



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Tramadol para el dolor neuropático

Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF

Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006, Número 2

Producido por



Si desea suscribirse a "La Biblioteca Cochrane Plus", contacte con:

Update Software Ltd, Summertown Pavilion, Middle Way, Oxford OX2 7LG, UK

Tel: +44 (0)1865 513902 Fax: +44 (0)1865 516918

E-mail: info@update.co.uk

Sitio web: <http://www.update-software.com>



Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd.

Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

ÍNDICE DE MATERIAS

RESUMEN.....	1
RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS.....	2
ANTECEDENTES.....	2
OBJETIVOS.....	3
CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN.....	3
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	3
MÉTODOS DE LA REVISIÓN.....	3
DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS.....	4
CALIDAD METODOLÓGICA.....	4
RESULTADOS.....	5
DISCUSIÓN.....	6
CONCLUSIONES DE LOS AUTORES.....	7
POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS.....	7
FUENTES DE FINANCIACIÓN.....	7
REFERENCIAS.....	7
TABLAS.....	10
Characteristics of included studies.....	10
Characteristics of excluded studies.....	11
Table 01 Assessment of methodological quality in included studies.....	11
CARÁTULA.....	12
RESUMEN DEL METANÁLISIS.....	13
GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS.....	13
01 Tramadol versus placebo.....	13
01 Logro del 50% de alivio del dolor.....	13
02 Efectos secundarios que dan lugar a la retirada del ensayo.....	13

Tramadol para el dolor neuropático

Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF

Esta revisión debería citarse como:

Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF. Tramadol para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2006 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Fecha de la modificación significativa más reciente: 30 de enero de 2004

RESUMEN

Antecedentes

El síndrome de dolor neuropático consiste en un grupo de síntomas, incluidos el dolor quemante y el dolor punzante, la sensibilidad anormal a estímulos que normalmente no causan dolor o un aumento de la sensibilidad a los estímulos dolorosos. Muchos trastornos pueden causar dolor neuropático y el daño neurológico es el único factor en común.

Objetivos

El objetivo fue revisar de forma sistemática las pruebas de ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia del tramadol para el tratamiento del dolor neuropático.

Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas de ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedades Neuromusculares (Cochrane Neuromuscular Disease Group) (julio de 2002), MEDLINE (enero de 1966 a julio de 2002), EMBASE (enero de 1980 a julio de 2002) y LILACS (enero de 1982 a enero de 2003). También se realizaron búsquedas en las bibliografías de los ensayos publicados.

Criterios de selección

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios que comparaban el tramadol con placebo, otro tratamiento analgésico o ningún tratamiento, en personas de ambos sexos y de todas las edades con dolor neuropático de todos los grados de intensidad.

Recopilación y análisis de datos

Dos revisores extrajeron los datos y puntuaron la calidad del ensayo. Se calcularon los riesgos relativos y los números necesarios a tratar para la efectividad y los efectos adversos.

Resultados principales

Se identificaron cinco ensayos elegibles, tres que comparaban el tramadol con placebo, uno que comparaba el tramadol con la clomipramina y otro el tramadol con la morfina. Los tres ensayos que comparaban el tramadol con el placebo mostraron una reducción significativa del dolor neuropático con tramadol. Dos de los ensayos que comparaban el tramadol con placebo (161 participantes) se combinaron en un metanálisis. El número necesario para tratar con tramadol comparado con placebo para alcanzar al menos un 50% de alivio del dolor fue de 3,5 (intervalo de confianza del 95%: 2,4 a 5,9). No hubo datos suficientes para establecer conclusiones acerca de la efectividad del tramadol comparado con la clomipramina o la morfina.

Sólo un ensayo consideró las subcategorías de dolor neuropático. Se encontró un efecto terapéutico significativo del tramadol en las parestesias, la alodinia y en el dolor provocado por el tacto.

Se calcularon los números necesarios para dañar para los efectos secundarios que provocaron la retirada de los ensayos controlados con placebo. Dos ensayos proporcionaron estos datos y el número necesario para dañar combinado fue 7,7 (intervalo de confianza del 95%: 4,6 a 20).

Conclusiones de los autores

El tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Pruebas de los ensayos controlados aleatorios mostraron que el tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático

El dolor neuropático es provocado por el daño a los nervios periféricos. Los síntomas pueden incluir dolor quemante o punzante y sensibilidad anormal a los estímulos no dolorosos. El dolor neuropático es difícil de tratar. Con frecuencia se utiliza una combinación de fármacos usada para la epilepsia, así como los antidepresivos, pero su uso está limitado por los efectos secundarios. El tramadol es un fármaco único con propiedades opiáceas leves. Las pruebas de los ensayos controlados aleatorios indican que el tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático. Pueden ocurrir efectos secundarios pero éstos son reversibles y no son potencialmente mortales. Se necesitan más investigaciones para comparar el tramadol con los antidepresivos y los antiepilépticos.

ANTECEDENTES

El dolor nociceptivo agudo se presenta como una respuesta a los estímulos nocivos. Este tipo de dolor es un mecanismo vital de protección y de advertencia. Su pérdida provocará lesiones debido a la falta de conciencia sobre el daño tisular. El dolor nociceptivo puede suprimirse con éxito mediante el uso de analgésicos como los opiáceos y los anestésicos locales. En contraposición, el dolor neuropático es causado por el daño en los nervios y en las vías nerviosas periféricas y no por un estímulo nociceptivo. Se manifiesta a través de un grupo heterogéneo de síntomas, incluidos el dolor quemante y punzante espontáneo, la sensibilidad anormal a estímulos normales, inocuos (alodinia) o un aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia). Por consiguiente, a diferencia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático no tiene valor biológico. Además, el dolor neuropático es más difícil de tratar y puede que no mejore con un tratamiento analgésico convencional (Mannion 2000).

