor del cáncer (9). El tapentadol se posiciona como un fármaco que proporciona alivio del dolor por medio del compuesto original, sin metabolitos activos, y además es menos probable que tenga interacciones farmacológicas o variación genética(4).

Aunque los opioides tienen potentes propiedades analgésicas, también tienen efectos secundarios a corto y largo plazo, afectando principalmente al sistema nervioso central. Los efectos a corto plazo incluyen náuseas, vómitos, depresión respiratoria, cambios de humor y dificultad para orinar, mientras que los efectos a largo plazo incluyen aumento de la sensación de dolor, delirio y convulsiones. Tapentadol genera una variedad de efectos secundarios centrales y periféricos. A nivel periférico puede causar náuseas y vómitos debido a los efectos en el tracto gastrointestinal. Mientras a nivel central causa dolor de cabeza, mareos y somnolencia. Es menos probable que

provoque situaciones que amenacen la vida que involucren delirio, rigidez neuromuscular e hipertermia asociada con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (síndrome serotoninérgico) (10).

El dolor es uno de los trastornos más comunes a nivel mundial, y la lumbalgia crónica es uno de los tipos más comunes de dolor crónico. El dolor lumbar crónico también es una de las principales causas de discapacidad en todo el mundo. La prevalencia mundial anual del dolor lumbar crónico es de alrededor del 12 %, con un rango de 1,4 % a 20 % entre los países. En los Estados Unidos, el dolor lumbar crónico afecta al 13,1 % de las personas y aumenta con la edad al 27,4 % entre las personas de 50 a 59 años. La prevalencia en Europa se estima en torno al 40%. La osteoartritis es otra enfermedad de dolor crónico común e incapacitante, que afecta a unos 26 millones de personas en los Estados Unidos y a más de 40 millones en Europa (7). El dolor es un síntoma frecuente en los pacientes con cáncer, ya que hasta dos tercios de ellos lo padecen. Más del 40% de los pacientes con cáncer sufren dolor de moderado a intenso, lo que puede repercutir significativamente en su calidad de vida. Sin embargo, el tratamiento del dolor en pacientes con cáncer puede ser difícil debido al tipo mixto de dolor derivado del dolor nociceptivo y neuropático (9).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

El presente estudio se configura como una revisión sistemática el cual busca comprender y analizar la eficacia y seguridad del Tapentadol en dolor moderado a severo.

Población de estudio Artículos publicados en PubMed (Medline), Cochrane Library y Google académico, con temas relacionados y relevantes a eficacia y seguridad del Tapentadol en dolor moderado a severo en comparación con otros opioides en adultos.

Criterios de Inclusión: Artículos que se asocian a pacientes que utilizaran Tapentadol, Ambos sexos, Pacientes con dolor de moderado a severo, Artículos de ensayos clínicos y ensayos clínicos randomizados

Criterios de Exclusión: Pacientes en uso de otros analgésicos no opioides, Artículos que estudian pacientes pediátricos, Pacientes con dolor leve, Artículos que estudian pacientes embarazadas.

Ámbito del estudio

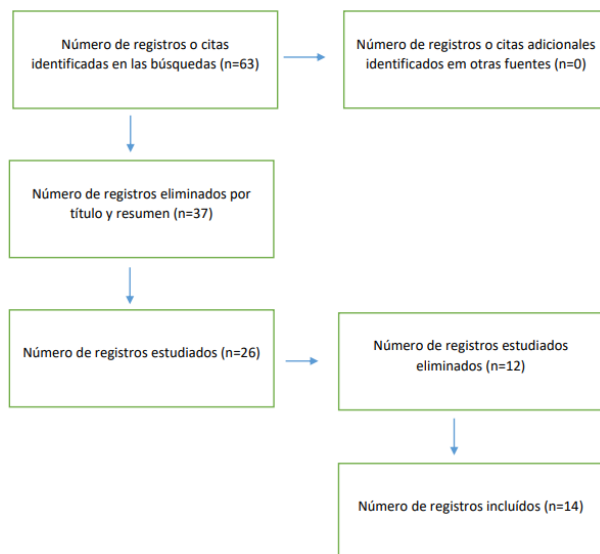
El ámbito del estudio es universitario por la Universidad Abierta Interamericana.

Intervenciones:

La recolección de datos fue hecha por búsquedas exhaustivas en los siguientes buscadores tales como: PubMed (Medline), Cochrane, Google académico. Se han

seleccionado artículos con enfoque en el uso del tapentadol para el tratamiento de dolor moderado a severo. Se ha utilizado un plan de análisis inicialmente utilizando los términos MESH "tapentadol, pain/drug therapy, adult, opioid" para poder identificar los estudios más relevantes para esta revisión sistemática. Esta selección se ha hecho a partir de una lectura de los títulos seguidos del resumen de cada trabajo buscando la temática ya propuesta, aplicando los criterios de inclusión y exclusión. Se propuso evaluar las siguientes variables: Edad, sexo, raza, IMC, Intensidad del dolor, gravedad del dolor, efectos adversos medicamentosos, movilidad.

RESULTADOS



Tapentadol versus oxycodone analgesia and side effects after laparoscopic hysterectomy (año 2021) (11)

Desde el 16 de diciembre de 2017 hasta el 28 de febrero de 2019, el Hospital Universitario de Oslo reclutó a 86 pacientes de los 193 abordados para participar en un estudio que comparaba el tapentadol y la oxycodona para el tratamiento del dolor postoperatorio. El estudio incluyó 37 pacientes en el grupo de tapentadol y 36 pacientes en el grupo de oxycodona. Los dos grupos eran similares en cuanto a las características demográficas y basales de los sujetos, así como en cuanto a las variables intraoperatorias. El nivel medio de dolor fue similar en ambos grupos cuando se evaluó con la escala de calificación numérica (NRS) en reposo 1 h después de la operación. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la NRS en reposo o la NRS al toser a lo largo del tiempo si se tiene en cuenta todo el periodo de seguimiento de 24 horas. Los grupos también fueron similares en cuanto al tiempo transcurrido hasta la primera dosis de medicación de rescate intravenosa y oral. A las 24 horas, el 44% de los pacientes del grupo de oxycodona declararon náuseas, frente al 22% del grupo de tapentadol. Ambos grupos presentaron probabilidades significativamente mayores de

náuseas a lo largo del tiempo en comparación con el inicio. Al estimar la interacción entre los grupos y el tiempo, el grupo de tapentadol presentó probabilidades significativamente menores de náuseas que el grupo de oxycodona a las 2 y 3 horas del postoperatorio en comparación con el inicio, con una tendencia hacia la significación a las 24 horas.

Combating pain after orthopedic/trauma surgery-perioperative oral extended release tapentadol vs. extended-release oxycodone/naloxone (año 2017)(12)

Se evaluó la elegibilidad de un total de 831 pacientes en un estudio que comparaba tapentadol y oxycodona/naloxona para el tratamiento del dolor tras cirugía ortopédica/traumatológica. De ellos, 266 pacientes fueron aleatorizados a tapentadol (n = 133) y oxycodona/naloxona (n = 133) en un plazo de dos años. Sólo dos pacientes se perdieron durante el seguimiento. Las características basales de los pacientes fueron similares en los dos grupos de estudio.

