



Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Diciembre 2021

Posicionamiento terapéutico N° 3 de 2021 (Informe final)



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud®

Evidencia que promueve Confianza



La salud
es de todos

Minsalud



Posicionamiento terapéutico N° 3 de 2021 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Grupo desarrollador

Dirección técnica

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médico. Msc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Estudiante Doctorado en Salud Pública. Estudiante Doctorado en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Estrada Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Expertos en evaluación de efectividad y seguridad

Cabrera Andrade Betty Katherin. Fisioterapeuta, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Cortés Muñoz Ani Julieth. Bacterióloga. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Ospina Lizarazo Nathalie. Nutricionista. MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Vanegas Duarte Esteban Orlando. Médico, MSc(c) en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Expertos en evaluación económica

Barbosa Cárdenas Ana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cañón Paredes Laura Cristina. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Romano Gómez Giancarlo. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Expertos en farmacología

Segura Sandino Diana Marcela. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Profesionales clínicos

Londoño Juan Diego. Médico Cirujano, Especialista en anestesiología y reanimación, Máster en Cuidado Paliativo, Fellow en intervencionismo en dolor crónico y cuidados paliativos.

Mejía Sánchez Felipe Andrés. Médico Cirujano, Especialista en anestesiología. Máster en tratamiento del dolor, Fellow en intervencionismo en dolor crónico y cuidados paliativos. Presidente de la asociación colombiana para el estudio del dolor

Profesionales clínicos participantes en los paneles

Albarracín Acosta Omar Javier. Médico cirujano, Especialista en medicina física y rehabilitación.

Heredia Ramírez Rodrigo Alberto. Médico Cirujano, Especialista en geriatría. Magíster en Ciencias Biológicas.

Jaramillo Mejía Jaime. Médico cirujano. Especialista en Anestesiología y Reanimación, Especialista en anestesiología pediátrica, Especialista en dolor y cuidado paliativo.

Rincón Carvajal Andrea María. Médica cirujana, Especialista en medicina física y rehabilitación, Especialista en gerencia en salud ocupacional, Máster en estudio y tratamiento del Dolor.

Rubiano Andrés Mariano. Médico cirujano. Especialista en neurocirugía, Fellow en investigación en trauma, PhD en Ciencias de la educación, Doctor Honoris Causa

en emergencia y cuidado prehospitalario. Presidente de la Asociación Colombiana de Neurocirugía.

Revisores pares DRBCTAS

Boude Figueredo Liliana Isabel. Médico Cirujano, Especialista en Gerencia Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud– Ministerio de Salud y Protección Social.

García Yamilé. Química Farmacéutica y Abogada. Especialista en Gerencia de Calidad y Auditoria en salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médica y Cirujana General, Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social, Especialista en Economía y Gestión de la salud; Especialista en Sistemas de Garantía de calidad y Auditoria de servicios de salud. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocaruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc en Economía de la Salud y Farmacoeconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Valderrama Báez Dolores Amparo. Médico Cirujano, Especialista en Alta Gerencia en el Sistema de Seguridad Social en Salud, Especialista en Administración Hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Entidad que solicita la evaluación

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Alzate J, Ávila D, Barbosa A, Cabrera B, Cañón L, Cortés A, ... E. Vargas González J. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2021.