Los fármacos antiepilépticos (Sindrup 1999a; Wiffen 2001) y antidepresivos tricíclicos (Sindrup 1999a) se usan con frecuencia para tratar el dolor neuropático. Aún no se conoce el mecanismo preciso por el cual funcionan. El uso de ambas clases de fármacos está limitado por sus efectos secundarios, por lo que puede ser difícil alcanzar las concentraciones plasmáticas óptimas necesarias para el control del dolor. Inicialmente, se consideró el dolor neuropático como refractario a los opiáceos (Arner 1988; Kupers 1991; Max 1988). Los opiáceos se han redescubierto recientemente como un posible tratamiento para el dolor neuropático (Delleimijn 1997; Rowbotham 1991; Sindrup 1999a; Watson 1998). El mecanismo por el cual los opiáceos clásicos suprimen el dolor está mediado por receptores mu. El receptor mu está presente en las membranas pre y postsinápticas de las fibras nerviosas aferentes primarias. Su activación en la membrana presináptica reduce la liberación de

glutamato. Causa hipopolarización en la membrana postsináptica debido a un aumento del ingreso de potasio. Sin embargo, al igual que los fármacos antidepresivos tricíclicos y antiepilépticos, los efectos secundarios de los opiáceos, especialmente la dependencia física y la tolerancia, han limitado su uso.

El tramadol es un compuesto único con un efecto débil opiáceo sobre los receptores mu comparado con los opiáceos y un efecto monoaminérgico débil cuando se compara con los antidepresivos tricíclicos (Bian 1996; Raffa 1992; Raffa 1993; Sindrup 1999a; Sindrup 1999b). El tramadol tiene un perfil de efectos secundarios más aceptable que los antidepresivos tricíclicos o los antiepilépticos (Harati 2000). La tolerancia y la dependencia son complicaciones poco comunes del tratamiento de tramadol (Flohe 1978; Richter 1985). La acción del tramadol no estaría limitada al dolor neuropático, sino que también suprimiría el tipo de dolor nocivo biológicamente valioso (Apaydin 2000; Roelofse 1999).

El dolor neuropático consiste en muchos síntomas diferentes y tiene muchas causas. En el pasado, el criterio de inclusión para los ensayos controlados aleatorios se basaba en la etiología, ya que se pensaba que cierto grupo de fármacos funcionarían mejor para etiologías específicas. Sin embargo, se encontró que esto era así sólo para la neuralgia del trigémino. Debido a que la neuralgia del trigémino se presenta principalmente con un síntoma, se ha sugerido que los ensayos no deben tener un enfoque basado en la etiología sino basado en el síntoma. Se debe analizar la eficacia de un grupo de fármacos para el alivio de una subcategoría específica de dolor neuropático (por ejemplo, alodinia), en lugar de su eficacia para aliviar el dolor neuropático en su totalidad, secundario a una etiología específica (Woolf 1998).

El problema principal de un enfoque basado en el síntoma es la necesidad de medir las subcategorías de dolor neuropático

de manera repetible. Tendría que usarse un método lento de registro del dolor como el cuestionario de dolor McGill, que permite el análisis preciso del tipo de síntoma de dolor que se presenta (Melzack 1975).

Esta revisión sistemática tiene dos objetivos. En primer lugar analizará la eficacia general del tramadol para aliviar cualquier dolor neuropático sin tener en cuenta la etiología. En segundo lugar, también considerará su eficacia para aliviar la alodinia sin tener en cuenta la etiología. El uso del dolor neuropático como medida de resultado primaria permitirá un cálculo general de la eficacia. El uso de una subcategoría como la alodinia como medida de resultado secundaria también permitirá un enfoque basado en el síntoma.

OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión fue evaluar de forma sistemática las pruebas obtenidas a partir de ensayos controlados aleatorios para demostrar la eficacia del tramadol en el tratamiento del dolor neuropático.

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios de tratamiento con tramadol para el dolor neuropático.

Tipos de participantes

Se consideró a los pacientes con dolor neuropático de todas las edades, sexo y grados de intensidad.

Tipos de intervención

Se incluyeron ensayos de cualquier forma de tratamiento de tramadol comparado con placebo, otro tratamiento de alivio del dolor o ningún tratamiento.

Tipos de medidas de resultado

La medida primaria de resultado para esta revisión fue la proporción de pacientes que mostró un alivio del dolor del 50% o que logró una reducción del 50% o más en la puntuación de una escala validada de dolor.

Las medidas de resultado secundarias fueron:

- (1) La proporción de pacientes que lograron al menos una reducción del 50% en el dolor provocado por el tacto después de al menos dos semanas de tratamiento.
- (2) Efectos adversos que ocurrían durante o en el transcurso de 48 horas después del tratamiento, que fueron:
 - (a) suficientes para causar la exclusión del ensayo o;
 - (b) amenaza para la vida o ingreso hospitalario o prolongación de la hospitalización.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se realizaron búsquedas de ensayos aleatorios y cuasialeatorios en el registro de ensayos del Grupo Cochrane de Enfermedades Neuromusculares (Cochrane Neuromuscular Disease Group) (buscado en julio de 2002) mediante "tramadol" O "opiates" Y "neuropatic pain" como términos de búsqueda. También se realizaron búsquedas en MEDLINE (desde 1966 a julio de 2002), EMBASE (desde 1980 a julio de 2002) y LILACS (desde enero de 1982 a julio de 2002). Se verificaron las bibliografías de los ensayos publicados que se encontraron para los datos adicionales y se escribió a los autores de los ensayos y a otros expertos en enfermedades para obtener información sobre otros ensayos publicados y no publicados. También se buscó cualquier efecto secundario registrado del tramadol en MEDLINE y en Meyler's Side Effects of Drugs (Meyler 2000).

MÉTODOS DE LA REVISIÓN

Dos revisores inspeccionaron de forma independiente los títulos y resúmenes de todas las referencias obtenidas a partir de la estrategia de búsqueda. Se evaluó de forma independiente el texto completo de los artículos pertinentes para determinar si se adecuaba a los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante discusión con un tercer revisor.

Los ensayos que cumplían con el criterio de inclusión se clasificaron de forma independiente según la calidad metodológica. Esto incluyó el ocultamiento de la asignación clasificado mediante el sistema de la Colaboración Cochrane (A: adecuado, B: incierto, C: inadecuado, D: no realizado) y también el cegamiento del paciente y del observador. Dos revisores realizaron de forma independiente la obtención de los datos en una planilla de obtención de datos diseñada con ese propósito.

