

Efectividad y seguridad del Tramadol de liberación prolongada en el control del dolor en pacientes con osteoartritis en región lumbar, cadera, rodilla y/o manos. Experiencia de un grupo de Fisiatras Colombianos.

Juan Roberto Medina, MD¹; Javier Mazzeneth, MD²; Fredy Avella, MD³; Andrea Rodríguez, MD⁴; Juan Pablo Forero, MD⁴; Silvia Méndez, MD⁵; Germán Rodríguez, MD⁴; Omar Albarracín, MD⁶; Rogelio Camacho, MD⁴; Francisco Rodríguez, MD⁷; Salomón Abuchaibe, MD⁸; Carlos de los Reyes, MD⁹; Constanza Vergara, MD⁴; Martín Moreno, MD¹⁰; José Julián López, QF, MSc¹¹; Luis Cifuentes, MD, MSc.

¹Médico Fisiatra, Medellín; ²Médico Fisiatra, Santa Marta; ³Médico Fisiatra, Duitama; ⁴Médico Fisiatra, Bogotá D.C.; ⁵Médico Fisiatra, Bucaramanga; ⁶Médico Fisiatra, Cúcuta; ⁷Médico Fisiatra, Ibagué; ⁸Médico Fisiatra, Barranquilla; ⁹Médico Fisiatra, Cali; ¹⁰Médico Fisiatra, Pasto; ¹¹Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá D.C., Colombia. El proyecto PARTNER contó con el patrocinio de Grünenthal Colombiana S.A.

Resumen:

OBJETIVO: Determinar la efectividad y seguridad del Tramadol de liberación prolongada (Tramal Long[®]) en el manejo del dolor por osteoartritis de cadera, rodilla, lumbar y de mano en pacientes de diferentes ciudades de Colombia. **MÉTODOS:** Estudio observacional descriptivo, longitudinal con recolección prospectiva de la información en la que se incluyeron 123 pacientes. Estudio de Utilización de Medicamentos relacionado con patrones de uso y evaluación de resultados clínicos. **RESULTADO:** El promedio de edad fue de 61.55 años, el 68% de los pacientes fueron mujeres, el 88% presentó un único diagnóstico de osteoartritis, el diagnóstico más frecuente fue osteoartritis lumbar en un 46%, seguido de osteoartritis de rodilla con un 34%. La mediana del dolor evaluada por Escala Visual Análoga (EVA) al inicio del estudio fue de 8 (IQ95% 5 – 10), en el primer control (30 días) fue de 4 (IQ95% 1 – 8) y al final del segundo control (60 días) fue de 2 (IQ95% 0 – 8). En aspectos de seguridad el 64% (79) de los pacientes no experimentó ningún evento adverso en la primera visita de control, los hallazgos de seguridad fueron más significativos al final del estudio, donde un 78% (96) de los pacientes no reportó eventos adversos. **CONCLUSIONES:** Los resultados sugieren que Tramadol de liberación prolongada es una opción terapéutica que demuestra efectividad y un favorable perfil de seguridad en el manejo del dolor por osteoartritis de diferente localización.

Palabras Clave: Tramadol de liberación prolongada, osteoartritis, estudio de utilización de medicamentos.

Effectiveness and safety profile of extended release Tramadol for the control of pain in patients with osteoarthritis in the lumbar region, hip, knee and/or hands. Experience of a group of Colombian Physiatrists.

Abstract:

OBJECTIVES To determine the analgesic effectiveness and safety of extended release Tramadol (Tramal Long[®]) in osteoarthritis (hip, knee, low back and hand) in patients from different cities of Colombia. **METHODS:** Observational, descriptive, longitudinal, prospective it included 123 patients. Drug Utilization Study analyzing patterns associated with drug use and evaluation of clinical outcomes. **RESULTS:** The average age was 61.55 years, 68% of patients were women, 88% of patients had a single diagnosis, most frequent diagnosis was lumbar osteoarthritis 46% followed by knee osteoarthritis with 34%. Median pain assessed by Visual Analogue Scale (VAS) at baseline was 8 (IQ95% 5 - 10) in the first control (30 days) was 4 (IQ95% 1 - 8) and at the end of the second control (60 days) was 2 (IQ 95% 0 - 8). On security issues, 64% (79) of patients did not experience any adverse event in the first control visit, while 78% (96) of patients did not report adverse events at the final visit. **CONCLUSIONS:** The results suggest that extended release Tramadol is a therapeutic option that shows effectiveness and favorable safety profile in osteoarthritis pain management.