Resultados primarios de eficacia (reducción del dolor durante el ejercicio en los dos grupos de estudio).

En un estudio que comparaba tapentadol y oxycodona/naloxona para el tratamiento del dolor tras cirugía ortopédica/traumatológica, los niveles medios de dolor diario ajustado durante el ejercicio en los cinco primeros días postoperatorios fueron similares en ambos grupos. La intensidad media del dolor máximo durante el ejercicio en las primeras 24 horas después de la cirugía también fue similar en ambos grupos. Las intensidades del dolor durante el ejercicio disminuyeron con el tiempo hasta un nivel medio de $2,0 \pm 1,7$ (tapentadol) frente a $2,0 \pm 1,5$ (oxycodona/naloxona) en el día 5. En el análisis primario, pudo confirmarse la no inferioridad del tapentadol con respecto al dolor durante el ejercicio, ya que el límite superior del intervalo de confianza del 95% para la diferencia de dolor (tapentadol-oxycodona/naloxona) estaba por debajo del margen de no inferioridad predefinido de 1. Hubo una débil asociación entre la dosis acumulada de opiáceos intraoperatorios i.v. distintos del remifentanilo de acción corta y la reducción del dolor durante el ejercicio el día 1.

Resultados primarios de seguridad (diferencias entre los grupos con respecto a la incidencia de efectos secundarios) Se produjeron vómitos el primer día en el 11% de los pacientes tratados con tapentadol y en el 16% de los tratados con oxycodona/naloxona, mientras que la incidencia de estreñimiento fue del 35% en el grupo tratado con tapentadol y del 30% en el grupo tratado con oxycodona/naloxona. La incidencia de sedación/vértigo fue $<10\%$, y la de somnolencia $<2\%$ en ambos grupos. La suma de efectos secundarios fue del 51% en el grupo de tapentadol frente al 49% en el de oxycodona/naloxona. No se pudo concluir la no inferioridad del tapentadol, ya que se superó el margen de no inferioridad predefinido.

Resultados secundarios: Dolor en reposo, dosificación de la medicación del estudio

En un estudio en el que se comparó el tapentadol y la oxycodona/naloxona para el tratamiento del dolor tras

cirugía ortopédica/traumatológica, el dolor medio en reposo durante los cinco primeros días postoperatorios fue similar en ambos grupos. La media del dolor máximo en reposo en las primeras 24 horas después de la cirugía también fue similar en ambos grupos y disminuyó a un nivel similar en el día 5. La dosis media diaria equivalente de oxicodona fue similar en ambos grupos.

Resultados secundarios: efectos del sexo y el IMC, diferencias entre los lugares de estudio

En un estudio que comparaba tapentadol y oxicodona/naloxona para el tratamiento del dolor tras cirugía ortopédica/traumatológica, el sexo femenino no tuvo un efecto significativo sobre el dolor durante el ejercicio, pero sí fue un factor de riesgo independiente para la aparición de efectos secundarios. El IMC no tuvo una influencia significativa en la incidencia de efectos secundarios. Hubo diferencias entre los dos lugares de estudio, pero no afectaron a los resultados primarios.

Resultados secundarios: duración del tratamiento y satisfacción del paciente

No hubo diferencias en cuanto a la duración media del tratamiento con la medicación del estudio. La mayoría de los pacientes estaban satisfechos con su tratamiento, y las puntuaciones de satisfacción de los pacientes fueron similares en ambos grupos.

Resultados secundarios: acontecimientos adversos inesperados la incidencia global de acontecimientos adversos inesperados fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Sólo se produjo un acontecimiento adverso grave no relacionado con el estudio en el grupo de oxicodona/naloxona, en el que un paciente de 90 años experimentó una embolia pulmonar mortal confirmada por ecocardiografía tras la inserción de una prótesis de cabeza femoral. Los efectos secundarios nerviosos centrales inesperados probablemente relacionados con la medicación del estudio fueron un caso de alucinaciones ópticas en el grupo de tapentadol y un caso de trastorno de ansiedad grave y cuatro casos de agitación e insomnio tras la interrupción de la medicación del estudio, que se interpretaron como reacciones de abstinencia en el grupo de oxicodona/naloxona.

Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone-controlled study (año 2017)(13)

En un estudio se asignó aleatoriamente a 990 pacientes a tres brazos de tratamiento, la mayoría de ellos procedentes de Rumanía, Alemania y Hungría. La población del estudio era mayoritariamente femenina, caucásica y menor de 65 años, con dolor intenso documentado en el 88,9% de los pacientes. La duración del tratamiento durante el periodo doble ciego de 15 semanas fue de 105 días para los pacientes tratados con placebo, 104 días para los tratados con

tapentadol PR y 35 días para los tratados con oxicodona CR. El estudio observó que la intensidad media del dolor se redujo en los tres grupos de tratamiento durante el periodo de estudio doble ciego. La proporción de pacientes con una

mejoría mayor o igual al 30% en la intensidad del dolor en la semana 12 de mantenimiento fue comparable entre Tapentadol PR y placebo, pero significativamente menor en el grupo de oxicodona CR en comparación con placebo. La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento por falta de eficacia fue mayor para placebo en comparación con Tapentadol PR y oxicodona CR. El tiempo transcurrido hasta la interrupción del tratamiento por falta de eficacia fue significativamente mayor para los dos tratamientos activos en comparación con placebo.

No hubo diferencias significativas en los cambios medios de (Least Squares LS) desde el inicio hasta la semana 12 de mantenimiento en las subescalas (Western Ontario and McMaster Universities WOMAC) y las puntuaciones globales entre los dos tratamientos activos y el placebo. El estado de salud global (PGIC) fue calificado como "muy mejorado" al final del tratamiento por el 56% de los pacientes del grupo de Tapentadol PR, el 42,5% de los pacientes de oxicodona CR y el 43,2% de los pacientes de placebo. La diferencia con placebo fue significativa para Tapentadol PR pero no para oxicodona CR. El estado de salud medio de los pacientes (EQ-5D) era ligeramente superior a 50 mm en la escala VAS al inicio del tratamiento y había aumentado 8mm (placebo), 12,7mm (tapentadol PR) y 7,4mm (oxicodona CR) al final del tratamiento. La incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) fue mayor en el grupo de oxicodona CR, siendo los trastornos gastrointestinales y del sistema nervioso los más frecuentes. La incidencia de estreñimiento o la combinación de náuseas y/o vómitos fue significativamente menor con Tapentadol PR que con oxicodona CR. La incidencia de AAET condujo a la retirada del estudio en el 8% (placebo), 18,8% (Tapentadol PR) y 42,3% (oxicodona CR) de los pacientes. Los AAET más frecuentes fueron náuseas, vómitos, mareos y estreñimiento.

