



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

## Efecto del tapentadol en la productividad laboral. Resultados de un análisis combinando “la evidencia de múltiples fuentes”

**Artículo original:** Cepeda MS, Sutton A, Weinstein R, Kim M. Effect of tapentadol extended release on productivity: results from an analysis combining evidence from multiple sources. Clin J Pain. 2012 Jan; 28(1):8-13. ([Pubmed](#))

Calvo Falcón R.

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.

### Resumen

El tapentadol es un nuevo fármaco analgésico con un nuevo mecanismo de acción dual: agonista de los receptores opiodes  $\mu$  (MOR) e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI), que actúa a nivel central.

Los 3 ensayos clínicos randomizados controlados (RCTs) pivotaes del tapentadol de liberación retardada (ER), en los que se comparan con la oxicodona de liberación retardada (CR) para el tratamiento del dolor mederado-severo, están siendo sometidos a estudio por la FDA, para su aprobación en este país. Estos 3 RCTs han encontrado una eficacia analgésica similar con ambos fármacos con una menor incidencia de estreñimiento a favor del tapentadol. El impacto del estreñimiento en la calidad de vida o en la productividad laboral no ha sido valorado en los mismos.

Están surgiendo, nuevos métodos estadísticos, para valorar el grado de incertidumbre y poder, por ejemplo, usar datos de diferentes fuentes para aumentar el grado de evidencia o “certeza” necesario para aplicar nuevas tecnologías, pruebas diagnósticas o tratamientos. Estos se están usando, principalmente para llevar a cabo estudios de costo-efectividad, y poder tomar decisiones sobre intervenciones sanitarias más informadas. Esta “nueva estadística” de buscar la mejor evidencia, están basada en la estadística Bayesiana, diferente a la estadística clásica o frecuentista con la que nos hemos familiarizado, sobre todo con la medicina basada en la evidencia (MBE).

### Introducción

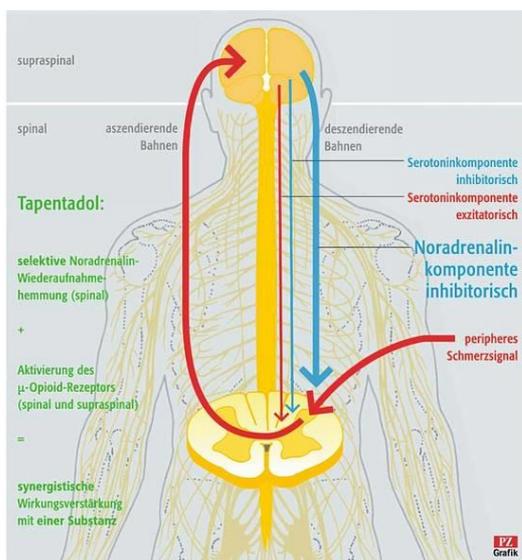
El tapentadol es un [nuevo fármaco analgésico](#) con un nuevo mecanismo de acción dual: agonista de los receptores opiodes  $\mu$  (MOR) e inhibición de la recaptación de noradrenalina (NRI), que actúa a nivel central.

Los 3 ensayos clínicos randomizados controlados (RCTs) pivotaes del tapentadol de liberación retardada (ER), en los que se comparan con la oxicodona de liberación retardada (CR) para el tratamiento del dolor mederado-severo, están siendo sometidos a estudio

por la FDA, para su aprobación en este país. Estos 3 RCTs han encontrado una eficacia analgésica similar con ambos fármacos con una menor incidencia de estreñimiento a favor del tapentadol. El impacto del estreñimiento en la calidad de vida o en la productividad laboral no ha sido valorado en los mismos.

Están surgiendo, nuevos métodos estadísticos, para valorar el grado de incertidumbre y poder, por ejemplo, usar datos de diferentes fuentes para aumentar el grado de evidencia o “certeza” necesario para aplicar nuevas tecnologías, pruebas diagnósticas o tratamientos (1). Estos se están usando,

principalmente para llevar a cabo estudios de costo-efectividad, y poder tomar decisiones sobre intervenciones sanitarias más informadas (2). Esta “nueva estadística” de buscar la mejor evidencia, están basada en la estadística Bayesiana, diferente a la estadística clásica o frecuentista con la que nos hemos familiarizado, sobre todo con la medicina basada en la evidencia (MBE)(3).