Tabla de contenido

<i>Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico</i>	15
1 <i>Introducción</i>	15
1.1 Generalidades de la condición de salud	19
1.1.1 Definición	19
1.1.2 Epidemiología	21
1.1.3 Diagnóstico	22
1.1.4 Tratamiento.....	23
2 <i>Alcance</i>	24
2.1 Pregunta de investigación preliminar	25
2.2 Refinamiento de la pregunta	30
2.2.1 Panel de expertos.....	30
2.3 Pregunta de investigación final	32
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO	32
2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos	37
2.4 Objetivo	37
3 <i>Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características</i>	38
3.1 Generalidades del grupo terapéutico	38
3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico	39
3.3 Mecanismo de acción	44
3.4 Esquemas de dosificación	47
3.5 Efectos adversos	49
3.6 Interacciones medicamentosas	69
3.7 Información de vigilancia post – comercialización	71
3.8 Listado de Registros sanitarios de las tecnologías	71
4 <i>Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología</i>	71
4.1 Metodología	71
4.1.1 Preguntas de investigación	71
4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	72
4.1.3 Búsqueda de información	73
4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios	77
4.1.5 Extracción de información	77
4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios	77
4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia	78
4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	78
4.2 Resultados	78
4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios	78
4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios.....	79
4.2.3 Síntesis de la evidencia	80

4.2.4	Panel de expertos.....	113
5	<i>Evaluación económica.....</i>	114
5.1	Metodología.....	114
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis	114
5.1.2	Métodos de modelación	118
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos.....	121
5.1.4	Probabilidades de transición	129
5.1.5	Desenlaces y valoración.....	131
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad	132
5.2	Resultados.....	133
5.2.1	Caso base.....	133
5.2.2	Análisis de sensibilidad	133
5.2.3	Conclusiones y discusión	138
6	<i>Valoración del posicionamiento terapéutico.....</i>	139
6.1	Metodología.....	139
6.1.1	Participantes.....	139
6.1.2	Desarrollo del panel.....	139
6.1.3	Discusión	140
6.1.4	Votación.....	140
6.2	Resultados.....	141
6.3	Recomendación de posicionamiento terapéutico.....	143
6.4	Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico	145
7	<i>Referencias bibliográficas.....</i>	147

Listado de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.	25
Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.	27
Tabla 3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.	33
Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.	35
Tabla 5. Principios activos para el tratamiento de dolor mecánico.	41
Tabla 6. Esquemas de dosificación.	47
Tabla 7. Efectos adversos de los principios activos evaluados.	49
Tabla 8. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados.	69
Tabla 9. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.	72
Tabla 10. Clasificación de los desenlaces.	72
Tabla 11. Intervenciones incluidas.	74
Tabla 12. Tipos de estudios incluidos.	80
Tabla 13. Medicamentos evaluados en los estudios incluidos.	81
Tabla 14. Comparaciones entre moléculas por estudios.	82
Tabla 15. Medicamentos no encontrados en la revisión sistemática.	83
Tabla 16. Desenlace reducción del dolor para el celecoxib y codeína plus acetaminofén.	85
Tabla 17. Desenlace reducción del dolor para el acetaminofén, diclofenaco y etoricoxib.	86

Tabla 18. Desenlace reducción del dolor para el aceclofenaco, nimesulida y tramadol	87
Tabla 19. Desenlace reducción del dolor para el naproxeno, lornoxicam, dexketoprofeno, tramadol plus acetaminofén y piroxicam.....	88
Tabla 20. Desenlace función física para el celecoxib, aceclofenaco, lornoxicam, diclofenaco y naproxeno	88
Tabla 21. Desenlace función física para el tramadol, acetaminofén, piroxicam, tramadol plus acetaminofén y etoricoxib	89
Tabla 22. Desenlace sueño.....	90
Tabla 23. Desenlace angustia	90
Tabla 24. Desenlace calidad de vida para el celecoxib y acetaminofén.....	90
Tabla 25. Estudios incluidos para el tratamiento de primera y segunda línea.....	91
Tabla 26. Desenlace de efectividad de dolor en osteoartritis	96
Tabla 27. Desenlace de efectividad de dolor crónico mecánico lumbar.....	98
Tabla 28. Desenlace de efectividad de dolor osteomuscular mecánico general ...	99
Tabla 29. Desenlace función física.....	100
Tabla 30. Estudios incluidos en la evaluación de seguridad	102
Tabla 31. Eventos adversos serios del etoricoxib	103
Tabla 32. Eventos adversos serios del celecoxib, diclofenaco, tramadol, aceclofenaco y naproxeno	103
Tabla 33. Suspensión del tratamiento por eventos adversos del etoricoxib, tramadol, tapentadol, naproxeno y acetaminofén	104
Tabla 34. Suspensión del tratamiento por eventos adversos del etoricoxib, tramadol, tapentadol, naproxeno y acetaminofén	105
Tabla 35. Eventos adversos serios en tratamientos de primera línea	107
Tabla 36. Eventos adversos cardiovasculares	107
Tabla 37. Desenlace Insuficiencia cardíaca congestiva	108
Tabla 38. Desenlace Infarto Agudo de Miocardio.....	109
Tabla 39. Desenlace accidente cerebrovascular.....	109
Tabla 40. Desenlaces gastrointestinales serios	109
Tabla 41. Desenlace disfunción renal	110