Dos pacientes con tapentadol PR (0,6%), 4 pacientes con placebo (1,2%) y 13 pacientes con oxicodona CR (3,9%) experimentaron acontecimientos adversos graves (AAE). La gravedad de los síntomas de estreñimiento abdominal y rectal aumentó ligeramente desde el inicio hasta el final del tratamiento en todos los grupos de tratamiento. La gravedad de los síntomas de estreñimiento fecal y las puntuaciones totales (Patient Assessment of Constipation Symptoms PAC-SYM) no cambiaron en el grupo placebo, pero aumentaron en ambos grupos de tratamiento activo. La comparación estadística por pares entre tapentadol PR y oxicodona CR mostró diferencias significativas en las puntuaciones abdominales globales, rectales globales y fecales globales ($p < 0,001$ para todas) y en la puntuación PAC-SYM total ($p < 0,001$), todas a favor de tapentadol PR. En los pacientes que no tomaron opiáceos tras interrumpir la medicación del estudio, se documentó un síndrome de abstinencia leve o moderado en el 14,3%/5,4% (tapentadol PR) y el 18,6%/2% (oxicodona CR) de los pacientes, respectivamente.

A randomised controlled trial comparing tapentadol with oxycodone in non-breastfeeding women post elective caesarean section (año 2018) (14)

El estudio incluyó a 75 pacientes durante las visitas de preselección, pero una paciente fue excluida debido a sus planes de lactancia y cinco pacientes se negaron a participar. Los 35 pacientes restantes se asignaron aleatoriamente al grupo de oxycodona, mientras que 34 se asignaron aleatoriamente al grupo de tapentadol. Un paciente fue excluido del análisis del grupo de tapentadol porque la evaluación inicial del dolor realizada era insuficiente. En los casos en los que faltaban puntos de entrada, se arrastró la última observación de datos. Las evaluaciones se completaron utilizando la población de estudio por intención de tratar. Las puntuaciones iniciales del dolor a las 24 horas fueron de 4,09 (2,83) y 5,10 (2,67) en los grupos de oxycodona y tapentadol, respectivamente. Una minoría de pacientes había omitido las dosis prescritas de paracetamol y diclofenaco. Hubo una mayor administración de antieméticos intraoperatorios en el grupo de oxycodona. No hubo diferencias significativas en la variable principal de SPID₄₈ (suma de la diferencia de intensidad del dolor durante las primeras 48 horas de tratamiento) entre los grupos de oxycodona y tapentadol. La oxycodona mostró una reducción significativa de la SPID₃₆ (resultados secundarios incluido el tiempo hasta la medicación de rescate – 36 horas) en comparación con el tapentadol. No hubo diferencias significativas en las puntuaciones TOTPAR₃₆ (alivio total del dolor a las 36 horas), TOTPAR₄₈ (alivio total del dolor a las 48 horas), SPRID₃₆, SPRID₄₈ y de satisfacción a las 36 y 48 horas. Los pacientes del grupo de tapentadol presentaron una reducción significativa del tiempo hasta la necesidad de medicación de rescate en comparación con la oxycodona. Los efectos secundarios fueron frecuentes: el 71% experimentó al menos un efecto secundario en el grupo de la oxycodona y el 70% en el grupo del tapentadol. No se notificaron efectos adversos graves que requirieran la interrupción de la medicación. No hubo diferencias significativas en los efectos secundarios gastrointestinales o de otro tipo. Los efectos secundarios raros notificados incluyeron ataque de pánico, alucinaciones, diarrea, erupción cutánea y reflujo gastrointestinal significativo. El tiempo medio hasta la movilización fue de 12 (16,37) y 11,32 (6,07) horas en los grupos de oxycodona y tapentadol, respectivamente, con una diferencia media de 0,68 horas (IC del 95%: -5,37; 6,73; $p=0,823$).

Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumour-related pain (año 2016) (15)

Se trata de un análisis de subgrupos de un estudio que evaluó la eficacia y tolerabilidad de tapentadol PR en pacientes que habían recibido previamente tratamiento con tramadol para el dolor moderado a intenso crónico relacionado con tumores malignos. De los 338 pacientes que recibieron tratamiento con tapentadol PR durante el periodo de titulación, 129 pacientes habían recibido tratamiento previo con tramadol en los 3 días anteriores a

la asignación aleatoria a tapentadol PR. Las características demográficas y basales fueron comparables para los pacientes del subgrupo de tramadol/tapentadol PR y para el grupo general de tapentadol PR. Tramadol fue el analgésico de acción central más frecuentemente utilizado antes de iniciar el tratamiento del estudio con tapentadol PR. El porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento durante el periodo de valoración fue comparable en el subgrupo de tramadol/tapentadol PR y en el grupo global de tapentadol PR, al igual que los motivos de la interrupción. La dosis media diaria y la dosis media modal de tapentadol PR durante el periodo de valoración fueron similares en el subgrupo de tramadol/tapentadol PR y en el grupo global de tapentadol PR. La duración media de la exposición a tapentadol PR fue de aproximadamente 13 días tanto en el subgrupo de tramadol/tapentadol PR como en el grupo global de tapentadol PR.

Durante el periodo de ajuste, las disminuciones medias de la intensidad media del dolor actual y de la intensidad media del dolor diario desde el inicio hasta la Semana 1 y la Semana 2 fueron comparables en el subgrupo de tramadol/tapentadol PR y en el grupo general de tapentadol PR. Las tasas de respuesta durante el periodo de valoración fueron altas y similares en ambos grupos. El motivo más frecuente de falta de respuesta durante el periodo de valoración fue una intensidad media del dolor ≥ 5 durante los últimos 3 días del periodo de valoración. Un porcentaje similar de pacientes utilizó medicación de rescate en ambos grupos, y la dosis media diaria total de medicación de rescate fue comparable.

Durante el periodo de ajuste, los efectos adversos emergentes del tratamiento (EAET) gastrointestinales y del sistema nervioso fueron los más frecuentemente notificados, con incidencias generalmente comparables en el subgrupo de tramadol/tapentadol PR y en el grupo general de tapentadol PR. Alrededor del 50% de los pacientes de ambos grupos notificaron al menos un EAET durante el periodo de ajuste.

Long-Term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-Label Extension Trial (año 2015) (16)

Este estudio evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de Tapentadol de liberación prolongada (ER) en pacientes con dolor crónico de moderado a intenso. El estudio se llevó a cabo entre el 4 de junio de 2007 y el 29 de junio de 2009, e incluyó a 1154 pacientes de centros de Estados Unidos, Canadá, Australia y Nueva Zelanda. Las características basales y demográficas fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento previo. En general, el 60,5% de los pacientes completaron el tratamiento, y las razones más comunes para la interrupción del tratamiento fueron los EA y la elección del paciente. Durante el periodo de tratamiento abierto, el 95,3% de los pacientes de la población de seguridad tomaron al menos el 90% de las dosis BID del fármaco del estudio. La duración media del tratamiento con tapentadol RE durante el presente estudio abierto fue de 339,0 días, y la mayoría de los pacientes

recibieron tratamiento abierto con tapentadol RE durante al menos 9 meses. Los porcentajes de pacientes que tomaron algún analgésico no opiáceo durante el periodo de estudio fueron similares en todos los grupos de tratamiento previo.

