

# Experiencia en la práctica clínica real de la efectividad y la tolerabilidad de Tapentadol de liberación prolongada para el tratamiento de dolor crónico postraumático producido por accidentes de trabajo.

Real-world clinical practice experience of the effectiveness and tolerability of prolonged-release Tapentadol for the treatment of chronic post-traumatic pain caused by occupational accidents.

Correa, Gerardo <sup>(1)</sup>; Cárcamo, César <sup>(1)</sup>; Muñoz, José <sup>(2)</sup>; Noriega, Viviana <sup>(3)</sup>; Olmedo, Nicole <sup>(3)</sup>

## Resumen

Se llevó a cabo un estudio observacional para analizar si tapentadol de liberación prolongada (LP) puede considerarse un tratamiento de primera línea para pacientes con dolor crónico postraumático (DCPT).

**Métodos:** Se presenta una serie de casos de la práctica clínica real de pacientes con DCPT producido por accidentes de trabajo. Antes de ingresar al estudio, todos los pacientes recibían tramadol, que se interrumpió cuando se inició la administración de tapentadol LP. Las evaluaciones de dolor incluyeron una escala de valoración numérica, el cuestionario DN4 y la escala de Impresión Global de Cambio del Paciente (PGIC, Patients' Global Impression of Change). Se recuperaron y registraron los eventos adversos.

**Resultados:** 94 pacientes participaron en el estudio y 77 (82 %) completaron todas las visitas predefinidas. Cerca de la mitad de los pacientes informaron dolor crónico que tenía una duración de al menos 3 años; se observó un componente neuropático en el 87 % de los pacientes. El puntaje de dolor se redujo en 1,5 puntos luego del primer mes de tratamiento con tapentadol LP y en 2,48 puntos luego de 4 meses ( $p < 0,05$ ). También se asoció la administración de tapentadol LP con una reducción del 28,9 % de la dosis concomitante de pregabalina ( $p < 0,01$ ). De acuerdo con el cuestionario PGIC, el 74 % y el 77,9 % de los pacientes informó mejoría luego de uno y cuatro meses de tratamiento, respectivamente. El perfil de seguridad fue consistente con los datos actuales sobre tapentadol LP.

**Conclusión:** El dolor osteomuscular crónico es una enfermedad prevalente que se caracteriza por tener resultados terapéuticos deficientes y se asocia a una mayor discapacidad y una mala calidad de vida. En este estudio de la práctica clínica real en pacientes que trabajan y que cuentan con un componente de dolor neuropático elevado, se observó que tapentadol LP produce efectos beneficiosos en términos del control del DCPT, y se obtuvieron índices altos de eficacia y seguridad.

**Palabras clave:** tapentadol, dolor crónico, dolor producido por accidentes de trabajo, dolor crónico postraumático, evidencia de la práctica clínica real.

## Abstract

An observational study was carried out to analyze whether prolonged-release (PR) tapentadol may be considered a first-line treatment for patients with chronic post-traumatic pain (PTD).

**Methods:** A case series of cases of patients with PTFE caused by work accidents in a real clinical practice setting is described. Before entering the study, all patients were receiving tramadol, which was discontinued when PR tapentadol was started. Pain assessments included a numerical rating scale, the DN4 questionnaire, and the Patients' Global Impression of Change (PGIC) scale. Adverse events were retrieved and described.

**Results:** 94 patients participated in the study and 77 (82%) completed all the predefined visits. About half of the patients reported chronic pain that lasted for at least 3 years. A neuropathic component was reported in 87% of patients. The pain score was reduced by 1.5 points after the first month of treatment with PR tapentadol and by 2.48 points after 4 months ( $p < 0.05$ ). Administration of PR tapentadol was also associated with a concomitant reduction of pregabalin dose of 28.9% ( $p < 0.01$ ). According to the PGIC questionnaire, 74% and 77.9% of patients reported improvement after one and four months of treatment, respectively. The safety profile was consistent with current data on PR tapentadol.

**Conclusion:** Chronic musculoskeletal pain is a prevalent disease characterized by poor therapeutic results and associated with increased disability and poor quality of life. In our study in a real clinical practice setting with patients with a high neuropathic pain component, PR tapentadol produced beneficial effects in terms of DCPT control, and high efficacy and safety rates were obtained.