Se realizó una prueba estadística formal de heterogeneidad entre los ensayos mediante el programa informático Review Manager (RevMan). Los resultados de los ensayos se combinaron mediante un modelo de efectos fijos para calcular los riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC). De existir heterogeneidad significativa entre los ensayos que eran clínicamente similares, los riesgos relativos se habrían calculado mediante un modelo de efectos aleatorios. Se usó la calidad de los ensayos incluidos para explorar cualquier heterogeneidad significativa entre ellos. Se intentó realizar un análisis de subgrupos en pacientes con neuropatía periférica dolorosa. Debido a que todos los ensayos elegibles analizaron la neuropatía periférica dolorosa sola, no se pudo realizar el análisis de subgrupos.

Se utilizó un nivel de significación del 5% para todas las pruebas estadísticas.

DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS

La búsqueda dio como resultado 22 artículos. Quince de éstos se excluyeron porque no trataban el tramadol (dos artículos), no trataban el dolor neuropático (cuatro artículos) o eran artículos de revisión (siete artículos) o eran correspondencia (dos artículos), ver la "Tabla de Estudios Excluidos". Los siete documentos restantes se referían a cuatro ensayos controlados aleatorios que cumplían con los criterios de inclusión. Se encontró un ensayo presentado en forma de resumen en el 8º Congreso Mundial sobre el Dolor (Oezyalcin 1996), ver "Tabla de Estudios Incluidos".

Tres documentos compararon el tramadol con placebo. Dos de éstos consideraron la neuropatía diabética y uno la polineuropatía dolorosa de cualquier causa. Un documento comparó el tramadol con la clomipramina, que es un antidepresivo tricíclico y un tratamiento establecido para el dolor neuropático. Este ensayo no estaba cegado. Un documento comparó el tramadol con la morfina en pacientes con dolor relacionado con el cáncer y en algunos de ellos el dolor era neuropático.

CALIDAD METODOLÓGICA

Fuentes de sesgo

(1) Sesgo de selección

En un ensayo (Gobel 1995) ni los sujetos ni los investigadores estaban cegados. Su informe no estableció cómo los sujetos se asignaron de forma aleatoria a los grupos.

Harati (Harati 1998) ocultamiento de la asignación para los pacientes, los investigadores, el personal y los monitores del estudio mediante un generador de números aleatorios por ordenador. Las asignaciones se revelaron sólo después de haberse completado el tratamiento.

Sindrup (Sindrup 1999b) las asignaciones se hicieron mediante un generador de números aleatorios por ordenador y los investigadores y los sujetos estaban cegados.

Oezyalcin (Oezyalcin 1996) y Leppert (Leppert 2001) no describieron el método de la asignación aleatoria.

La clasificación de la calidad metodológica para el ocultamiento de asignación en los estudios incluidos se puede encontrar en Tabla 01.

Los pacientes excluidos sistemáticamente de los ensayos incluyeron reacciones alérgicas anteriores al tramadol, intolerancia al tramadol y a otros opiáceos, tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa, embarazo o período de lactancia materna, epilepsia y enfermedades terminales severas (Sindrup 1999b); contraindicación conocida al tramadol, depresión grave, el aclaramiento estimado de creatinina < 30 mL/min, afecciones médicas clínicamente importantes, disfunción autonómica profunda o diabetes débil, antecedentes de abuso de narcóticos o de alcohol, uso de dosis múltiples de

analgésicos narcóticos o mexiletina en forma sistemática, pruebas de amputaciones, úlceras abiertas o articulación Charcot (Harati 1998)

(2) Sesgo de realización

En dos ensayos (Gobel 1995; Leppert 2001) ni los sujetos ni los observadores estaban cegados. Los otros ensayos fueron doble ciego.

Ninguno de los ensayos cegados registraron la efectividad del cegamiento, aunque Harati y cols. volvieron a analizar los datos que excluyeron a todos los pacientes que se quejaron de los efectos secundarios e informaron resultados similares (Harati 1999).

(3) Sesgo de deserción

Harati y cols. perdieron 22 sujetos de 65 (34%) en el grupo tratamiento y 27 de 66 (41%) en el grupo control. La mayoría de estos sujetos abandonó debido a intervención ineficaz (22 en el grupo control, 9 en el grupo del fármaco) y sus datos se incluyeron en el punto de interrupción del ensayo, a excepción de 4 pacientes (2 de cada grupo, que se perdieron durante el seguimiento).

Sindrup y cols. empezaron su estudio con 48 pacientes, 3 abandonaron antes de la asignación aleatoria, 22 se asignaron a recibir tramadol primero y 23 a recibir placebo. Siete pacientes se retiraron antes del cruzamiento (crossover), dos durante la administración de placebo y cinco durante la de tramadol. Cuatro pacientes se retiraron después del cruzamiento (crossover), tres recibían tramadol y uno placebo. Nueve de los pacientes que se retiraron lo hicieron debido a los efectos secundarios del tratamiento. Ninguno de los pacientes que se retiró se incluyó en el análisis final. Además, en un paciente del grupo placebo del ensayo se perdieron los datos sobre el alivio del dolor, por lo que se incluyó sólo en el grupo de tramadol del ensayo y en el análisis de los efectos secundarios.

Gobel y cols. comenzaron su estudio con 35 pacientes, de los cuales 14 se retiraron prematuramente debido a los efectos secundarios (siete en el grupo tratamiento y siete en el grupo control). Los pacientes que abandonaron no se incluyeron en el análisis final.

Oezyalcin y cols. no dijeron si algún paciente se retiró del estudio.

Leppert estudió pacientes con o sin dolor neuropático y no estableció la cantidad de pacientes con dolor neuropático que se retiraron del estudio. En términos generales, 2 de cada 20 pacientes se retiraron del grupo de morfina y 3 de cada 20 del grupo de tramadol.

La clasificación de la calidad metodológica para las pérdidas durante el seguimiento en los estudios incluidos se puede encontrar en la Tabla 01.

RESULTADOS

Medida primaria de resultado

Proporción de pacientes que alcanzaron al menos el 50% de alivio del dolor.