Keywords: Sustained release Tramadol, Osteoarthritis, Drug Utilization Study.

Declaración de Conflictos de Interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.
Correspondencia: Juan Roberto Medina, MD. Calle 1 Sur 35 - 388, Apto. 804, Medellín, Colombia.
Correo electrónico: juanroberto@une.net.co

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis, también denominada con frecuencia osteoartritis o enfermedad articular degenerativa, es un padecimiento reumatológico que afecta el tejido articular¹. Las articulaciones principalmente afectadas son manos, rodillas, pies, caderas y columna, las cuales sufren un desgaste relacionado con el uso y la edad¹. Es más frecuente en etapas tardías de la vida, aunque no se considera estrictamente una consecuencia directa del envejecimiento. Es muy frecuente, ya que afecta alrededor del 80 por ciento de la población mayor de 60 años¹, aunque la intensidad de las molestias puede ser muy variable.

Las molestias pueden ser leves o verdaderamente incapacitantes, manifestadas principalmente con dolor de las articulaciones, que se caracteriza por aumentar después de la inmovilización prolongada y de la actividad física, pocas veces se asocia a hinchazón y puede haber sensación de rigidez en las articulaciones por la mañana o al empezar a movilizarlas. También es frecuente la crepitación articular. Aunque cualquier articulación puede afectarse, lo más frecuente es que duelan las manos y las articulaciones que soportan peso (caderas, rodillas y pies). Puede ocurrir deformación discreta de ciertas articulaciones, como por ejemplo en las últimas de los dedos o aumento de volumen en las rodillas.²

La meta del tratamiento es incrementar la fuerza de las articulaciones, mantener o mejorar el movimiento articular, reducir las incapacidades de la enfermedad y aliviar el dolor. El tratamiento depende de las articulaciones involucradas. Los medicamentos más comúnmente utilizados son los Anti Inflamatorios No Esteroides (AINEs). A pesar de que los AINEs funcionan bien, a largo

plazo pueden causar molestias gástricas tales como úlceras y sangrado³.

Tramadol de liberación prolongada ha demostrado efectividad y seguridad estadísticamente significativas en el tratamiento del dolor por osteoartritis⁴, además la literatura sugiere mejoría en la funcionalidad y calidad de vida de los pacientes atribuida al efecto analgésico temprano y prolongado de Tramadol⁵, esto asociado a un favorable perfil de seguridad gastrointestinal y cardíaca, lo cual le confiere ventajas sobre los AINEs al utilizarse en pacientes ancianos⁶, sin embargo estos datos provienen de estudios en población extranjera que posee claras diferencias genéticas y culturales, es necesario evaluar si estos resultados en eficacia, efectividad y seguridad son extrapolables a la población Colombiana, motivo por el cual se decidió llevar a cabo este estudio con pacientes de diferentes ciudades del país.

MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo longitudinal con recolección prospectiva de la información. Es un Estudio de Utilización de Medicamentos (Fase IV) relacionado con patrones de uso y evaluación de los resultados clínicos (efectividad y seguridad).

El objetivo de este trabajo es describir la respuesta clínica adecuada (alivio o desaparición del dolor), el cual se encuentra documentado en la literatura como control del dolor en un 93%⁷ de los pacientes, calculado con un error alfa de 0.05, potencia del 90% y un 15% de desviación con respecto al valor real. Es un estudio descriptivo, en el que se calculó la muestra en 105 pacientes, dato al cual se le adicionó un 15% por potenciales pérdidas durante el seguimiento para una muestra total de 123 pacientes, los cuales fueron seleccionados por conveniencia no aleatoria

a criterio del investigador con base en los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión permitían pacientes con dolor por osteoartritis (OA) en región lumbar, cadera, rodillas y/o manos, que hayan sido prescritos según criterio del médico tratante con Tramadol de liberación prolongada (Tramal Long®) de 50 mg. Se excluyeron aquellos pacientes quienes manifestaron no querer participar en el estudio.