**Keywords:** tapentadol, chronic pain, pain caused by work accidents, chronic post-traumatic pain, evidence from real clinical practice.

(1) Unidad de Dolor. Hospital Clínico Mutual de Seguridad. Santiago. Chile.

(2) Unidad de Farmacia. Hospital Clínico Mutual de Seguridad. Santiago. Chile.

(3) Universidad Andrés Bello. Santiago. Chile.

## Introducción

El dolor musculoesquelético crónico es una enfermedad muy frecuente, con una prevalencia estimada del 20 al 27 %. (1) (2) Los principales predictores incluyen la obesidad, el estilo de vida sedentario y el cansancio, entre otros. (2)

El dolor musculoesquelético crónico es, por lo general, refractario a los tratamientos convencionales y puede resultar en discapacidad, ausentismo laboral, menor efectividad en el trabajo, baja calidad de vida y aumento de los costos de atención médica debido al gasto de los recursos sanitarios asociados. (3) (4)

El tapentadol es un analgésico de acción central que tiene un mecanismo de acción dual, que comprende un efecto antagonista del receptor opioide  $\mu$  y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. (5) Este mecanismo dual da lugar a una disminución de la incidencia de los eventos adversos habituales causados por opioides (baja tolerabilidad gastrointestinal, somnolencia, depresión respiratoria, xerostomía) (6), de esta manera resulta en una mejoría de la tolerabilidad y, finalmente, una mayor adherencia al tratamiento. (7) El tapentadol de liberación prolongada (LP) genera un efecto analgésico con una duración de hasta 12 horas en pacientes con dolor moderado a severo. En diversos estudios clínicos, el tapentadol LP demostró ser un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con osteoartritis, lumbalgia y neuropatía diabética dolorosa. (8) Debido a su seguridad y eficacia clínica, realizamos un estudio observacional para analizar si el tapentadol LP puede ser considerado un tratamiento de primera línea para los pacientes con DCPT.

## Materiales y Método

Se presenta un estudio de la práctica clínica real, observacional, sobre una serie de casos de pacientes con DCPT. En todos ellos, el DCPT había sido causado por accidentes de trabajo. Los pacientes fueron asistidos en la Unidad de Dolor del Hospital Mutual de Seguridad C. Ch. C. (Santiago, Chile) en 2014. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética local. En la tabla 1, se muestran los criterios de inclusión y exclusión.

Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
≥18 años de edad
Tratamiento previo con tramadol
Dolor refractario moderado a severo
Consentimiento para participar en este estudio observacional
Criterios de exclusión
Dolor oncológico asociado

Antes de ingresar al estudio, todos los pacientes recibían tramadol (media de la dosis:  $72,9 \pm 32,8$  mg/día), que se interrumpió cuando se inició la administración de tapentadol.

Las evaluaciones del dolor incluyeron una escala de valoración numérica para definir la intensidad, el cuestionario Douleur Neuropathique 4 (DN4) para evaluar el componente de dolor neuropático, y la escala Patients' Global Impression of Change (PGIC) para analizar el nivel de satisfacción de los pacientes. Los eventos adversos se recuperaron y registraron en formularios. Los cuestionarios se respondieron durante la primera visita y se repitieron luego de uno y cuatro meses de tratamiento con tapentadol mediante un evaluador independiente.

Los datos cuantitativos se caracterizaron mediante el cálculo de la media, la desviación estándar y los valores máximos y mínimos. Los datos cualitativos se caracterizaron con la distribución de la frecuencia. A los fines de optimizar la capacidad estadística, algunas variables inicialmente cualitativas se dicotomizaron para transformarlas en variables categóricas. Se definió el nivel de significación estadística como  $p < 0,05$ .

## Resultados

### Datos iniciales

Noventa y cuatro pacientes participaron en este estudio observacional y 77 (85 %) completaron todas las visitas predefinidas. Las razones de abandono incluyeron eventos adversos ( $n=5$ ; 5,3 %), falta de eficacia ( $n=5$ ; 5,3 %) y pérdida de seguimiento ( $n=7$ ; 7,4 %). En la tabla 2, se muestran los principales datos demográficos y epidemiológicos iniciales. Cerca de la mitad de los pacientes informó dolor crónico que tenía una duración de más de tres años (tabla 3) y se observó un componente neuropático en el 87 % de los pacientes por medio del cuestionario DN4 (no se muestran los datos). Las zonas de dolor más frecuentes incluyeron los miembros inferiores, la columna vertebral y los miembros superiores (figura 1). En la figura 2, se detalla la etiología del DCPT.