Tabla 42. Desenlace falla hepática	110
Tabla 43. Desenlace suspensión del tratamiento por eventos adversos.....	111
Tabla 44. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.....	116
Tabla 45. Alternativas de comparación por grupo terapéutico	116
Tabla 46. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación	123
Tabla 47. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico	127
Tabla 48. Costo anual de los eventos en salud.....	129
Tabla 49. Fuentes de las probabilidades de transición	130
Tabla 50. Probabilidades de transición asociadas a los eventos adversos.....	130
Tabla 51. Ponderaciones de utilidad	131
Tabla 52. Resultados CE del grupo 1 – Análisis de costo efectividad incremental – diclofenaco y aceclofenaco	133
Tabla 53. Resultados del grupo 2 – Análisis de costo efectividad incremental – etoricoxib y celecoxib	133
Tabla 54. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico para tratamiento de primera línea.....	142
Tabla 55. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico para tratamiento de segunda línea	142
Tabla 56. Posicionamiento terapéutico de primera línea.....	143
Tabla 57. Posicionamiento terapéutico de segunda línea	143
Tabla 58. Moléculas que no se posicionaron para el tratamiento terapéutico de primera línea	143
Tabla 59. Moléculas que no se posicionaron para el tratamiento terapéutico de segunda línea.....	144

Listado de figuras

Figura 1. Agrupación ATC de medicamentos Analgésicos pertenecientes al nivel anatómico N – Sistema Nervioso	42
Figura 2. Agrupación ATC de medicamentos Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroides.....	43
Figura 3. Agrupaciones ATC de combinaciones de analgésicos y/o antiinflamatorios con relajantes musculares.....	44
Figura 4. Modelo de decisión	120
Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado – diclofenaco y aceclofenaco	135
Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión – diclofenaco y aceclofenaco	136
Figura 7. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado – celecoxib y etoricoxib	137
Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión – celecoxib y etoricoxib	138
Figura 9. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.....	140

Lista de abreviaturas y siglas

ACV:	Accidente cerebrovascular
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINES:	Antinflamatorios no esteroideos
ANVISA:	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
ATC:	Anatomical Therapeutic Chemical
ATM:	Articulación temporomandibular
AVAC:	Años de Vida Ajustados por Calidad
AVAD:	Años de vida ajustados por enfermedad
AVD:	Años vividos con discapacidad
BPI:	Brief Pain Inventory
CDF:	Combinación a dosis fija
COX:	Ciclooxigenasa
DMC:	Dolor musculoesquelético crónico
DME:	Diferencia de medias estandarizada
DOM:	Dolor osteomuscular
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
EVA:	Escala visual análoga
FDA	Food and Drug Administration
FBM:	Fibromialgia
G:	Gramo
GCPS:	Graded Chronic Pain Scale
GI:	Gastrointestinales
GPC:	Guías de Práctica Clínica
GRADE:	Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation
IAM:	Infarto agudo del miocardio
IASP:	International Association for the Study of Pain
IC:	Intervalo de confianza
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva

INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
MA:	Metaanálisis
MAN:	Metaanálisis en red
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MPQ:	McGill Pain Questionnaire
Mg:	Miligramo
OA:	Osteoartritis
ODI:	Oswestry Disability Index
OMS:	Organización Mundial de la Salud
RC:	Cambio relativo
RMC:	Relajantes musculares de acción central
RSL:	Revisión Sistemática de Literatura
SDM:	Síndrome de dolor miofascial
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud
WOMAC:	Western Ontario y McMaster

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar dos ejercicios de posicionamiento de medicamentos para tratamiento del dolor crónico osteomuscular origen mecánico no oncológico. La realización de estos ejercicios partió de la siguiente lista preliminar de medicamentos:

- N02BE-Anilidas (acetaminofén)
- AINES selectivos y no selectivos:
 - M01AB Derivados del ácido acético
 - M01AC Oxicams
 - M01AE Derivados del ácido propiónico
 - M01AG Fenamatos
 - M01AH Coxibs
- AINES en combinación con no psicolépticos:
 - M03BA, M03BX, A03DB – Combinaciones analgésicos no esteroideos
- Opioides moderados o débiles:
 - N02AA Alcaloides opioides naturales.
 - N02AB Opioides derivados de la fenilpiperidina
 - N02AE Opioides derivados de la oripavina
 - N02AX Otros opioides
- Opioides débiles y moderados en combinación con otros analgésicos:
 - N02AJ Opioides en combinación con no opioides
- Neuromoduladores
 - N03A Antiepilépticos
 - N06A Antidepresivos

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas

(economistas y modeladores matemáticos), químicos farmacéuticos y profesionales clínicos (en Anestesiología, medicina interna, rehabilitación, dolor y cuidados paliativos) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de

evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis, guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.
- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este

capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.

- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.
- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento farmacológico de pacientes con dolor osteomuscular mecánico y de origen no oncológico, tales como médicos generales y especialistas, así como aquellos profesionales involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo y un resumen ejecutivo. Estos resultados del posicionamiento no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados serán utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

1.1 Generalidades de la condición de salud

1.1.1 Definición

1.1.1.1 Dolor crónico

El dolor crónico (a veces conocido como dolor prolongado o dolor persistente) es un dolor de una duración de más de 3 meses, puede ser primario, no necesariamente tiene una condición subyacente clara o la afección derivada del dolor (o su impacto) parece ser desproporcionado con cualquier lesión o enfermedad observable (2). También el dolor puede ser secundario a (causado por) una afección subyacente (por ejemplo, osteoartritis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, endometriosis). El dolor secundario crónico y el dolor primario crónico pueden coexistir (2).

La experiencia del dolor siempre está influenciada por factores sociales (incluida la privación, el aislamiento, la falta de acceso a los servicios), los factores emocionales (incluida la ansiedad, la angustia, el trauma previo), las expectativas y creencias, la salud mental (incluida la depresión y el trastorno de estrés postraumático) y factores biológicos. Al evaluar el dolor primario crónico y el dolor secundario crónico, se deben considerar estos posibles contribuyentes a la presentación (2).

Según gravedad se puede clasificar en código CIE-11 (3):

- XS5D Dolor leve

- XS9Q Dolor moderado
- XS2E Dolor severo

1.1.1.2 Dolor crónico osteomuscular

El dolor osteomuscular (DOM), también llamado musculoesquelético, es una de las causas principales de dolor crónico no oncológico y de discapacidad laboral (4). Entre las principales causas de DOM se destacan el síndrome de dolor miofascial (SDM), el dolor lumbar crónico, el dolor cervical y las osteoartrosis; principalmente de cadera y rodilla (4).

El dolor crónico musculoesquelético, es un dolor crónico que se caracteriza por angustia emocional significativa (ansiedad, enojo/frustración o estado depresivo) o discapacidad funcional (interferencia en actividades de la vida diaria y participación reducida en roles sociales) (5). El dolor musculoesquelético primario crónico es multifactorial, asociado a factores biológicos, psicológicos y sociales contribuyen al síndrome del dolor. El CIE-11 es MG30.02 para el dolor músculo esquelético crónico primario y la entidad padre es MG30.0 Dolor crónico primario (6–8).