El estudio observó que la puntuación media de la intensidad del dolor se mantuvo relativamente estable a lo largo del estudio, siendo de 3,87 al inicio y de 3,65 al final. Los pacientes que habían recibido placebo antes de participar en el presente ensayo fueron los que experimentaron un mayor descenso en la puntuación de la intensidad del dolor. En la Impresión Global del Cambio del Paciente (PGIC), el 61,4% de los pacientes informaron de que su estado general había mejorado mucho o bastante desde el inicio hasta el final del estudio. Los cambios medios desde el inicio hasta el final fueron pequeños entre todos los pacientes tratados, independientemente del tratamiento previo, en las dimensiones de movilidad, autocuidado, actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad o depresión de la Dimensión EuroQol-5 (EQ-5D); la puntuación del índice del estado de salud; y la puntuación de la escala analógica visual del estado de salud general. Las mejoras en el estado de salud observadas durante los estudios precedentes se mantuvieron a lo largo de este estudio de extensión abierto de 1 año. Sin embargo, se observaron cambios clínicamente importantes desde el inicio hasta el final en la puntuación del funcionamiento físico SF-36, la puntuación del rol físico y la puntuación del dolor corporal en los pacientes que habían recibido placebo anteriormente, y en la puntuación del rol emocional en los pacientes que habían recibido oxicodona liberación controlada (CR) durante 1 año.

El estudio halló que la incidencia de anomalías en el ECG y en los parámetros de laboratorio que se consideraron potencialmente importantes desde el punto de vista clínico fue baja. Los EAE más frecuentes notificados durante el tratamiento abierto con tapentadol ER fueron cefalea, náuseas y estreñimiento. Se notificaron EA graves emergentes del tratamiento en el 7,3% de los pacientes, y la incidencia de EA graves emergentes del tratamiento osciló entre el 4,5% y el 8,8% en todos los grupos de pacientes divididos según su tratamiento previo. En el 12,0% de los pacientes se produjeron EAE que provocaron la interrupción del tratamiento, y éstos ocurrieron en un porcentaje menor de pacientes que habían recibido previamente 1 año de tratamiento con tapentadol RE antes de entrar en el estudio de extensión abierto que en aquellos que habían recibido previamente placebo, tapentadol RE u oxicodona CR durante un máximo de 15 semanas u oxicodona CR durante 1 año antes de entrar en el estudio de extensión abierto. En este estudio se observó que los TEAE más frecuentes que provocaron la interrupción del tratamiento fueron las náuseas y los mareos. Las evaluaciones con la Escala clínica de abstinencia de opiáceos (COWS) realizadas tras la interrupción del fármaco del estudio mostraron que la mayoría de los pacientes no presentaban síndrome de abstinencia a opiáceos. La incidencia de síndrome de abstinencia del fármaco o síndrome de abstinencia fue baja y similar para los pacientes que recibieron previamente placebo,

tapentadol ER u oxicodona CR. Los cambios medios desde el inicio en las puntuaciones PAC-SYM indicaron en general un aumento de la gravedad de los síntomas de estreñimiento en los pacientes que habían recibido placebo en un estudio anterior, ningún cambio en la gravedad de los síntomas en los pacientes que habían recibido tapentadol RE y una disminución de la gravedad de los síntomas en los pacientes que habían recibido oxicodona CR. Los cambios medios desde el inicio en el número de horas necesarias para conciliar el sueño (latencia del sueño) desde el inicio hasta el final fueron de 0,4 horas. El número medio de horas dormidas permaneció relativamente constante desde el inicio hasta el final.

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 (año 2015) (17)

Este estudio comparó el perfil beneficio-riesgo de tapentadol PR y oxicodona/naloxona PR en pacientes con lumbalgia crónica con un componente neuropático. El conjunto de seguridad incluyó 258 pacientes, el conjunto de análisis completo incluyó 256 pacientes y el conjunto por protocolo incluyó 229 pacientes. Durante el periodo de tratamiento global, el 33,8% de los pacientes del grupo de tapentadol PR y el 62,5% de los pacientes del grupo de oxicodona/naloxona PR interrumpieron el tratamiento. Los motivos más frecuentes de interrupción del estudio fueron los acontecimientos adversos y la falta de eficacia. Las características basales y demográficas fueron comparables entre los grupos de tratamiento en el conjunto de seguridad. La edad media fue de aproximadamente 58 años en ambos grupos de tratamiento, y hubo un mayor porcentaje de pacientes de sexo femenino que de sexo masculino en cada grupo de tratamiento. La mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tenían una calificación positiva de painDETECT al inicio del estudio. Se diagnosticó radiculopatía lumbar al inicio del estudio en el 58,5% de los pacientes del grupo de tapentadol PR y en el 58,6% de los pacientes del grupo de oxicodona/naloxona PR. Los antecedentes de lumbalgia de los pacientes fueron en general similares en ambos grupos de tratamiento.

Se observó que tapentadol PR no era inferior a oxicodona/naloxona PR en el criterio de valoración primario de eficacia. Tapentadol PR también resultó superior a oxicodona/naloxona PR en términos de significación estadística para la reducción de la intensidad del dolor. Las mejoras en las puntuaciones de intensidad del dolor y en los síntomas relacionados con el dolor neuropático fueron significativamente mayores con tapentadol PR que con oxicodona/naloxona PR. Los pacientes tratados con tapentadol PR también notificaron un mayor porcentaje de mejoría de su estado general en comparación con los tratados con oxicodona/naloxona PR. Los datos clínicos sobre la eficacia de tapentadol PR en la dorsalgia son bastante sólidos y confirman su sólida justificación farmacológica de uso. Tapentadol PR se tolera bien y se

asocia a una incidencia insignificante de acontecimientos adversos asociados al tratamiento con opiáceos.

Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial (año 2015) (18)

El estudio incluyó 258 pacientes (tapentadol PR, $n = 130$; oxiconona/naloxona PR, $n = 128$) en el conjunto de seguridad, 256 pacientes (tapentadol PR, $n = 130$; oxiconona/naloxona PR, $n = 126$) en el conjunto de análisis completo, y 229 pacientes (tapentadol PR, $n = 117$; oxiconona/naloxona PR, $n = 112$) en el conjunto por protocolo. Durante el período de tratamiento global, el 33,8% de los pacientes del grupo de tapentadol PR y el 62,5% de los pacientes del grupo de oxiconona/naloxona PR interrumpieron el tratamiento, siendo los acontecimientos adversos y la falta de eficacia los motivos más frecuentes de interrupción del estudio. Las características demográficas y basales fueron comparables en ambos grupos de tratamiento. La dosis media diaria fue mayor en el grupo de tapentadol PR que en el grupo de oxiconona/naloxona PR durante los periodos de ajuste y continuación.