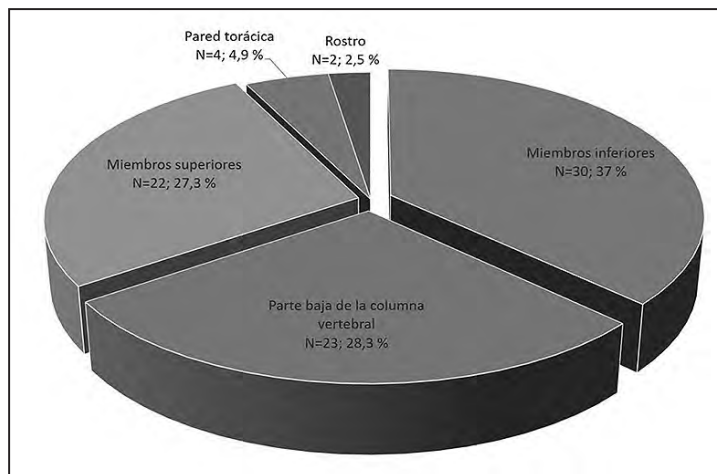


Figura 1: Zona del dolor crónico postraumático

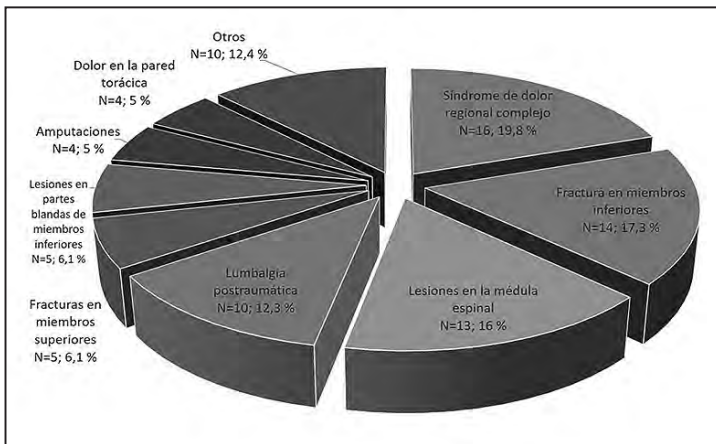


Figura 2: Etiología del dolor crónico postraumático (n=81)

Tabla 2: Principales datos demográficos y clínicos iniciales (n=77)

Distribución por género	
Hombres	55 (71,4 %)
Mujeres	22 (28,6 %)
Edad, años (media ± DE; rango)	
Población total	
Hombres	46,9 ± 10,4 (26-70)
Mujeres	46,5 ± 10,7 (26-70)
<b>Puntaje de dolor en la escala de valoración numérica (media ± DE; rango)</b>	<b>47,8 ± 10,8 (27-66)</b>
<b>Dosis de tramadol (mediana ± DE; rango)</b>	<b>75 ± 32,8 mg/día (33-200)</b>

DE: desviación estándar

Tabla 3: Duración del dolor informada por pacientes en la visita inicial

Duración	n (%)
3-6 meses	3 (4)
6-12 meses	20 (26)
1-3 años	20 (26)
Más de 3 años	34 (44)
Total	77 (100)

**Eficacia**

Las dosis de tapentadol LP durante el primer y el cuarto mes de tratamiento fueron de  $110,4 \pm 48,9$  mg/día (rango: 50-200) y  $113,4 \pm 50,4$  mg/día (rango: 50-300), respectivamente.

La intensidad del dolor se evaluó con la escala de valoración numérica; el nivel de dolor al inicio fue de  $7,8 \pm 1,2$  puntos (rango: 4-10). El puntaje se redujo en 1,5 puntos luego del primer mes de tratamiento con tapentadol LP y en 2,48 puntos luego de 4 meses ( $p < 0,05$  para todas las comparaciones, prueba t de Student, figura 3).