¿Cuáles son los tipos de dolor musculoesquelético? (6–8)

Los tipos más comunes incluyen:

- **Dolor óseo:** lesiones como fracturas de huesos u otras lesiones musculoesqueléticas. Con menos frecuencia, un tumor puede causar dolor de huesos.
- **Dolor articular:** la rigidez y la inflamación a menudo acompañan al dolor en las articulaciones. Para muchas personas, el dolor articular mejora con el reposo y empeora con la actividad.
- **Dolor muscular:** los espasmos musculares, los calambres y las lesiones pueden causar dolor muscular. Algunas infecciones o tumores también lo pueden provocar.
- **Dolor derivado de tendones y ligamentos:** los esguinces, torceduras y lesiones por uso excesivo pueden provocar dolor en los tendones o ligamentos (6–8).

DOM más frecuentes (2,3,9):

- Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía)
- Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía)
- Dolor miofascial crónico
- Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso)
- Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso)
- Dolor mecánico crónico de rodilla
- Dolor mecánico crónico de cadera
- Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie
- Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial)
- Dolor mecánico articular de manos

- Dolor mecánico crónico de la articulación temporomandibular (ATM)
- Dolor crónico poliarticular
- Dolor crónico postraumático
- Osteoartrosis (2,3,9)

En el DOM se debe diferenciar el dolor que proviene de las articulaciones, en donde predominan enfermedades degenerativas e inflamatorias, y el no articular o de partes blandas (9). La causa más frecuente de DOM articular es la artrosis y luego la lumbalgia crónica (2). Como causa importante de DOM crónico no articular, se debe considerar afecciones de partes blandas que la circundan, en donde pueden estar involucrados tendones, ligamentos, bursas, cartílagos, nervios y músculos, que representan el grueso de las afecciones musculoesqueléticas (10,11). Además, hay factores biofísicos y psicosociales que contribuyen al mantenimiento de este tipo de dolor, no estando totalmente aclarada aún la interacción entre ellos (7,11).

1.1.1.3 Dolor crónico osteomuscular mecánico

Clínicamente se caracteriza por empeorar con la actividad física y presentar alivio temporalmente con el reposo (12). Se considera también como un tipo de dolor nociceptivo, debido a una compresión o estiramiento mecánico que estimula directamente los receptores para el dolor en las terminaciones nerviosas sensitivas no miélicas. La historia clínica y las pruebas de imagen habitualmente orientan al diagnóstico. Ejemplos de este tipo de dolor incluyen la cervicalgia y lumbalgia mecánicas (13).

1.1.2 Epidemiología

El dolor crónico osteomuscular de origen mecánico tiene una alta prevalencia mundial y representa una importante carga para los pacientes y la sociedad (2). No existen grandes estudios que hayan buscado medir el impacto o la prevalencia mundial de todos los tipos de dolor crónico osteomuscular de origen mecánico. Según el proyecto de carga global de enfermedad, el dolor musculoesquelético crónico (DMC) representa una de las mayores causas de pérdida de salud en todo el mundo, medido a través de AVAD (años de vida ajustados por enfermedad) (14).