Tramadol versus placebo

Tres ensayos estudiaron el tramadol versus placebo. Ninguno utilizó el logro del 50% del alivio del dolor como medida primaria de resultado. Dos ensayos (Harati 1998; Sindrup 1999b) utilizaron puntuaciones numéricas para la intensidad del dolor antes y después del tratamiento y uno de ellos también utilizó puntuaciones numéricas de alivio del dolor. El otro ensayo (Oezyalcin 1996) no estableció cómo se midió el alivio del dolor, no obstante se informaron los resultados como número de pacientes que lograron del 70% al 100%; 40% al 70%; 20% al 40% o menos de un 20% de alivio del dolor. Uno de estos ensayos (Sindrup 1999b) también estudió las parestesias y el dolor provocado por el tacto.

Para dos ensayos fue posible calcular el resultado primario de proporción de pacientes que lograron un alivio del dolor del 50%. Para Sindrup, el riesgo relativo fue de 3,56 (IC del 95%: 1,09 a 11,62), el cual es significativo. Para Harati, los datos necesarios no se publicaron en el artículo, pero se habían obtenido con anterioridad para su uso en otro estudio y se publicaron allí (Sindrup 1999a). El riesgo relativo en este ensayo fue levemente menor, 1,90 (IC del 95%: 1,31 a 2,74), pero también fue significativo.

Para el ensayo informado por Oezyalcin, no fue posible establecer qué proporción de pacientes alcanzó el 50% de alivio del dolor y no se pudo obtener más información de los autores de los ensayos. El análisis de la proporción de pacientes que recibieron al menos un 40% de alivio del dolor da un riesgo relativo de 4,58 (IC del 95%: 1,3 a 16,5), lo cual resulta significativo a favor del tramadol.

El riesgo relativo combinado de los dos ensayos de Sindrup y Harati fue de 2,09 (IC del 95%: 1,46 a 3,00), que es también estadísticamente significativo. Si se incluye el ensayo de Oezyalcin, con un 40% como punto de corte para este ensayo, entonces el riesgo relativo se convierte en 2,3 (IC del 95%: 1,6 a 3,2), lo cual sugiere que la omisión de este ensayo en el metanálisis no sesga significativamente los resultados.

El ensayo de Sindrup es un ensayo cruzado (crossover), de manera que fue necesario comprobar la validez estadística de combinarlo con un diseño de grupos paralelos. En el análisis principal se usaron los datos de ambos períodos de tratamiento para analizar el número de sujetos que recibían al menos un 50% de beneficio con tramadol con respecto a placebo. Hubo un total de 161 participantes en estos dos ensayos, pero en el ensayo de Sindrup, 33 pacientes tenían los datos de antes y después del cruzamiento (crossover), lo que dio lugar a 194 puntos de datos. Se realizó un análisis por separado fuera de RevMan mediante las herramientas descritas por Duffy y cols. (Duffy 1989) para calcular los odds-ratios al combinar ensayos

que utilizaban diseños pareados y no pareados. El cálculo de los odds-ratios mediante la prueba estándar de Mantel-Haenszel da una proporción de 4,0 (IC del 95%: 2,1 a 7,7), mientras que al utilizar las herramientas descritas por Duffy da 4,9 (IC del 95%: 2,5 a 9,8). Este análisis no está disponible en RevMan, por lo que no se pudo incluir el gráfico de metanálisis en esta revisión, pero los resultados apoyan la validez de combinar el ensayo cruzado (crossover) con el de grupo paralelo.

Al compararlo con el placebo, el número necesario a tratar (NNT) con tramadol para producir al menos un 50% de alivio del dolor en un paciente es de 3,5 (IC del 95%: 2,4 a 5,9).

Tramadol versus clomipramina

Un artículo (Gobel 1995) comparó el tramadol con la clomipramina. Este estudio no estaba cegado y no se analizó sobre la base de la intención de tratar a pesar de una tasa de abandono del ensayo del 40%. 6 de cada 10 sujetos (60%) que tomaban tramadol lograron un buen o excelente alivio del dolor, comparados con 5 de cada 11 pacientes (45%) que tomaban clomipramina. Estos datos no muestran una diferencia significativa entre el tramadol y la clomipramina, pero es difícil establecer cualquier conclusión a partir de este ensayo debido al número pequeño de sujetos y al diseño deficiente del estudio.

Tramadol versus morfina

Un ensayo (Leppert 2001) comparó el tramadol con la morfina en pacientes con dolor debido a cáncer. Algunos pacientes en este estudio sufrían de dolor neuropático, pero sólo se dan los números totales de pacientes (20 en cada grupo) y no fue posible obtener más información por parte del autor del ensayo. El artículo concluye que la morfina es significativamente mejor que el tramadol para el dolor neuropático, pero según las estadísticas resumen brindadas, este efecto sólo se presentó durante una semana de tratamiento. El tramadol y la morfina ofrecieron un alivio del dolor similar a las dos, tres, cuatro y cinco semanas. Debido al número pequeño (aunque desconocido) de sujetos y la naturaleza no cegada del ensayo, es probable que no sea posible establecer una conclusión acerca de la eficacia relativa de este estudio.

Medidas secundarias de resultado

(1) Dolor provocado por el tacto

Sólo un artículo (Sindrup 1999b) publicó datos en relación con el dolor provocado por el tacto. El tramadol tuvo un efecto considerable para aliviar el dolor provocado por el tacto, comparado con el placebo ($p < 0,001$). Se perdió demasiado poder estadístico al convertir los datos al punto de corte dicotómico del 50% para que los datos fueran significativos al momento de ser analizados de acuerdo con la medida de resultado original de esta revisión.