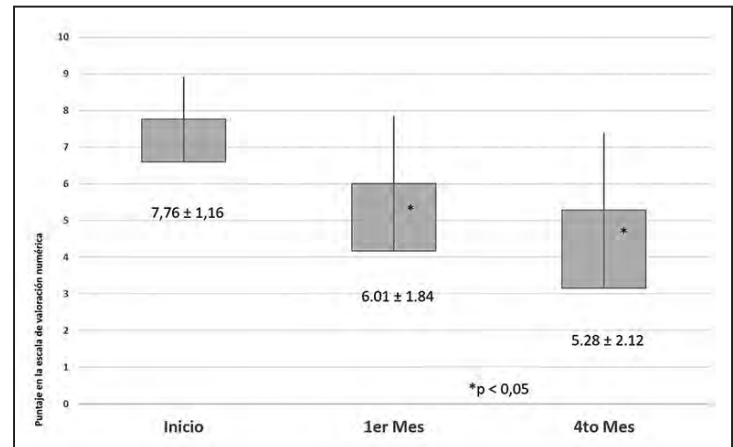


Figura 3: Intensidad del dolor (escala de valoración numérica) antes y después del tratamiento con tapentadol LP

La mayoría de los pacientes recibieron medicamentos adyuvantes al comienzo del estudio. Las proporciones correspondientes de aquellos que recibieron pregabalina, duloxetina y venlafaxina fueron del 64,9 %, el 23,4 % y el 13 %. Es importante destacar que el tratamiento con tapentadol LP se asoció a una reducción del 28,9 % en la dosis de pregabalina (dosis inicial:  $98,8 \pm 67,9$  mg/día versus  $70,2 \pm 44,4$  mg/día al cuarto mes de tratamiento con tapentadol LP; diferencia:  $-28,57$  mg/día; intervalo de confianza del 95 %:  $-48,92$  a  $-8,22$ ;  $p < 0,01$ ). Entre los pacientes que recibían antidepresivos de acción dual (duloxetina o venlafaxina), no se observaron diferencias significativas antes y después de los 4 meses de tratamiento con tapentadol LP en términos de dosis y de proporción de usuarios.

El cuestionario PGIC se utilizó para cuantificar el nivel de satisfacción de los pacientes con el tratamiento con tapentadol LP; de acuerdo a nuestros resultados, el 74 % y el 79 % de los participantes informaron una mejoría luego de uno y cuatro meses de tratamiento, respectivamente (figura 4).

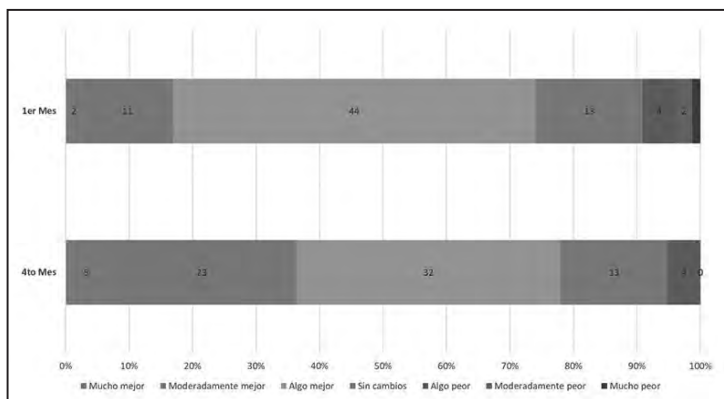


Figura 4: Satisfacción del paciente (cuestionario PGIC) antes y después del tratamiento con tapentadol LP

### Seguridad

Los eventos adversos de mayor prevalencia fueron somnolencia y cefalea (tabla 4). El perfil de seguridad fue consistente con los datos actuales sobre tapentadol LP, y no se informaron reacciones adversas inesperadas.

Se consideró que la mayoría de los eventos adversos fueron leves y transitorios, y que no interferían con las actividades diarias. Cabe mencionar que la incidencia de los eventos adversos se redujo en un 50,6 % luego de 4 meses de tratamiento con tapentadol LP.