## Resumen

**Objetivos:** Comparar los efectos del tapentadol frente a la oxicodona en la productividad laboral combinando evidencia de diferentes fuentes de información.

**Material y Métodos:** Se usó el método estadístico de síntesis multiparamétrica de evidencia o análisis combinado de múltiples fuentes. Se utilizaron 3 fuentes de evidencia clínica:

1º.- 3 ensayos clínicos (doble ciego, randomizados y controlados con placebo) RCTs, en dolor osteoarticular y dolor de espalda. 1.981 pacientes fueron tratados con tapentadol vs. oxicodona.

SOC or preferred term for TEAE	Placebo (n=993)	Tapentadol prolonged release (n=980)	Oxycodone controlled release (n=1001)
Gastrointestinal disorders	264 (26.6)	420 (42.9)	657 (65.6)
Nausea	73 (7.4)	203 (20.7)	362 (36.2)
Constipation	69 (6.9)	166 (16.9)	330 (33.0)
Vomiting	29 (2.9)	80 (8.2)	210 (21.0)
Dry mouth	22 (2.2)	67 (6.8)	40 (4.0)
Diarrhea	58 (5.8)	51 (5.2)	51 (5.1)

La incidencia global de estreñimiento en los pacientes tratados con oxicodona fue del 33 % con estos tres RCTs.

2ª.- 2 revisiones sistemáticas de la incidencia general de estreñimiento en pacientes tratados con opioides, que lo estiman en un 40 % (4,5).

3º.- La incidencia de disminución de la productividad (tiempo de baja y disminución del rendimiento laboral), se extrajo de una encuesta general internacional de salud (National Health and Wellness Survey), realizada por internet, en el 2004. De esta encuesta, se estudió los pacientes que habían tomado opioides durante al menos 6 meses para tratar el dolor (n=2.430), de los que 359 (15%) referían padecer estreñimiento inducido por opioides (6).

**TABLE 2.** Effect of Opioid-induced Constipation on Productivity Using the Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire<sup>20</sup>

	Constipation	No constipation
Mean percentage of time missed from work $\pm$ SD	22.6 $\pm$ 35.6	16.1 $\pm$ 31.6
Mean percentage of impairment while working $\pm$ SD	44.9 $\pm$ 25.8	33.1 $\pm$ 27.1
Mean percentage of overall work productivity loss $\pm$ SD	47.7 $\pm$ 27.0	35.8 $\pm$ 29.3

**Resultados:** La odds ratio de desarrollar estreñimiento inducida por opioides es un 60% menor con el tapentadol que con la oxicodona (OR:0,4, CI 95% [0,32-0,5]).

La productividad laboral media con tapentadol fue un 1,92% (CI 95%) mayor que con oxicodona. Resultados similares se obtuvieron haciendo el estudio con los pacientes de los 3 RCTs que definieron su estreñimiento de moderado-severo.

El casi 2% aumento de productividad correspondería a 0,8 horas (48 minutos) más a la semana, considerando una jornada laboral de 40 horas semanales.

Esto correspondería a 1 semana más de productividad al año.

**Conclusiones:** El uso del tapentadol comparado con la oxicodona está asociado a un aumento de la productividad laboral. La utilización de los modernos modelos estadísticos basados en la estadística bayesiana, es una gran arma, para poder relacionar información científica de múltiples fuentes, y así tomar mejores decisiones clínicas.

## **Comentario**

### Material y métodos

Fuentes de Información utilizadas:

1ª.- Tan sólo 3 RCTs en dolor crónico benigno, en 2 patologías de dolor, sólo 1 de dolor de espalda, que es la causa más común de consulta en las Unidades de Dolor.

Llama la atención la baja incidencia de estreñimiento de pacientes tratados con placebo, que fue del 6,9%. La mayor encuesta sobre estreñimiento realizada, con 13.879 participantes de 4 continentes, muestra que el 12,3% de la población general con o sin dolor, refiere sufrir de estreñimiento (7).

2ª.-Las 2 revisiones que toman para estimar la prevalencia del estreñimiento por opioides les da una incidencia del 40%. Sin embargo, una revisión sistemática de 34 RCTs de opioides orales en dolor crónico no oncológico, reporta tan sólo un 12% de incidencia de estreñimiento (8).