(2) Efectos adversos que ocurrían durante o en el transcurso de 48 horas después del tratamiento, que fueron:

(a) Suficientes para causar la retirada del ensayo

Todos los ensayos, excepto Oezyalcin (Oezyalcin 1996) informaron el número de participantes que abandonaron el ensayo debido a los efectos secundarios. En Sindrup (Sindrup

1999b) 7 sujetos abandonaron mientras estaban en el grupo de tratamiento (5 antes del cruzamiento (crossover) y 2 después) y 2 mientras estaban en el grupo placebo (ambos antes del cruzamiento). En Harati (Harati 1998) 9 de 65 (14%) abandonaron el grupo de tratamiento y 1 de 66 (2%) abandonó el grupo placebo debido a los efectos secundarios. Gobel (Gobel 1995) Se informó que 7 de 14 (41%) se retiraron del grupo de tramadol, versus 7 de 18 (39%) del grupo de clomipramina. Leppert (Leppert 2001) se informó que 1 de cada 20 (5%) abandonó los grupos de tramadol y de morfina. La combinación de datos de los ensayos controlados con placebo da un riesgo relativo de 5,37 (IC del 95%: 1,62 a 17,75) y un número necesario para dañar de 7,7 (IC del 95%: 4,6 a 20).

(b) Mortal, amenaza para la vida o que requiera ingreso hospitalario o prolongación de la hospitalización

Ningún ensayo informó efectos secundarios que se incluyeran en esta categoría.

DISCUSIÓN

Sólo se encontraron tres estudios elegibles que compararon el tramadol con placebo. No hubo pruebas de heterogeneidad entre estos estudios, pero hubo algunas diferencias entre los métodos que pueden provocar cierta preocupación al combinar los resultados.

Los ensayos midieron el alivio del dolor en diferentes escalas. Para uno de los tres ensayos (Oezyalcin 1996) no fue posible convertir con exactitud los datos en la variable de resultado final dicotómica que se utilizó para los otros ensayos. El meta análisis que incluyó este ensayo mediante una variable de resultado similar produjo resultados similares y sugirió que esto no representó sesgo. Para los otros dos ensayos fue posible convertir las escalas a la misma variable de resultado. Aunque las conversiones utilizadas para convertir estas escalas en variable de resultado dicotómica se han utilizado en otras revisiones anteriores, (McQuay 1996b; Sindrup 1999a) no se han validado formalmente. También se pierde forzosamente cierto poder estadístico con la conversión de los datos a una medida de resultado dicotómica, pero ésta es la única manera práctica de combinar los datos de los estudios mediante escalas diferentes de medición de dolor. La conversión también puede justificarse mediante la observación de que las puntuaciones de dolor generalmente se distribuyen de forma asimétrica dentro de las poblaciones del ensayo y el uso del promedio para describir un efecto general puede ser inapropiado (McQuay 1996a). Se ha sugerido que la reducción del 30% del dolor es más apropiada como criterio de valoración para la evaluación de la eficacia de la analgesia (Farrar 2001). Los estudios que se han revisado no proporcionan datos para analizar la proporción de sujetos que logran este grado de alivio del dolor y el mismo no se consideró en el protocolo de esta revisión.

Otra posible fuente de sesgo es que un ensayo (Sindrup 1999b) permitió que los sujetos usaran hasta seis comprimidos de

paracetamol de 500 mg como medicación de escape, mientras que los otros no permitieron un alivio adicional del dolor. Significativamente, se consumió más paracetamol en el grupo placebo que en el grupo tratamiento y cualquier sesgo introducido por esto habría disfrazado un efecto beneficioso para el tramadol.

Todos los ensayos midieron el alivio del dolor durante períodos similares de entre cuatro y seis semanas. Aquellos ensayos que informaron resultados en más de un período mostraron poca diferencia en cuanto a la intensidad del alivio del dolor de cuatro semanas en adelante, lo cual sugiere que estas diferencias tienen pocas posibilidades de sesgar los resultados.

A pesar de estas preocupaciones, esta revisión ha mostrado un efecto beneficioso definitivo del tramadol sobre el placebo para el tratamiento del dolor neuropático.

Un ensayo (Leppert 2001) comparó el tramadol con la morfina, pero no permitió establecer conclusiones acerca de su eficacia relativa.

Se ha detectado que varios agentes son eficaces para el tratamiento del dolor neuropático. Para todos estos agentes, el NNT calculado en los estudios que compararon estos fármacos con placebo son similares: 2,4 para tricíclicos, 2,5 para carbamazepina, 3,5 para el tramadol y 3,7 para la gabapentina (Sindrup 1999a; Wiffen 2001). Sin embargo, ninguno de estos agentes fue completamente efectivo. Una proporción de pacientes no logró una mejoría apreciable en sus síntomas. Se han hecho pocos los estudios comparativos. El ensayo que comparó el tramadol con un antidepresivo tricíclico (Gobel 1995) fue pequeño y tuvo graves problemas metodológicos, lo cual hizo difícil establecer conclusiones.

Sólo uno de los ensayos de tramadol (Sindrup 1999b) hizo una distinción en cuanto a las subcategorías del dolor neuropático al analizar el efecto del tramadol sobre la alodinia. Por consiguiente, no fue posible realizar un metanálisis del efecto del tramadol sobre la alodinia. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios para probar la eficacia del tramadol en las subcategorías del dolor neuropático.

Efectos secundarios del tramadol

Los efectos secundarios fueron frecuentes con el tratamiento de tramadol. El número necesario para dañar (NND) de los efectos secundarios que dieron lugar a retiradas del ensayo fue de 7,7. Sin embargo, los efectos secundarios frecuentes observados con el tramadol no son potencialmente mortales y son reversibles cuando se retira el tratamiento. La frecuencia de retirada de los ensayos debido a los efectos secundarios del tramadol es mayor que con tricíclicos o anticonvulsivos (McQuay 1996b; Wiffen 2001).

Los efectos secundarios informados del tramadol son: náuseas, vómitos, sudor, mareo con sensación de sequedad en la boca y sedación (Meyler 2000). Cuando se trataron 7198 pacientes con tramadol intravenoso, el 16,8% de pacientes se quejó de efectos secundarios, el 68,9% de los cuales fueron leves. Los efectos

secundarios incluyeron: mareo (5,3%), efectos/incoordinación de sistema nervioso central (7,1%); náusea (4,8%); trastornos del sistema autonómico (3,3%); sequedad bucal (2,2%) y sedación (2,4%) (Cossmann 1987). La incidencia de estos efectos secundarios (y la dosificación promedio del tramadol utilizado) es mayor que lo informado en cualquiera de los estudios incluidos en esta revisión.