Tabla 4: Eventos adversos informados durante el tratamiento con tapentadol LP (n=77)

Evento adverso	Primer mes Cantidad de pacientes (% de todos los eventos adversos*)	Primer mes Cantidad de pacientes (% de todos los eventos adversos*)
Somnolencia	35 (23 %)	28 (36 %)
Cefalea	31 (20 %)	15 (19 %)
Náuseas	26 (17 %)	11 (14 %)
Vértigo	23 (15 %)	12 (16 %)
Estreñimiento	14 (9 %)	8 (10 %)
Vómitos	10 (7 %)	2 (3 %)
Otros	13 (8 %)	1 (1 %)

(\*) 152 eventos adversos informados en el primer mes

(\*\*) 77 eventos adversos informados en el cuarto mes

### Discusión

El dolor musculoesquelético crónico es una enfermedad prevalente que se caracteriza por tener resultados terapéuticos deficientes y se asocia a una mayor discapacidad y una mala calidad de vida. En particular, no se ha definido claramente al DCPT en la literatura. (9) A los fines prácticos, se lo puede considerar como dolor que se desarrolla luego de una lesión osteomuscular traumática (o luego de un procedimiento quirúrgico tras dicha lesión) y que se encuentra presente durante al menos dos meses, habiendo descartado otras causas de dolor. (9) A pesar de la mejoría en las tasas de sobrevivencia luego de lesiones traumáticas, una importante proporción de pacientes experimenta una baja calidad de vida, DCPT persistente y mayor riesgo de trastornos psiquiátricos. (9) Se considera que la interferencia causada por el dolor persistente es uno de los mayores indicadores del fracaso de la reinserción laboral tras una lesión traumática. (10) Como consecuencia, lograr un elevado nivel de control del dolor debe ser un objetivo de los tratamientos de primera línea en el enfoque de estos pacientes.

El tapentadol LP ha sido aprobado para el manejo del dolor crónico moderado a severo en pacientes adultos cuando se requiere un analgésico opioide con efecto durante todo el día por un período prolongado. (11) En este estudio observacional de la práctica clínica real, el tapentadol LP resultó ser una estrategia efectiva para controlar el DCPT moderado a severo en este grupo de pacientes que no logró analgesia con tramadol. Tanto la intensidad del dolor como la satisfacción de los participantes mejoraron con el tratamiento con tapentadol LP. Estos resultados fueron consistentes con investigaciones previas en las que se evaluó este tratamiento con opioides en pacientes con dolor crónico musculoesquelético en la columna lumbar, las rodillas y caderas, y también con neuropatía diabética dolorosa. (5) (7) (8) (12) (13) (14) (15) (16)

En este estudio, el tapentadol LP se asoció con un buen perfil de seguridad. Los eventos adversos fueron leves y transitorios, así como consistentes con investigaciones previas. (5) (7) (8) (12) (16) Cabe mencionar que el perfil de tolerabilidad de tapentadol LP fue superior en comparación con tratamientos con opioides previamente informados. (12) No se describió tolerancia a este analgésico durante el período de seguimiento; se mantuvo la dosis administrada de tapentadol LP durante el mantenimiento o incluso se incrementaron los efectos analgésicos, de acuerdo a lo detallado previamente. (11)

En el estudio, las tasas de discontinuación fueron menores (5,3 %) que aquellas informadas en la literatura actualmente disponible. (5) (17) (18) Como se sugirió anteriormente, (8) debe hacerse énfasis en la titulación de la dosis del tratamiento con tapentadol LP; asimismo, el tratamiento antiemético adyuvante con domperidona puede aumentar la tolerabilidad gastrointestinal. Limitar el uso de medicamentos concomitantes con efectos en el sistema nervioso central (p. ej., antidepresivos, ansiolíticos y relajantes musculares) también puede mejorar la tolerabilidad. Es preciso añadir que se relacionó al tapentadol LP con una disminución de la dosis de pregabalina en adyuvancia en nuestro grupo de estudio. Esto puede generar una mayor productividad laboral, según se informó anteriormente. (19)

Mientras que los estudios aleatorizados y controlados continúan siendo el estándar de referencia para probar las hipótesis sobre el tratamiento, se requieren otras formas de evidencia. Es necesario realizar estudios de evidencia de la práctica clínica real, como nuestro estudio prospectivo de cohortes, para evaluar en forma adecuada la relación beneficio/riesgo de los tratamientos cuando se los utiliza en la práctica clínica habitual. (20) Además, los estudios clínicos no siempre reflejan en forma precisa la eficacia y la seguridad de un medicamento en la práctica. (21)

En resumen, en este estudio de la práctica clínica real en pacientes que trabajan y cuentan con un componente de dolor neuropático elevado, se observó que tapentadol LP produce efectos beneficiosos en términos del control del dolor crónico postraumático, y se obtuvieron índices altos de eficacia y seguridad.