Existe información respecto a los tipos de dolor más comunes dentro de esta clasificación (15). Por ejemplo, en el estudio de carga mundial de enfermedades de 2016, el dolor lumbar de origen mecánico fue la principal causa de años vividos con discapacidad (AVD) y se encontraba entre las 10 principales causas de AVD en los 188 países evaluados, junto con el dolor de cuello (87 millones [61 millones a 114 millones], que comprenden el 16.1% (13.99 a 17.67) de todos los AVAD (16,17). Este alto impacto en salud, se relaciona con la alta prevalencia poblacional de los dolores osteomusculares de origen mecánico, en particular el dolor lumbar (18). En una revisión sistemática de 165 estudios de 54 países, la prevalencia puntual media del dolor lumbar en la población general fue de 18% y la prevalencia en el curso de la vida fue aproximadamente 40% (15,17). La mayoría de los datos epidemiológicos sobre el dolor lumbar se refieren a países occidentales de Europa, Estados Unidos y Australia, aunque en algunos estudios se ha evaluado la prevalencia en otras

regiones (15–18). Una revisión sistemática en América Latina, estimó la prevalencia puntual media del dolor lumbar crónico en 31,3% (19).

El dolor crónico cervical de origen mecánico, según el estudio carga global de enfermedad 2010, es la cuarta causa principal de años de vida perdidos por discapacidad y aproximadamente la mitad de todas las personas experimentarán un episodio de dolor de cuello clínicamente importante a lo largo del curso de su vida (20,21). La mayoría de los estudios epidemiológicos informan una prevalencia anual de dolor cervical que oscila entre el 15% y el 50% (21). En el caso del dolor crónico mecánico de hombro, una revisión sistemática de 2020, encontró que para los adultos de 45 a 64 años la incidencia acumulada anual fue del 2,4% (22).

En el caso de Colombia, según la Asociación colombiana contra el dolor, el 46% de los colombianos padece un dolor crónico y el 68% de estos dolores crónicos son de origen osteomuscular (23). La prevalencia de la lumbalgia mecánica en Colombia es del 7,2% y constituye la principal causa de carga de enfermedad reumática en el país (24). A su vez, el dolor lumbar crónico es la principal causa de incapacidades en Colombia y se estima que representa el 20% del total de estas (24).

1.1.3 Diagnóstico

En pacientes que se presentan con dolor musculoesquelético, es importante, al momento de la valoración clínica, evaluar la sensibilidad regional o generalizada y establecer el umbral de dolor del paciente (25,26). Cada tipo de dolor crónico de origen mecánico tiene una semiología distinta y un espectro clínico particular, lo que determina un abordaje diagnóstico diferente (27). Se debe utilizar el índice de masa corporal, la actividad física y los riesgos laborales para evaluar el riesgo de etiología mecánica (28).

La anamnesis de los trastornos osteomusculares involucra la adecuada caracterización del dolor: el tiempo de evolución, la localización, la intensidad, si irradia o no y si se exacerba bajo alguna circunstancia (29,30). A su vez, se evalúa la posible presencia rigidez articular asociada y se realiza una diferenciación entre esta manifestación y la renuencia a moverse debido al dolor que se produce con el movimiento (31). La rigidez característica del dolor crónico de origen mecánico empeora a medida que avanza el día y se exacerba con el movimiento articular (29,30). Otro factor para tener en cuenta es la inestabilidad articular que sugiere debilidad de los ligamentos u otras estructuras que estabilizan la articulación (32).

El examen físico general del dolor crónico musculoesquelético se basa en la inspección (evaluar presencia deformidad, hipertrofia o atrofia), la palpación de las masas musculares y articulaciones, la evaluación del rango de movimiento y de los reflejos (30). Los músculos se evalúan de forma sistemática para determinar el tono, su trefismo y la presencia de espasmos y movimientos involuntarios (30). La fuerza también se evalúa haciendo que la persona realice ciertas maniobras (32). Adicionalmente, el profesional de la salud evalúa el rango de movimiento activo de una persona, es decir, el rango máximo a través del cual las personas pueden mover una articulación por sí mismas (33).