Harati y cols. evaluaron la eficacia y la seguridad del tramadol en un ensayo de extensión abierta seis meses después de su ensayo aleatorio doble ciego de seis semanas. De 131 sujetos originales, 117 se incorporaron al estudio de seguimiento. De éstos, 13 interrumpieron el ensayo debido a efectos secundarios (estreñimiento, náuseas y cefalea, que fueron los más frecuentes) (Harati 2000).

Otros efectos secundarios informados incluyen depresión respiratoria, crisis convulsivas y dificultad con la micción. Las dosis equipotentes del tramadol produjeron menos depresión respiratoria con menor duración que la morfina. El tramadol tiene un efecto depresivo pequeño sobre la respuesta ventilatoria hipercápnica, pero a diferencia de la morfina, no suprime el impulso hipóxico (Warren 2000). El tramadol se ha asociado con un mayor riesgo de crisis convulsivas. Se mostró un aumento del riesgo, principalmente en pacientes con antecedentes de lesión cefálica, accidente cerebrovascular, abuso de alcohol, prescripciones de tramadol y medicaciones múltiples (Gardner 2000). Se han notificado cinco casos de dificultad transitoria en la micción, que se alivió al suspender el tramadol (Meyboom 1999).

Abuso potencial

También se ha mostrado que el abuso de tramadol es sumamente bajo (Budd 1994; Dayer 1997; Gibson 1996) y mucho menor que para otros opiáceos incluidos la petidina, la dihidrocodeína y el fosfato de codeína (Desmeules 2000).

Costes

En el Reino Unido en 2003, un día de tratamiento con la dosis máxima recomendada de tramadol (400 mg) costó £0,83, comparado con £3,18 para 1,8 g de gabapentina, £0,16 para 600 mg de carbamazepina y £0,13 para 150 mg de amitriptilina.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Implicaciones para la práctica

El tramadol es un tratamiento eficaz para el dolor neuropático. Su eficacia es similar a lo que se informó en cuanto a los antidepresivos y los anticonvulsivos, pero no hay comparaciones directas adecuadas disponibles. Su uso puede estar limitado por los efectos secundarios, pero éstos son reversibles y no son potencialmente mortales.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan más investigaciones para comparar el tramadol con los antidepresivos y los antiepilépticos y para investigar su uso como tratamiento coadyuvante con estos agentes.

POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS

El Dr. Cornblath participó en Harati 1998 y Harati 2000. Ha servido de consultor a Ortho-McNeil, los fabricantes del tramadol.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Recursos externos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

Recursos internos

- La información sobre los recursos de apoyo no está disponible

REFERENCIAS

Referencias de los estudios incluidos en esta revisión

Gobel 1995 {published data only}

Gobel H, Stadler TH. Treatment of pain due to postherpetic neuralgia with tramadol. *Clinical Drug Investigation* 1995;**10**(4):208-14.

Harati 1998 {published and unpublished data}

Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;**50**(6):1842-6. 98295495.

Leppert 2001 {published data only}

Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory* 2001;**51**(3):257-66.

Oezyalcin 1996 {published data only}

Erdine S. Efficacy of tramadol hydrochloride in chronic painful diabetic neuropathy: a double-blind placebo controlled study. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 1997:371.

Sindrup 1999b {published data only}

Sindrup SH, Madsen C, Brosen K, Jensen TS. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999;**66**(6):636-41. 20078781.

Referencias de los estudios excluidos de esta revisión

Antonucci 2001

Antonucci S. Adjuvants in the axillary brachial plexus blockade. Comparison between clonidine, sufentanil and tramadol. *Minerva Anestesiologica* 2001;**67**(1-2):23-7.

Attal 2001

Attal N. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Acta Neurologica Belgica* 2001;**101**(1):53-64.

Benedetti 1998

Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, Casadio C, Oliara A. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998;**74**(2-3):205-11. 1998057182.

Besson 1994

Besson J-M, Vickers MD. Tramadol analgesia. Synergy in research and therapy. *Drugs* 1994;**47**(Supplement):1-2. 1994141448.

Ebel 2000

Ebel H, Balogh A, Volz M, Klug N. Augmentative treatment of chronic deafferentation pain syndromes after peripheral nerve lesions. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2000;**43**(1):44-50. 20252559.

Ehrnrooth 2001

Ehrnrooth E, Grau C, Zachariae R, Andersen J. Randomized trial of opioids versus tricyclic antidepressants for radiation-induced mucositis pain in head and neck cancer. *Acta Oncologica* 2001;**40**(6):745-750. 2001412463.

Fields 1988

Fields HL. Can opiates relieve neuropathic pain?. *Pain* 1988;**35**(3):365-7. 89144628.

Harati 1999

Harati Y. Tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy [Correspondence]. *Neurology* 1999;**52**(6):1300.

Harati 2000

Harati Y, Gooch C, Swenson M et al. Maintenance of long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000;**14**(2):65-70. 20416038.

Kapral 1999

Kapral S, Gollmann G, Waltl B, Likar R, Sladen RN, Weinstabl C et al. Tramadol added to mepivacaine prolongs the duration of an axillary brachial plexus blockade. *Anaesthesia and Analgesia* 1999;**88**(4):853-6.

Moulin 1999

Moulin D, Harati Y, Kiebertz K. Tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy [Correspondence]. *Neurology* 1999;**52**(6):1301.

Peter 2000

Peter C, Watson N. The treatment of neuropathic pain: Antidepressants and opioids. *Clinical Journal of Pain* 2000;**16**(Supplement):S49-S55. 200213683.

Reig 2002

Reig E. Tramadol in musculoskeletal pain - A survey. *Clinical Rheumatology* 2002;**21** Suppl:9-12. 2002111954.

Relja 1990

Relja M. The role of tramadol in the treatment of acute low back pain. *Journal of the Neurological Sciences* 1990;**98** Suppl:334.

Silva 2001

Herrera Silva J. The use of oral opioids in neuropathic pain: development of new tramadol and morphine formulations. *Revista de la Sociedad Espanola der Dolor* 2001;**8** Suppl:32-4. 2001133738.

Sindrup 1999c

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;**83**(3):389-400. 1999401105.

Sindrup 1999d

Sindrup SH, Madsen C, Brosen K, Jensen TS. The effect of tramadol in painful polyneuropathy in relation to serum drug and metabolite levels. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1999;**66**(6):636-41. 20078781.