3ª.- Encuesta de disminución de productividad laboral por estreñimiento por opioides: Aunque afirman que las características demográficas de los pacientes de la encuesta fueron similares a las de los 3 RCTs, llama la atención la diferencia de incidencia de

estreñimiento del estudio de la encuesta telefónica en pacientes tratados con opioides es del 15%, cuando la comparamos con otras revisiones más específicas.

La diferencia entre este 15% de pacientes que referían padecer estreñimiento inducido por opioides comparada con las de las revisiones utilizadas de un 40% , los porcentajes de tiempo sin trabajar y disminución de su rendimiento en los pacientes que tenían estreñimiento ( $22,6 \pm 35,6$  y  $44,9 \pm 25,8$ ), altas desviaciones estándar y la escasa diferencia entre la disminución de productividad media entre los pacientes que padecían estreñimiento de los que no ( $47,7 \pm 27,0$  y  $35,8 \pm 29,3$ ), nos deberían hacer reflexionar en que:

- El tamaño muestral no es suficientemente grande (2.430 pacientes), para alcanzar los porcentajes de otras revisiones específicas, y con desviaciones estándar más pequeñas.

- La disminución de productividad laboral en esta encuesta, se puede deber no sólo al estreñimiento inducido por opioides, sino a otras razones, como podían ser el dolor no controlado, otras enfermedades concomitantes, medicaciones, etc. Por lo que probablemente está sobreestimada.

### Resultados

Para el cálculo de la Odds-ratio del metanálisis de los RCTs, o riesgo de padecer estreñimiento por opioides, se utilizó un modelo de efectos fijos asumiendo que la heterogeneidad de los 3 ensayos clínicos era  $I^2=0$ , lo que supone ausencia de la misma.

El modelo de efectos fijos asume que existe un único efecto en la población y no tiene en cuenta la variabilidad de los resultados entre los distintos estudios.

Así, el tamaño del estudio y su propia varianza (variabilidad intra-estudio) son los únicos determinantes de su peso en el metaanálisis (9). Sin embargo, vemos que las incidencias publicadas de este efecto secundario son muy diversas, debido probablemente a su origen multifactorial.

### Conclusiones

Las implicaciones clínicas del estudio son discutibles. Para muchos de nosotros, clínicamente, no está entre los parámetros más importantes, la productividad laboral en el tratamiento del dolor crónico severo. Generalmente antepone la eficacia, seguridad, efectos secundarios, calidad de vida, etc.

Al médico actual, tanto al consumidor de información relacionada con el ejercicio diario de su profesión, como al investigador que genera dicha información no le queda otro camino que el de familiarizarse con las estrategias estadísticas empleadas como mecanismos para la obtención y actualización del conocimiento, las que a manera didáctica, pudiéramos agrupar en Estadística Clásica o Frecuentista y la Estadística Bayesiana.

Ambas muestran diferencias sustantivas, que se resumen a continuación:

#### Estadística Clásica o Frecuentista

Formulación de la hipótesis de nula ( $H_0$ ) y diseño de un experimento formal, elección de la prueba estadística, especificación del nivel de significación o grado de mejoría y valoración de la distribución muestral de la prueba estadística según ( $H_0$ ).

Sobre las bases anteriores, definir la región de rechazo ( $p < 0,05$ ). Tras el cálculo del valor de la prueba

estadística, si el valor queda ubicado en la zona de rechazo, se rechaza la  $H_0$ .

#### Estadística Bayesiana

En base a conocimientos previos se elabora una probabilidad a priori, se obtiene la evidencia actual de los sucesos bajo estudio, se calcula el índice de verosimilitud o Likelihood ratio y se calcula el índice de probabilidad y el valor predictivo (probabilidad a posteriori). Con esto, se presentan conclusiones y se toman decisiones.

En la investigación médica, la metodología bayesiana ha ganado mucho auge aplicándose para el diagnóstico médico (estableciendo la enfermedad a partir de una serie de síntomas), valor predictivo (positivo o negativo) de pruebas diagnósticas, cálculo de la razón (*odds*) causa- efecto entre factores de riesgo y enfermedades o daños a la salud, etc (10-12).