El periodo de estudio fue de tres meses, con una visita inicial o basal antes del inicio de la terapia con Tramadol de liberación prolongada, seguida con dos visitas de seguimiento durante el tratamiento a las seis y doce semanas, se consignaron las variables sociodemográficas (edad, sexo y peso corporal), clínicas (diagnóstico, tiempo de diagnóstico, intensidad del dolor evaluado por Escala Visual Análoga [EVA]), farmacológicas (medicamentos anteriores, dosis de inicio y mantenimiento de Tramadol de liberación prolongada y de resultados (efectividad determinada por disminución o desaparición del dolor y presencia de reacciones adversas).

Para las variables cuantitativas continuas se utilizó la media y/o mediana como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. Las variables cualitativas ordinales (EVA), se describieron en términos de la mediana y el rango intercuartílico (IQ 5%-95%). Las variables cualitativas nominales fueron descritas en términos de proporciones tales como el porcentaje.

RESULTADOS

Caracterización sociodemográfica de la población:

El promedio de edad fue de 61.55 años con una desviación estándar de 10.8 años. Hubo predominio del género femenino con un 68% de participación. El peso

corporal promedio fue de 70.4 Kg. con una desviación estándar de 11.8 Kg.

Figura 1. Distribución de los grupos etáreos.

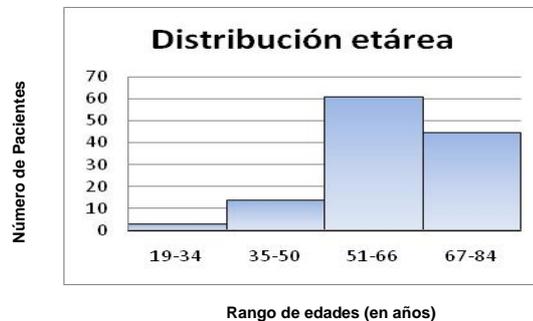
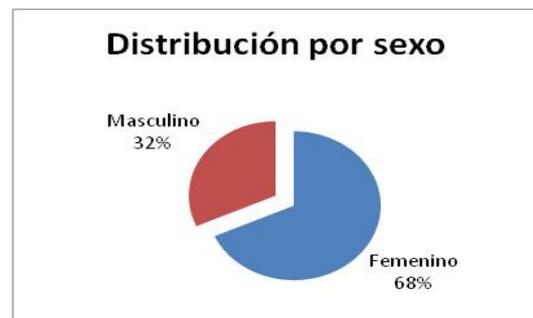


Figura 2. Distribución por sexo.



Distribución por genero de la muestra analizada
Hombres=39 (32%). Mujeres=84(68%)

Caracterización de los aspectos clínicos:

El 88% (109) de los pacientes presentaba un único diagnóstico de OA, el 8% (9) presentaba dos diagnósticos y 4% (5) presentaba tres diagnósticos. Los más comunes fueron OA de región lumbar con un 46% (50), seguido de OA de rodillas con un 34% (37). El porcentaje restante estaba representado por OA lumbar (1 caso), general con 4 casos, cadera con 8 casos y manos con 9 casos. El tiempo de diagnóstico de la OA tuvo un promedio de 3.7 años con una desviación estándar de 2.8 años.

Caracterización de los aspectos farmacológicos:

De los 123 pacientes atendidos, 2 no consumían ningún medicamento. De los restantes pacientes, que habían consumido varios medicamentos analgésicos para el

control del dolor, el 58% (70/121) manifestaron haber consumido por lo menos un AINE, seguido por acetaminofén con un 56% (68/121). El 7% (9/121) de los pacientes estaba consumiendo simultáneamente dos AINEs. Otros medicamentos consumidos en menor proporción son la dipirona, aspirina y corticoides con un caso cada uno, los opioides como la codeína y el Tramadol solos o en combinación con acetaminofén en 13 casos, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (celecoxib y lumiracoxib) se encontraron en 7 pacientes, la glucosamina con 3 casos y un caso con cloroquina. El tiempo promedio de consumo de estos medicamentos fue de 0.8 años con una desviación estándar de 1.23 años.