Sitl 1998

Sitl R, Griessnger N, Winter E, Dobig C, Likar R. Pain therapy in pediatric oncology. *Fortschritte der Medizin* 1998;**116**(15):31-6. 98312192.

Referencias adicionales

Apaydin 2000

Apaydin S, Uyar M, Kerabay NU, Erhen E, Yegul I, Tuğlular I. The antinociceptive effect of tramadol on a model of neuropathic pain in rats. *Life Sciences* 2000;**66**(17):1627-37. 21158041.

Arner 1988

Arner S, Meyerson BA. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988;**33**(1):11-23. 88247506.

Bian 1996

Bian D, Nichols ML, Ossipov MH, Porreca F. Antiallodynic effects of tramadol in a model of neuropathic pain in rats. *Analgesia* 1996;**2**:57-62.

Budd 1994

Budd K. Chronic pain - challenge and response. *Drugs* 1994;**47** Suppl:33-38.

Cossmann 1987

Cossmann M, Wilsman KM. Effects and side-effects of tramadol: an open phase IV study with 7198 patients. *Therapiewoche* 1987;**37**:3475-85.

Dayer 1997

Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of Tramadol. *Drugs* 1997;**53** Suppl:18-24.

Dellemijn 1997

Dellemijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet* 1997;**349**(9054):753-8. 97228495.

Desmeules 2000

Desmeules JA. The tramadol option. *European Journal of Pain* 2000;**4** Suppl A:15-21.

Duffy 1989

Duffy SW, Rohan TE, Altman DG. A method for combining matched and unmatched binary data. *American Journal of Epidemiology* 1989;**130**(2):371-8.

Farrar 2001

Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;**94**(2):149-158.

Flohe 1978

Flohe L, Arend I, Cogal A, Richter W, Simon W. Clinical study on the dependence development on long-term administration of tramadol. *Arzneimittel-Forschung* 1978;**28**(1a):213-7. 78123822.

Gardner 2000

Gardner JS, Blough D, Drinkard CR, Shatin D, Anderson G, Graham D et al. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. *Pharmacotherapy* 2000;**20**(12):1423-31.

Gibson 1996

Gibson TP. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of analgesia with a focus on tramadol HCl. *American Journal of Medicine* 1996;**101**(1a):47-53.

Kupers 1991

Kupers RC, Konings H, Adriaansen H, Gybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991;**47**(1):4-12. 92123611.

Mannion 2000

Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *The Clinical Journal of Pain* 2000;**16** Suppl(3):144-56. 20466387.

Max 1988

Max MB, Schaffer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988;**38**(9):1427-32. 88319307.

McQuay 1996a

McQuay HJ, Carroll D, Moore A. Variation in the placebo effect of randomised controlled trials of analgesics: all is as blind as it seems. *Pain* 1996;**64**(2):331-5.

McQuay 1996b

McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen P, Moore AA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;**68**(2-3):217-27.

Melzack 1975

Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;**1**(3):277-99. 77213723.

Meyboom 1999

Meyboom RHB, Brodie-Meijer CCE, Diemont WL. Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;**8** Suppl:63-4.

Meyler 2000

Dukes MNG, Aronson JK, editors. *Meyler's Side Effects of Drugs*. 12th Edition. Oxford: Elsevier, 2000.

Raffa 1992

Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and non-opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an atypical opioid analgesic. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1992;**260**(1):275-85. 92113918.

Raffa 1993

Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1993;**267**(1):331-40. 94046553.

Richter 1985

Richter W, Barth H, Flohe L, Giertz H. Clinical investigation on the development of dependence during oral therapy with tramadol. *Arzneimittel Forschung/Drug Research* 1985;**35**(11):1742-4. 86130835.

Roelofse 1999

Roelofse JA, Payne KA. Oral tramadol: analgesic efficacy in children following multiple dental extractions. *European Journal of Anaesthesiology* 1999;**16**(7):441-7. 99386325.

Rowbotham 1991

Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;**41**(7):1024-8. 91296110.

Sindrup 1999a

Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;**83**(3):389-400. 20038188.

Warren 2000

Warren PM, Taylor JH, Nicholson KE, Wraith PK, Drummond GB. Influence of tramadol on ventilatory response to hypoxia in humans. *British Journal of Anaesthesia* 2000;**85**(2):211-6.

Watson 1998

Watson CP, Babul N. Efficacy of oxidonein neuropathic pain: a randomised trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;**50**(6):1837-41. 98295494.

Wiffen 2001

Wiffen P, Collins S, McQuay H et al. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4, 2001. Oxford: Update Software. 20368969.

Woolf 1998

Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M et al. Towards a mechanism-based classification of pain?. *Pain* 1998;**77**(3):227-9. 99023533.

TABLAS

Characteristics of included studies

Study	Gobel 1995
Methods	Open randomised controlled trial. Parallel group design.
Participants	21 patients with post herpetic neuralgia
Interventions	Tramadol 250mg-290mg (10 patients) Clomipramine 50-100 mg (11 patients)
Outcomes	Verbal rating of pain relief measured after 6 weeks.
Notes	No significant differences in efficacy between groups.
Allocation concealment	B
Study	Harati 1998
Methods	Double-blind randomised controlled trial. Parallel group design.
Participants	131 adults with diabetic neuropathy and good glycaemic control. 78 male and 53 female
Interventions	Tramadol (65 patients)/ Placebo(66 patients) 100-400 mg/day
Outcomes	Verbal rating of pain relief measured at 2, 4, and 6 weeks.
Notes	Significant benefit for tramadol.
Allocation concealment	A
Study	Leppert 2001
Methods	Open randomised controlled trial. Parallel group design.
Participants	40 patients with cancer pain. An unspecified number of these had neuropathic pain.
Interventions	Tramadol 150-600mg. Morphine 20-200mg.
Outcomes	Visual analogue scale and verbal scale measured at 1, 2, 3, 4, and 5 weeks.
Notes	Significant benefit for morphine at 1 week, similar efficacy at all later points.
Allocation concealment	B
Study	Oezyalcin 1996
Methods	Double-blind randomised controlled trial. Parallel group design.
Participants	35 patients with diabetic neuropathy >1 year and no response to conventional therapy.
Interventions	Tramadol (12 patients)/ Placebo (11 patients) 100mg bd
Outcomes	Pain relief. Scale used not stated by trial authors. Measured at 4 weeks.
Notes	Tramadol is more efficient than placebo for treating neuropathic pain. No statistics given in paper.
Allocation concealment	A
Study	Sindrup 1999b
Methods	Double-blind randomised controlled trial. Crossover design.
Participants	45 adults with painful polyneuropathy. 27 male and 18 female.
Interventions	Tramadol / Placebo 200-300mg/day (22 patients tramadol first, 23 placebo first)
Outcomes	10 point numerical scale of pain. 4 weeks in each treatment arm.