### Conflicto de Interés:

Autor (es) declaran conflicto de interés en el presente trabajo:

- El Dr. Gerardo Correa forma parte del Consejo Directivo de Dolor Neuropático de Grünenthal.

Recibido el 05 de mayo de 2020, aceptado sin corrección para publicación el 21 de junio de 2020.

Correspondencia a:  
Dr. Gerardo Correa  
Unidad de Dolor. Hospital Clínico Mutual de Seguridad.  
Santiago. Chile.  
E-mail: doctorgerardocorrea@hotmail.com

### Referencias Bibliográficas

- (1) Häuser W, Wolfe F, Henningsen P, *et al.* Untying chronic pain: prevalence and societal burden of chronic pain stages in the general population - a cross-sectional survey. *BMC Public Health.* 2014; 14:352.
- (2) Roizenblatt S, Souza AL, Palombini L, *et al.* Musculoskeletal Pain as a Marker of Health Quality. Findings from the Epidemiological Sleep Study among the Adult Population of São Paulo City. *PLoS One.* 2015; 10(11):e0142726.
- (3) Gore M, Sadosky A, Stacey BR, *et al.* The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012; 37(11):E668-77
- (4) Van Leeuwen MT, Blyth FM, March LM, *et al.* Chronic pain and reduced work effectiveness: the hidden cost to Australian employers. *Eur J Pain.* 2006; 10(2):161-6.
- (5) Etropolski M, Kuperwasser B, Flügel M, *et al.* Safety and tolerability of tapentadol extended release in moderate to severe chronic osteoarthritis or low back pain management: pooled analysis of randomized controlled trials. *Adv Ther.* 2014; 31(6):604-20.
- (6) Moore RA, McQuay HJ. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther.* 2005;7(5):R1046-51.
- (7) Torres Morera L.M. Tapentadol Retard en el dolor crónico intenso. *Revista Sociedad Española de Dolor.* 2011; 18 (5):283-290.
- (8) Vadivelu N, Timchenko A, Huang Y, *et al.* Tapentadol extended-release for treatment of chronic pain: a review. *J Pain Res.* 2011; 4:211-8
- (9) Rosenbloom BN, Khan S, McCartney C, *et al.* Systematic review of persistent pain and psychological outcomes following traumatic musculoskeletal injury. *J Pain Res.* 2013; 6:39-51.
- (10) Ponsford J, Hill B, Karamitsios M, *et al.* Factors influencing outcome after orthopedic trauma. *J Trauma.* 2008; 64(4):1001-9.
- (11) Hoy SM. Tapentadol extended release: in adults with chronic pain. *Drugs.* 2012; 72(3):375-93
- (12) Santos J, Alarcão J, Fareleira F, Vaz-Carneiro A, Costa J. Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009923
- (13) Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician.* 2013; 16(1):27-40
- (14) Taylor R, Pergolizzi JV, Raffa RB. Tapentadol extended release for chronic pain patients. *Adv Ther.* 2013; 30(1):14-27
- (15) Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, *et al.* Safety and efficacy of Tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (1):151-62
- (16) Buynak R, Shapiro DY, Okamoto 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; 11(11):1787-804
- (17) Wild JE, Grond S, Kuperwasser 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
- (18) Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, *et al.* Efficacy and safety of Tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27 (6):381-399
- (19) Lerner D, Chang H, Rogers WH, *et al.* Imputing at-work productivity loss using results of a randomized controlled trial comparing tapentadol extended release and oxycodone controlled release for osteoarthritis pain. *J Occup Environ Med.* 2012;54(8):933-8
- (20) De Lusignan S, Crawford L, Munro N. Creating and using real-world evidence to answer questions about clinical effectiveness. *J Innov Health Inform.* 2015;22(3):368-73.
- (21) Markley HG, Duntzman ED, Kareht S, *et al.* Real-world experience with once-daily gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain.* 2015;31(1):58-65.