Las razones para prescribir Tramadol de liberación prolongada estuvieron representadas principalmente por la falta de efectividad del tratamiento actual en un 46% (57/123). El 2.4% (3/123) manifestó que el tratamiento actual le había producido efectos adversos que lo obligaron a cambiar de terapia. El 16% (20/123) combina la falta de efectividad de la terapia actual con la ausencia de un opioide en su tratamiento, se observó que un 23.5% (29) de los pacientes no habían recibido opioides. Las otras combinaciones posibles ocupan un bajo porcentaje.

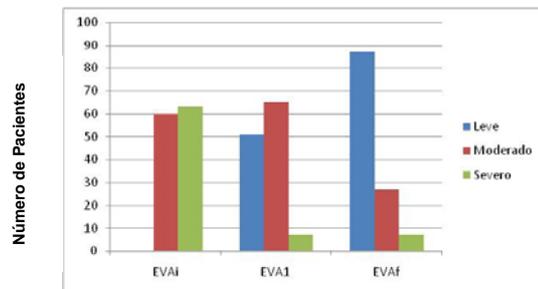
La dosis inicial de Tramadol de liberación prolongada fue de 100 mg para el 51% (63/123) de los pacientes y al resto se le inició con una dosis de 50 mg. La dosis al final del estudio en los 116 pacientes que lo terminaron, fue de 100 mg para un 58.6% (68/116) de los participantes, 50 mg para un 37.9% (44/116) y menos de 50 mg en un 3.4% (4/116).

Evaluación de la efectividad:

La mediana del dolor evaluada por EVA al inicio del estudio fue de 8 (IQ95% 5 – 10), en la primera visita fue de 4 (IQ95% 1 – 8) y en la segunda visita (final) fue de 2 (IQ95% 0 – 8). En la figura 1 se observa la evolución

temporal del EVA al inicio del estudio, durante el primer control (a las 6 semanas) y al final del estudio (a las 12 semanas).

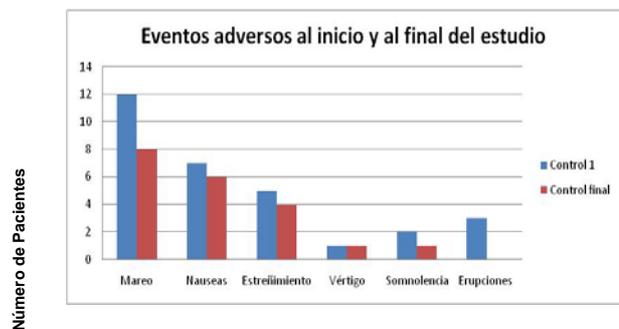
Figura 3. Comportamiento del valor de la EVA de acuerdo a su intensidad.



Intensidad del dolor según EVA registrada en cada visita
 Grado de intensidades y puntuación de EVA: Leve (1-3), Moderada (4-6), Severa (7-10)
 Evaluaciones; i: Inicial, 1: A las 6 semanas, F: A las 12 semanas (final)

La frecuencia de eventos adversos presentados durante el estudio se muestra en la figura 4. Los eventos adversos presentados fueron mareo, náuseas, estreñimiento, vértigo, somnolencia y erupciones cutáneas.

Figura 4. Eventos adversos presentados durante el estudio.



Eventos adversos presentados en los controles realizados
 Control 1: Equivale a las 6 semanas de tratamiento
 Control final: Equivale a las 12 semanas de tratamiento

DISCUSIÓN

Los hallazgos en evaluación del dolor por escala visual análoga al inicio y al final del estudio, confirman la efectividad analgésica del Tramadol de liberación prolongada en el grupo de pacientes estudiado, mostrando la mediana del dolor al inicio en 8 puntos de escala visual análoga y al final de 2 puntos, el dolor en el período basal, se encontraba en promedio con intensidad

severa y luego de 12 semanas de tratamiento se encontraba con una intensidad promedio leve.