Characteristics of included studies

Notes	NNT with tramadol of 4.3 for 50% pain relief.
Allocation concealment	A

Characteristics of excluded studies

Study	Reason for exclusion
Antonucci 2001	Does not consider neuropathic pain.
Attal 2001	Review article.
Benedetti 1998	Looks at buprenorphine, not tramadol.
Besson 1994	Review article.
Ebel 2000	Review article.
Ehrnrooth 2001	Looks at morphine, not tramadol.
Fields 1988	Review article.
Harati 1999	Correspondence.
Harati 2000	Follow up to Harati 1998. Not randomised or controlled.
Kapral 1999	Does not consider neuropathic pain.
Moulin 1999	Correspondence.
Peter 2000	Review article.
Reig 2002	Does not consider neuropathic pain.
Relja 1990	Does not consider neuropathic pain.
Silva 2001	Review article.
Sindrup 1999c	Duplicate. The primary study (Sindrup 199b) is included.
Sindrup 1999d	Duplicate. The primary study (Sindrup 199b) is included.
Sitl 1998	Review article.

TABLAS ADICIONALES**Table 01 Assessment of methodological quality in included studies**

Study ID	Allocation Concealme	Blinding	Losses to follow up
Gobel 1995	B (Unclear)	None	C (Plausible bias that seriously weakens confidence in the results)
Harati 1998	A (Adequate)	Double blind	A (Plausible bias unlikely to seriously alter the results)
Sindrup 1999b	A (Adequate)	Double blind	A (Plausible bias unlikely to seriously alter the results)
Oezyalcin 1996	B (Unclear)	Double blind	B (Plausible bias that raises some doubt about the results)
Leppert 1997	B (Unclear)	None	B (Plausible bias that raises some doubt about the results)

CARÁTULA

Titulo	Tramadol para el dolor neuropático
Autor(es)	Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JRF
Contribución de los autores	R. Duhmke redactó los antecedentes y J. Hollingshead los revisó. J. Hollingshead redactó la descripción de los estudios y los resultados y R. Duhmke los revisó. J. Hollingshead y R. Duhmke redactaron los objetivos, los criterios de estudio, la estrategia de búsqueda y la discusión de forma conjunta. D. Cornblath analizó la revisión completa.
Número de protocolo publicado inicialmente	2002/3
Número de revisión publicada inicialmente	2004/2
Fecha de la modificación más reciente"	La información no está disponible
"Fecha de la modificación SIGNIFICATIVA más reciente	30 enero 2004
Cambios más recientes	El autor no facilitó la información
Fecha de búsqueda de nuevos estudios no localizados	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios aún no incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de localización de nuevos estudios incluidos/excluidos	El autor no facilitó la información
Fecha de modificación de la sección conclusiones de los autores	El autor no facilitó la información
Dirección de contacto	Dr Rudolf Martin Duhmke 15 Hospital Way Hither Green London SE13 6UF UK Teléfono: 020 74075691 E-mail: rudolf.duhmke@kcl.ac.uk
Número de la Cochrane Library	CD003726-ES
Grupo editorial	Cochrane Neuromuscular Disease Group
Código del grupo editorial	HM-NEUROMUSC

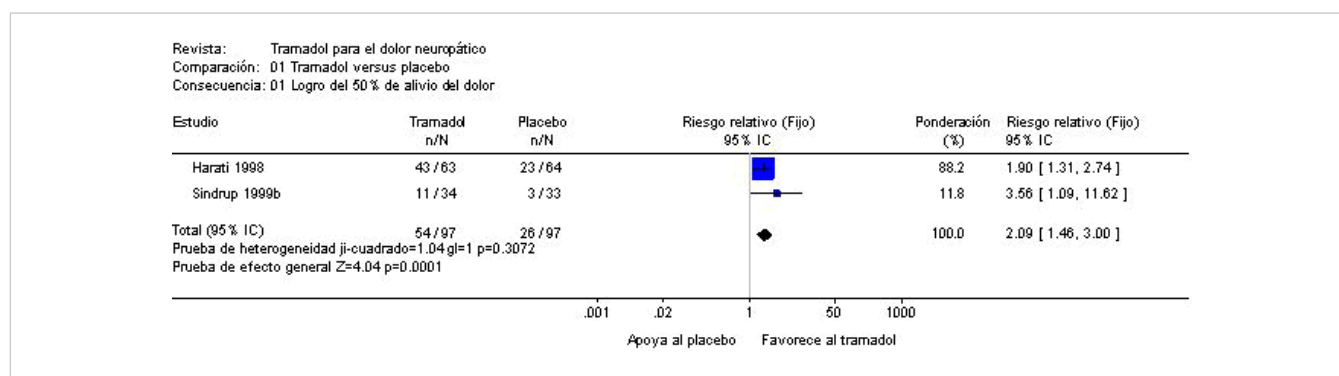
RESUMEN DEL METANÁLISIS

01 Tramadol versus placebo				
Resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Logro del 50% de alivio del dolor	2	194	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	2.09 [1.46, 3.00]
02 Efectos secundarios que dan lugar a la retirada del ensayo	2	195	Riesgo Relativo (efectos fijos) IC del 95%	5.37 [1.62, 17.75]

GRÁFICOS Y OTRAS TABLAS

Fig. 01 Tramadol versus placebo

01.01 Logro del 50% de alivio del dolor



01.02 Efectos secundarios que dan lugar a la retirada del ensayo