El estudio halló que tapentadol PR no era inferior a oxiconona/naloxona PR en cuanto a la puntuación total de la Evaluación de los Síntomas de Estreñimiento por el Paciente (PAC-SYM), con un ICR exacto del 97,5% de [0,259; 0,121]. La puntuación media PAC-SYM no cambió significativamente desde el inicio hasta la evaluación final con tapentadol PR, pero aumentó significativamente con oxiconona/naloxona PR. Los análisis de sensibilidad que utilizaron el conjunto de análisis completo apoyaron los resultados de la variable principal en el conjunto por protocolo. Los cambios desde el inicio hasta la evaluación final en la puntuación total del PAC-SYM y en todas las puntuaciones de las subescalas fueron pequeños en ambos grupos de tratamiento en el conjunto de análisis de seguridad.

En un estudio clínico en el que se comparó tapentadol PR y oxiconona/naloxona PR para el tratamiento del dolor lumbar crónico, la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento notificaron acontecimientos adversos durante los periodos de titulación y de tratamiento general. Las clases más comunes de efectos adversos en los órganos del sistema notificados durante el periodo de tratamiento global incluyeron trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos generales y afecciones en el lugar de administración, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, e infecciones e infestaciones. La incidencia de estreñimiento y vómitos fue significativamente menor en el grupo de tapentadol PR que en el grupo de oxiconona/naloxona PR durante ambos periodos. La tasa global de TEAE ajustados al tiempo de exposición fue menor en el grupo de tapentadol PR que en el grupo de oxiconona/naloxona PR. No se produjeron cambios

clínicamente relevantes en las constantes vitales ni en los valores de laboratorio, y no se observaron patrones de deficiencia androgénica inducida por opiáceos relacionados con los TEAE.

Tapentadol Prolonged Release for Managing Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor - Related Pain (año 2014) (19)

Este estudio se llevó a cabo del 13 de junio de 2007 al 4 de junio de 2012, con 622 pacientes inscritos en 71 centros de 16 países. Durante el periodo de ajuste, el 17,5% de los pacientes del grupo de tapentadol PR y el 18,4% de los pacientes del grupo de morfina CR interrumpieron el tratamiento. Durante el periodo de mantenimiento, el 15,2% de los pacientes del grupo placebo, el 16,0% de los pacientes del grupo tapentadol PR y el 14,7% de los pacientes del grupo morfina CR interrumpieron el tratamiento. Los diagnósticos tumorales más frecuentes al inicio del tratamiento en la población de mantenimiento de la seguridad fueron metástasis, con metástasis óseas en el 30,4% de los pacientes del grupo placebo, el 35,8% de los pacientes del grupo tapentadol PR y el 31,2% de los pacientes del grupo morfina CR. La duración media del tratamiento fue de 14 días para los grupos de tratamiento con tapentadol PR y morfina CR durante el periodo de titulación, y de 28 días para los grupos de tratamiento con placebo, tapentadol PR y morfina CR durante el periodo de mantenimiento.

Se observó que el tapentadol PR era aproximadamente el doble de eficaz que el placebo en términos de tasas de respuesta. Las tasas de respuesta observadas durante el periodo de mantenimiento fueron del 49,5% para el placebo, del 61,9% para el tapentadol PR y del 68,8% para la morfina CR. Los pacientes que utilizaron más de 20 mg/día de medicación de rescate durante el periodo de mantenimiento representaron la mayor parte de la diferencia en las tasas de respuesta entre los grupos de tapentadol PR y placebo. El estudio halló que tapentadol PR no fue inferior a morfina CR durante el periodo de titulación. Durante el periodo de mantenimiento, las mejoras en la intensidad del dolor conseguidas durante el periodo de titulación se mantuvieron en los tres grupos de tratamiento de mantenimiento. La dosis media diaria total de medicación de rescate utilizada durante el periodo de mantenimiento fue de 13,65 mg para el placebo, 11,20 mg para el tapentadol PR y 8,91 mg para la morfina CR.

Durante el periodo de titulación, tapentadol PR presentó una menor incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (AAET) en general y de trastornos gastrointestinales en general, así como una menor incidencia de náuseas, vómitos y sequedad de boca en comparación con morfina CR. La tasa ajustada de respuesta estimada durante el mantenimiento fue significativamente mayor con tapentadol PR que con placebo, y se observó que tapentadol PR no era inferior a morfina CR. Durante el mantenimiento, la incidencia de nuevos AAET fue similar en los tres grupos de tratamiento. Los AAET más frecuentes durante los periodos de valoración y mantenimiento fueron los trastornos

gastrointestinales, los trastornos del sistema nervioso y los trastornos generales y las afecciones en el lugar de administración. La incidencia de AAET que condujeron a la interrupción del tratamiento fue baja tanto durante el periodo de ajuste como durante el de mantenimiento. Un pequeño porcentaje de pacientes de todos los grupos de tratamiento notificó AAET graves, siendo las neoplasias la clase de órgano sistémico más común de AAET graves. La naturaleza de los AAET con desenlace fatal no sugirió un patrón común o una relación causal con el tapentadol PR.

Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release (año 2014) (20)

En un estudio realizado en Japón, se asignó aleatoriamente a 100 pacientes con dolor crónico moderado a intenso relacionado con tumores malignos que tomaban otros opioides a recibir tapentadol ER o morfina SR. El estudio reveló que el 55% de los pacientes completaron el periodo de tratamiento, siendo los motivos más frecuentes de interrupción la progresión de la enfermedad y los acontecimientos adversos. La duración media del tratamiento durante el periodo de tratamiento de 8 semanas fue de 54,5 días, y la mayoría de los pacientes recibieron el tratamiento del estudio durante 28 a 56 días. La TDD media de tapentadol ER fue de 173,5 mg durante todo el periodo de tratamiento de 8 semanas. De los 50 pacientes que tomaron tapentadol ER, sólo ocho no mantuvieron el control del dolor durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes del grupo de tapentadol ER tomaron medicación de rescate durante una media de 15,9 días a lo largo del periodo de tratamiento de 8 semanas. El estudio también informó de acontecimientos adversos y EAET graves, incluida la muerte, que se consideraron no relacionados o improbablemente relacionados con el tratamiento del estudio. En general, el 90,0% de los pacientes del grupo de tapentadol ER y el 94,0% de los pacientes del grupo de morfina SR notificaron al menos un EAE durante el periodo de tratamiento de 8 semanas. La progresión de la enfermedad fue el EAET más frecuente en ambos grupos de tratamiento. La incidencia de EAET gastrointestinales durante el periodo de tratamiento de 8 semanas fue numéricamente inferior en el grupo de tapentadol ER que en el grupo de morfina SR, en particular los EAET de estreñimiento y vómitos. El perfil de seguridad global fue similar al demostrado en estudios anteriores, y tapentadol RE se asoció a una mejor tolerabilidad gastrointestinal y cumplimiento terapéutico que morfina SR.

Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain (año 2013) (21)

El estudio se llevó a cabo del 29 de septiembre de 2009 al 16 de diciembre de 2010, con una población de seguridad de 645 pacientes y una población de 585 pacientes para el método intención de tratar modificada (mITT). El porcentaje de pacientes varones fue mayor en el grupo de

tapentadol IR que en el grupo de oxiconona IR, pero todas las demás características fueron similares entre los grupos de tratamiento. El motivo más frecuente de abandono del estudio en ambos grupos de tratamiento fueron los EA. Los pacientes tomaron tapentadol de liberación inmediata IR y oxiconona de liberación inmediata IR durante una media de 9,4 días y 9,1 días, respectivamente. Durante el estudio, la mayoría de los pacientes de ambos grupos tomaron medicación concomitante. El estudio no halló diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento con tapentadol IR y oxiconona IR en la suma de las diferencias de intensidad (SPID) media de 2, 3 o 10 días para el dolor lumbar o en la SPID media de 2, 3, 5 o 10 días para el dolor índice en la pierna. La eficacia analgésica del tratamiento con tapentadol IR no fue inferior a la del tratamiento con oxiconona IR para el dolor lumbosacro, y una tendencia numérica sugirió una mayor respuesta analgésica para el dolor de piernas en el grupo de tapentadol IR frente al grupo de oxiconona IR para los pacientes con radiculopatía lumbosacra.

Las tasas de respuesta de al menos un 30% y un 50% de mejoría de la intensidad del dolor lumbar y de la intensidad del dolor de la pierna índice a los 3, 5 y 10 días fueron similares entre los grupos de tratamiento. En el día 10, aproximadamente el 60% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron una reducción de al menos el 30% en la intensidad del dolor lumbar y en la intensidad del dolor índice en la pierna, y más del 45% de los pacientes de ambos grupos de tratamiento presentaron una reducción de al menos el 50% en la intensidad del dolor lumbar y en la intensidad del dolor índice en la pierna. Los cambios medios desde el inicio hasta el día 10 en "peor dolor", "menor dolor", "dolor medio" y "dolor actual" no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento para tapentadol IR frente a oxiconona IR en los cambios medios desde el inicio hasta el día 10 en la subescala Short-Form McGill Pain Questionnaire-2 (SF-MPQ-2) o en las puntuaciones totales. Aproximadamente dos tercios de los pacientes calificaron su estado general como "muy mejorado" o "mejorado" tanto en el grupo de tratamiento de tapentadol IR como en el de oxiconona IR. Los EAET gastrointestinales de vómitos y estreñimiento fueron significativamente más probables en el grupo de oxiconona IR que en el grupo de tapentadol IR.

Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Compared With Prior Opioid Therapy for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Pain (año 2013) (22)

El estudio se interrumpió prematuramente debido a la lentitud del reclutamiento y a la escasez de fármacos, por lo que el número de pacientes en las poblaciones de seguridad, análisis principal y por protocolo fue inferior al previsto inicialmente. En la población de seguridad, la duración media del dolor de rodilla por osteoartritis fue de 6,45 años, y el 14,3% de los pacientes interrumpieron el estudio prematuramente por motivos como EA, falta de eficacia y retirada del consentimiento. Durante la semana -

1, los pacientes tomaban analgésicos de los escalones I y II de la OMS y analgésicos opioides del escalón III de la OMS, siendo la buprenorfina transdérmica el analgésico del escalón III de la OMS más utilizado. La mayoría de los pacientes tomaba medicación concomitante para tratar los efectos adversos, incluidos los efectos adversos relacionados con su tratamiento opiáceo previo.

En la población por protocolo, las tasas de respuesta 1 y 2 fueron significativamente diferentes de las tasas de respuesta de la hipótesis nula de menos del 60%. En la población del análisis principal, se observaron reducciones significativas desde el inicio en la puntuación media de la intensidad del dolor en las semanas 6, 8 y 12, y mejoras significativas en la puntuación global WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) media y las puntuaciones de las subescalas de dolor, rigidez y función física, la puntuación media del índice del estado de salud EQ-5D (EuroQol-5 Dimension), la puntuación media de la EVA y todas las puntuaciones medias individuales de los dominios SF-36 (Short Form-36). Se observaron disminuciones significativas desde el inicio en las puntuaciones medias de ansiedad y depresión de la HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) en las semanas 6, 8 y 12, y el número medio de despertares por noche disminuyó significativamente desde el inicio hasta la semana 6 y la semana 12, mientras que el número medio de horas dormidas por noche aumentó significativamente. La mayoría de los pacientes comunicaron calificaciones generales de la calidad del sueño de "excelente" o "buena" en la semana 6 y en la semana 12. Los resultados de las medidas de eficacia, función y calidad de vida fueron comparables en el conjunto de datos que incluyó los resultados de las semanas 9 a 12 de los pacientes que participaron en el subestudio A y en el conjunto de datos que excluyó esos resultados.

El estudio halló que, en la población total, el 83,9% de los pacientes no necesitó ningún ajuste de la dosis inicial de tapentadol PR hasta la semana 6, y el 3,2% de los pacientes necesitó un ajuste para conseguir la misma o menor intensidad del dolor en comparación con el valor basal. La dosis de tapentadol PR más utilizada en la semana 6 fue de 50 mg dos veces al día. El estudio también informó sobre la tolerabilidad de tapentadol, siendo la mayoría de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento de intensidad leve o moderada. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, mareos, estreñimiento, hiperhidrosis, síndrome de abstinencia y fatiga. El estudio también incluyó un subestudio que evaluó la reducción progresiva de los analgésicos y coanalgésicos del escalón I de la OMS, y la mayoría de los pacientes redujeron y suspendieron con éxito estos medicamentos.

Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain (año 2013) (23)

Este estudio se llevó a cabo del 25 de agosto de 2010 al 16 de agosto de 2012, con 343 pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento en 69 hospitales, clínicas del

dolor y centros oncológicos de Japón y Corea. En total, 340 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (Tapentadol liberación prolongada ER, n = 168; oxicodona liberación controlada CR, n = 172). La mayoría de los pacientes (49,2%) de ambos grupos de tratamiento tenían cáncer metastásico, y las características demográficas y basales eran comparables entre los grupos de tratamiento. La duración media del tratamiento fue de 28,0 días tanto en el grupo de tratamiento con tapentadol ER como en el de oxicodona CR, y la mediana de la dosis diaria total (TDD) media del fármaco del estudio tomada durante el tratamiento doble ciego fue de 64,5 mg para tapentadol ER y de 13,8 mg para oxicodona HCl CR.