El Tramadol de liberación prolongada, se convirtió en una alternativa de tratamiento muy útil tanto en pacientes que habían recibido o no medicamentos analgésicos previamente.

Con relación a los eventos adversos durante el seguimiento, el 64% (79) de los pacientes no experimentó ninguno en la primera visita de control, mientras que el 78% (96) de los pacientes no lo hizo en la visita final, siendo eventos esperados no serios, que se presentaron en menores porcentajes con lo descrito en la literatura y en la información de seguridad del Tramadol de liberación prolongada⁸. Con base en lo anterior el uso crónico de este medicamento tiene ventajas desde los resultados de efectividad y seguridad, debido a su mejor respuesta en el control del dolor y tolerabilidad con el paso del tiempo.

La edad de los pacientes presenta como era de esperarse una distribución hacia la derecha debido a que es una enfermedad de adultos², además ratifica que la osteoartritis tiene una mayor prevalencia en el sexo femenino, quienes presentan más síntomas y articulaciones afectadas⁹.

Este trabajo es un estudio abierto, no aleatorizado con una selección de pacientes por conveniencia, aspectos que desde el ámbito epidemiológico pueden considerarse como limitaciones, sin embargo es rescatable que se realizó como un Estudio de Utilización de Medicamentos en condiciones similares a las de la práctica médica real con pacientes colombianos, lo cual constituye el aporte de este trabajo, lo cuál va en línea con las tendencias actuales de investigación farmacoepidemiológica como la que se está desarrollando en países como los Estados Unidos denominada efectividad comparativa (término del inglés Comparative Effectiveness¹⁰), en la que información científica basada en resultados de estudios con medicamentos o tratamientos en pacientes en condiciones del mundo real y no en condiciones controladas, tienen un

importante peso para seleccionar adecuadas alternativas para pacientes y sistemas de salud, sin desconocer la importancia de los estudios clínicos aleatorizados controlados, los cuáles son fundamentales para la investigación clínica de fármacos antes de su comercialización.

Con base en los métodos y la población estudiada, este estudio sugiere que Tramadol de liberación prolongada es una alternativa con un favorable perfil de seguridad y una demostrada efectividad en el control del dolor crónico por osteoartritis en la población más frecuentemente afectada que se encuentra en tratamiento por especialistas en Fisiatría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aspden RM. Osteoarthritis: a problem of growth not decay?. *Rheumatology* 2008 47(10):1452-1460.
2. Haq I. Osteoarthritis. *Postgraduate Medical Journal* 2003;79:377-383.
3. Moskowitz R. Osteoarthritis: simple analgesics versus nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Rheumatol.* 2001; 28: 932 - 934.
4. Adler L. A Comparison of Once-daily Tramadol with normal release Tramadol in the treatment of pain in Osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 2196-2199.
5. Vorsanger G. Post Hoc Analysis of a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Efficacy and Tolerability Study of Tramadol Extended Release for the treatment of Osteoarthritis Pain in Geriatric Patients. *Clinical Therapeutics.* 2007; 27: 2520-2535.
6. Mongin G. Efficacy and safety Assessment of a Novel Once-Daily Tablet Formulation of Tramadol. *Clin Drug Invest.* 2004; 24(9): 545-558.
7. Burch F. A Comparison of the analgesic Efficacy of Tramadol Versus Placebo in Patients with Pain due to Osteoarthritis. *Journal Of pain and Symptom Management.* 2007; 34(3): 328-38.
8. Abásolo L, Carmona L. Revisión sistemática: ¿son eficaces los opiáceos mayores en el tratamiento del dolor osteomuscular?. *Med Clin (Barc).* 2007; 128(8): 291-301.
9. Das SK. Osteoarthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008; 22 (4): 657-675.
10. Iglehart JK. Prioritizing Comparative-Effectiveness Research - IOM Recommendations. *New England Journal Of Medicine* 2009; 361(4): 325-328.