#### **Ventajas de la metodología Bayesiana:**

- - Se inicia con un grado de convicción acerca de algo, derivado de la experiencia, experimentos, datos previos y hasta de opiniones.
  - Permite el cálculo natural y directo de las probabilidades de eventos relacionados con observaciones futuras.
  - Enriquece el conocimiento en función de predicciones.
  - Es consecuencia directa del razonamiento intuitivo.
  - El análisis no depende de la estructura del diseño,

ni de lo que se haya planificado de antemano, ni de guarismos sacralizados ( $p < 0,05$ ).

- Trata de incorporar conocimientos previos sobre los resultados que se desean estudiar.
- Incluye automáticamente y de manera explícita la incertidumbre que se tiene sobre el problema.
- Mantiene la epidemiología como eje de la investigación médica.

### Desventajas:

- - Considera la ciencia como un proceso continuo, lo cual no es cierto.
  - Dificulta la incorporación de cambios en los paradigmas.
  - Es proclive a enredarse con los precedentes.
  - Es *vulnerable a intereses*.
  - Para su análisis requiere de un conocimiento previo.
  - Incorpora un elemento de *subjetividad*.
  - *Tiende a simplificar el conocimiento*

Cabe esperar una presencia cada vez mayor de esta estrategia estadística tanto en el campo de la investigación clínica como en la epidemiológica, aunque debemos tener claro que el bayesianismo, al igual que el frecuentismo o estadística clásica no han resuelto absolutamente nada. Ninguno puede resolver problemas, los resolvemos somos los que nos los planteamos y ambas estrategias

metodológicas solo deben ser empleadas en la búsqueda de las soluciones, como herramientas accesorias.

Si queremos aportar algo a la ciencia, debemos traducir nuestras hipótesis y los números derivados del intento de comprobarlas en conclusiones sólidas y robustas, más allá de los números y de las percepciones.

### Bibliografía

- 1.- Spiegelhalter DJ, Best NG. Bayesian approaches to multiple sources of evidence and uncertainty in complex cost-effectiveness modelling. *Stat Med*. 2003 Dec 15;22(23):3687-709. ([PubMed](#))
- 2.- Briggs AH. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. En: Drummond M, McGuire A. *Economic evaluations in health care. Merging theory with practice*. New York Oxford University Press, 2001; p. 172-213.
- 3.- Silva LC, Muñoz A. Debate sobre métodos frecuentistas Vs. Bayesianos. *Gaceta Sanitaria* 2000; 14: 482-494. ([pdf](#))
- 4.- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg*. 2001;182:S11-S18. ([PubMed](#))
- 5.- Ahmedzai SH, Boland J. Constipation in people prescribed opioids. *Clin Evid* (Online). 2007;pii:2407. ([PubMed](#)) ([pdf1](#)) ([pdf2](#))
- 6.- Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag*. 2009;5:137-144. ([PubMed](#))
- 7.- Wald, A., et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2008; 28: 917-930. ([PubMed](#))
- 8.- Moore RA. Prevalence of opioid adverse events in chronic non-malignant pain: systematic review of randomised trials of oral opioids. *Arthritis Res Ther*. 2005; 7:R1046-51. ([PubMed](#)) ([pdf1](#)) ([pdf2](#))

9.- Higgins, J. P. T. and Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statist. Med.*, 21: 1539–1558. doi: 10.1002/sim.1186. ([PubMed](#))

10.- O'Hagan A, Stevens JW, Montmartin J. Bayesian cost-effectiveness analysis from clinical trial data. *Stat Med* 2001; 20:733-753. ([PubMed](#))

11.- Sutton A, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-analysis in Medical Research*. Chichester: Wiley, 2000. ([html](#))

12.- Claxton K. Bayesian approaches to the value of information: implications for the regulation of new pharmaceutical. *Health Economics* 1999; 8:269-274. ([PubMed](#))

---

**Correspondencia al autor**

*Rafael Calvo Falcón*

[drcalvo@gmail.com](mailto:drcalvo@gmail.com)

*Médico Adjunto Servicio Anestesiología,  
reanimación y tratamiento del dolor.*

*Unidad del Dolor.*

*Hospital Universitario Nuestra Señora de  
Candelaria. Santa Cruz de Tenerife.*

---

[Publicado en AnestesiaR el 12 de  
septiembre de 2012](#)