Este estudio comparó la eficacia de tapentadol ER y oxicodona CR para el tratamiento del dolor en pacientes con dolor relacionado con el cáncer. La población por protocolo incluyó 126 pacientes en el grupo de tapentadol ER y 139 pacientes en el grupo de oxicodona CR. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio medio en la intensidad media del dolor desde el inicio hasta los 3 últimos días de administración del fármaco del estudio. Tapentadol ER demostró no ser inferior a oxicodona CR en este criterio de valoración. Las reducciones en las puntuaciones medias de intensidad del dolor observadas desde el inicio hasta la semana 1 se mantuvieron a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento. El estudio concluyó que tanto tapentadol ER como oxicodona CR eran eficaces para tratar el dolor relacionado con el cáncer. El porcentaje de pacientes que experimentaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AETT) fue similar en ambos grupos, siendo los AETT gastrointestinales los más frecuentes. La progresión de la enfermedad fue el motivo más frecuente de interrupción del tratamiento en ambos grupos. La mayoría de los efectos adversos graves se consideraron no relacionados con el fármaco del estudio, y no hubo hallazgos inesperados en materia de seguridad.

Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label, Phase 3b Study (año 2013) (24)

El estudio incluyó 125 pacientes en la población de seguridad, 123 pacientes en la población de análisis principal y 94 pacientes en la población per-protocolo. Los pacientes tenían una historia media continuada de lumbalgia de 12,4 años y un alto grado de sufrimiento, sobre todo los que tenían un componente de dolor neuropático. Durante la semana -1, todos los pacientes menos dos tomaron analgésicos del escalón III de la OMS, y los analgésicos del escalón III de la OMS más utilizados durante la semana -1 incluyeron oxicodona oral, fentanilo transdérmico, buprenorfina transdérmica o IR (sublingual) y morfina oral. Un total del 21,6% de los pacientes tomaron analgésicos del escalón II de la OMS durante la semana -1. El uso de analgésicos del escalón II y III de la OMS (que estaban prohibidos según el protocolo del estudio) se notificó en el 3,2% y el 5,6% de los pacientes, respectivamente. En general, el 25,6% de los pacientes interrumpieron el estudio prematuramente, siendo los

acontecimientos adversos el motivo más frecuente de interrupción.

Los resultados de eficacia, función y calidad de vida presentados corresponden al conjunto principal de datos mediante análisis de casos observados. La tasa de respuesta 1 (LOCF) en la población por protocolo fue del 80,9% (76/94) en la semana 6 y fue significativamente diferente de la tasa de respuesta de la hipótesis nula de menos del 60% ($p < 0,0001$), lo que indica que la eficacia de tapentadol PR no fue inferior a la de los opioides anteriores del escalón III de la OMS. La tasa de respuesta 2 (LOCF) en la población por protocolo fue del 66,0% (62/94) en la semana 6 y fue significativamente diferente de la tasa de respuesta de la hipótesis nula de menos del 60% ($p < 0,0001$). La puntuación media de la intensidad del dolor al inicio del estudio fue de 4,8 (0,75), y el alivio del dolor se mantuvo durante el cambio inicial a tapentadol PR. Se observaron descensos significativos en las puntuaciones medias de intensidad del dolor con el tratamiento continuado con tapentadol PR. El porcentaje de pacientes que calificaron su satisfacción con el tratamiento de tapentadol PR como "buena", "muy buena" o "excelente" fue del 72,5% (74/102) en la semana 6 y del 82,8% (77/93) en la semana 12.

En la impresión global del paciente sobre el cambio (PGIC), el porcentaje de pacientes que declararon que su estado general había "mejorado mínimamente", "mejorado mucho" o "mejorado muchísimo" desde el inicio del tratamiento del estudio fue del 79,4% (81/102) en la semana 6, del 83,3% (80/96) en la semana 8 y del 87,1% (81/93) en la semana 12. En la impresión global del clínico del cambio CGIC, el 80,4% (82/102) de los investigadores declararon que su estado general había "mejorado mínimamente", "mejorado mucho" o "mejorado muchísimo" desde el inicio del tratamiento del estudio. En el CGIC, el 80,4% (82/102) de los investigadores en la semana 6, el 84,4% (81/96) de los investigadores en la semana 8 y el 87,1% (81/93) de los investigadores en la semana 12 informaron de una calificación de "mínimamente mejorado", "muy mejorado" o "muy mejorado" para el estado general de los pacientes desde el inicio del tratamiento del estudio. La puntuación media del índice del estado de salud EQ-5D aumentó significativamente desde el inicio hasta la semana 6, desde el inicio hasta la semana 8 y desde el inicio hasta la semana 12 ($p < 0,0001$ para todas las comparaciones).

La Tabla 6 muestra el número de ajustes de dosis necesarios para alcanzar el objetivo mínimo de ajuste en la visita 6 por estado de respuesta y por subconjunto mediante el cuestionario painDETECT. En la población del análisis principal, aproximadamente dos tercios de los pacientes no necesitaron ningún ajuste de la dosis para alcanzar el objetivo mínimo de ajuste de dosis en la visita 6. Para los respondedores (según el análisis de la tasa de respondedores 1 del criterio de valoración principal), aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes no necesitaron ningún ajuste de la dosis de tapentadol PR para alcanzar el objetivo mínimo de titulación en la visita 6. La TDD media (DE) de tapentadol PR en la semana 6 (una vez

estabilizadas las dosis) fue de 322,8 (120,73) mg, y la TDD media (DE) de tapentadol IR en la semana 6 fue de 24,6 (32,96) mg.

El estudio tuvo que interrumpirse prematuramente debido a la lentitud del reclutamiento y a la escasez de fármacos. Todos los pacientes notificaron al menos un acontecimiento adverso no relacionado con el tratamiento (AETT), siendo los más frecuentes el estreñimiento, la hipertensión y las náuseas. El 68% de los pacientes notificaron al menos un acontecimiento adverso emergente del tratamiento (AETT), de los cuales el 67,3% estaban posiblemente relacionados con la medicación del estudio. Los AETT más frecuentes fueron síndrome de abstinencia, náuseas, vómitos y cefalea. Se notificaron efectos adversos graves en el 8,8% de los pacientes, y el 14,4% de los pacientes experimentaron EAE que provocaron la interrupción del estudio. Los parámetros de las constantes vitales, los valores de laboratorio o los hallazgos de la exploración física no mostraron cambios clínicamente relevantes en el curso del tratamiento del estudio.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática aborda una serie de estudios comparativos entre el uso de Tapentadol y otros opioides, como la oxycodona y la morfina. Los estudios investigaron la eficacia y seguridad de estos medicamentos, teniendo en cuenta factores como la intensidad del dolor, efectos adversos gastrointestinales y del sistema nervioso, así como la incidencia de eventos adversos específicos como náuseas, vómitos y estreñimiento.

Estos estudios presentan resultados consistentes que indican la no inferioridad del Tapentadol en relación con los otros opioides en términos de eficacia analgésica. Sin embargo, en algunos casos, la seguridad del Tapentadol en comparación con otros opioides no pudo ser concluida sobre la base de los parámetros predefinidos.

Asimismo, algunos estudios mostraron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los grupos, particularmente en relación con los efectos adversos gastrointestinales y del sistema nervioso. También es interesante notar que el sexo femenino fue identificado como un factor de riesgo independiente para la ocurrencia de efectos adversos, pero el índice de masa corporal no tiene una influencia significativa en la incidencia de dichos efectos.

En general, los estudios proporcionan una perspectiva integral sobre la eficacia y seguridad del Tapentadol en comparación con otros opioides, contribuyendo a la comprensión de su papel en el manejo del dolor en diferentes contextos clínicos.

CONCLUSIÓN

Los estudios a la fecha sugieren que Tapentadol es una alternativa viable a la Oxycodona y la Morfina siendo un

eficaz analgésico, con un mejor perfil farmacocinético y de seguridad comparado con dichos opioides. No obstante se necesitan más estudios para aseverar aspectos relacionados con la seguridad.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Überall MA, Elling C, Eibl C, Müller-Schwefe GH, Lefebvre C, Heine M, et al. Tapentadol prolonged release in patients with chronic low back pain: real-world data from the German Pain eRegistry. *Pain Manag.* março de 2022;12(2):211–27.
2. Morlion BJ, Margarit C, Wild I, Karra R, Liedgens H, Sohns M, et al. Bone fractures in patients using tapentadol or oxycodone: an exploratory US claims database study. *Pain Manag.* janeiro de 2021;11(1):39–47.
3. Romualdi P, Grilli M, Canonico PL, Collino M, Dickenson AH. Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *J Pain Res.* maio de 2019;Volume 12:1513–20.
4. Mirabella J, Ravi D, Chiew AL, Buckley NA, Chan BS. Prescribing trend of tapentadol in a Sydney local health district. *Br J Clin Pharmacol.* setembro de 2022;88(9):3929–35.
5. Vellucci R, Fornasari D. Appropriate use of tapentadol: focus on the optimal tapering strategy. *Curr Med Res Opin.* 2 de janeiro de 2023;39(1):123–9.
6. Long-Term Effectiveness and Tolerability of Pain Treatment with Tapentadol Prolonged Release. *Pain Physician.* 31 de dezembro de 2020;1;24(1):E75–85.
7. Ferri CM, Natoli S, Sanz-Ayan P, Magni A, Guerrero C, Lara-Solares A, et al. Quality of life and functional outcomes with tapentadol prolonged release in chronic musculoskeletal pain: *post hoc* analysis. *Pain Manag.* março de 2021;11(2):173–87.
8. Zajączkowska R, Przewłocka B, Kocot-Kępska M, Mika J, Leppert W, Wordliczek J. Tapentadol – A representative of a new class of MOR-NRI analgesics. *Pharmacol Rep.* agosto de 2018;70(4):812–20.
9. Jung JY, Chon HJ, Choi YJ, Yeon SE, Choi SY, Lee KH. A prospective, multicenter, open-label study of the clinical efficacy of tapentadol extended-release in the treatment of cancer-related pain and improvement in the quality of life of opioid-naïve or opioid-resistant patients. *Support Care Cancer.* julho de 2022;30(7):6103–12.
10. Alshehri FS. Tapentadol: A Review of Experimental Pharmacology Studies, Clinical Trials, and Recent Findings. *Drug Des Devel Ther.* março de 2023;Volume 17:851–61.
11. Comelon M, Raeder J, Drægni T, Lieng M, Lenz H. Tapentadol versus oxycodone analgesia and side effects after laparoscopic hysterectomy: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* setembro de 2021;38(9):995–1002.
12. Haeseler G, Schaefers D, Prison N, Ahrens J, Liu X, Karch A. Combatting pain after orthopedic/trauma surgery- perioperative oral extended-release tapentadol vs. extended-release oxycodone/naloxone. *BMC Anesthesiol.* dezembro de 2017;17(1):91.
13. Serrie A, Lange B, Steup A. Tapentadol prolonged-release for moderate-to-severe chronic osteoarthritis knee pain: a double-blind, randomized, placebo- and oxycodone controlled release-controlled study. *Curr Med Res Opin.* 3 de agosto de 2017;33(8):1423–32.
14. Ffrench-O’Carroll R, Steinhäuser H, Duff S, Close J, McNamara J, Ahmed N, et al. A randomized controlled trial comparing tapentadol with oxycodone in non-breastfeeding women post elective cesarean section: Tapentadol vs. oxycodone post elective cesarean section. *Curr Med Res Opin.* 3 de junho de 2019;35(6):975–81.
15. Kress HG, Koch ED, Kosturski H, Steup A, Karcher K, Dogan C, et al. Direct conversion from tramadol to tapentadol prolonged release for moderate to severe, chronic malignant tumour-related pain. *Eur J Pain.* outubro de 2016;20(9):1513–8.
16. Buynak R, Rappaport SA, Rod K, Arsenault P, Heisig F, Rauschkolb C, et al. Long-term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-label Extension Trial. *Clin Ther.* novembro de 2015;37(11):2420–38.
17. 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.* junho de 2016;16(5):580–99.

18. Baron R, Jansen J, Binder A, Pombo-Suarez M, Kennes L, Müller M, et al. Tolerability, Safety, and Quality of Life with Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR in Patients with Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-label, Phase 3b/4 Trial. *Pain Pract.* junho de 2016;16(5):600–19.
19. Kress HG. Tapentadol Prolonged Release for Managing Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-Related Pain. *Pain Physician.* 14 de julho de 2014;4;17(4;7):329–43.
20. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Ohashi H, Hirose K, Matsumura T. Ready Conversion of Patients with Well-Controlled, Moderate to Severe, Chronic Malignant Tumor-related Pain on Other Opioids to Tapentadol Extended Release. *Clin Drug Investig.* julho de 2014;34(7):501–11.
21. Biondi DM. Tapentadol Immediate Release Versus Oxycodone Immediate Release for Treatment of Acute Low Back Pain. *Pain Physician.* 14 de maio de 2013;3;16(3;5):E237–46.
22. Steigerwald I, Schenk M, Lahne U, Gebuhr P, Falke D, Hoggart B. Effectiveness and Tolerability of Tapentadol Prolonged Release Compared With Prior Opioid Therapy for the Management of Severe, Chronic Osteoarthritis Pain. *Clin Drug Investig.* setembro de 2013;33(9):607–19.
23. Imanaka K, Tominaga Y, Etropolski M, Van Hove I, Ohsaka M, Wanibe M, et al. Efficacy and safety of oral tapentadol extended release in Japanese and Korean patients with moderate to severe, chronic malignant tumor-related pain. *Curr Med Res Opin.* 1º de outubro de 2013;29(10):1399–409.
24. Gálvez R, Schäfer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label, Phase 3b Study. *Adv Ther.* março de 2013;30(3):229–59.