La evaluación del dolor osteomuscular crónico, debe comenzar con una historia y un examen físico, cuyos resultados dictan una evaluación adicional o la pertinencia de estudios paraclínicos (31). La presencia de señales de alerta que sugieren una enfermedad sistémica o problemas urgentes justifica una evaluación paraclínica adicional (27,34). Generalmente, las pruebas de laboratorio, como análisis sanguíneos para detectar anticuerpos o reactantes de fase aguda, permiten orientar un diagnóstico diferencial con otras causas de dolor crónico osteomuscular como patologías inflamatorias (31). En cuanto a imágenes diagnósticas, por lo general, las radiografías se realizan primero y ayudan a detectar anomalías en los huesos (35). A su vez, la ecografía se utiliza con frecuencia para identificar lesiones en y alrededor de las articulaciones y tendones (31,35). Otras imágenes como la tomografía axial y la resonancia magnética se pueden utilizar si se cree que la causa del dolor es un problema de los tejidos blandos (29). Finalmente, procedimientos quirúrgicos como la artroscopia permiten visualizar las estructuras de forma directa para diagnosticar lesiones de origen mecánico (36). De forma frecuente, el apoyo paraclínico permite la realización de diagnósticos diferenciales y la anamnesis y el examen físico suelen ser suficientes para orientar una causa mecánica del dolor (30).

1.1.4 Tratamiento

De la misma forma que ocurre con varias etiologías de dolor, el abordaje terapéutico inicial del dolor crónico osteomuscular de origen mecánico, debe contemplar la cesación o la disminución en la intensidad de la conducta lesiva que se asocia con su aparición (34). En este sentido, la atención del dolor debe contemplar una estrategia multimodal que impacte en la rutina de los pacientes y cuyo eje fundamental se establezca en la educación (37). El tratamiento multidisciplinario debe contemplar de forma combinada la educación del paciente, la rehabilitación física integral, el uso de fármacos y el abordaje psicosocial (37). Los programas interdisciplinarios estructurados que incluyen de forma conjunta educación, rehabilitación y manejo médico, son beneficiosos y han demostrado mayor eficacia que las intervenciones aplicadas de forma individual (13).

La farmacoterapia combinada, debe seleccionarse cuidadosamente para evitar efectos secundarios aditivos o interacciones inadecuadas (38). En una gran proporción de los dolores osteomusculares de origen mecánico, un mecanismo inicialmente nociceptivo progresa a un mecanismo mixto con componente neuropático que precisa un tratamiento farmacológico multimodal (38). En el caso de dolores crónicos como la lumbalgia mecánica, el dolor cervical mecánico y el síndrome de hombro doloroso, los AINES parecen ser eficaces para el alivio del dolor a corto plazo (2,26,31).

Una revisión sistemática de 2018, no encontró diferencias entre los diferentes tipos de AINES y otras farmacoterapias de uso común, como los opioides, cuando se utilizan para el dolor crónico (39). Así mismo, esta misma revisión concluyó que los opioides han demostrado efectividad a corto plazo para el alivio del dolor y el funcionamiento, pero la seguridad a largo plazo no ha sido ampliamente estudiada.

Los relajantes musculares han demostrado alivio del dolor más efectivo que el placebo en el dolor lumbar inespecífico crónico, sin embargo, se relacionan a una alta tasa de efectos adversos (7). Por otra parte, medicamentos como el acetaminofén, los corticosteroides orales, los antidepresivos y los anestésicos tópicos no han demostrado superioridad al placebo en dolores crónicos como la lumbalgia mecánica (34).

Más allá de la analgesia multimodal, el manejo del dolor crónico osteomuscular ha evolucionado a una combinación de abordajes que estudian las interacciones físicas, psicológicas y sociales en un paradigma de tratamiento biopsicosocial (40). Estos tratamientos multimodales ofrecen atención coordinada entre médicos, psicólogos, fisioterapeutas y otros proveedores de atención médica, ya sea en un entorno hospitalario o ambulatorio (37,41). Una revisión sistemática de Cochrane de 2015 evidenció que las intervenciones de rehabilitación biopsicosocial multidisciplinarias fueron más efectivas que la atención habitual para disminuir el dolor y la discapacidad en los pacientes con dolor lumbar crónico (37). A su vez, métodos como la manipulación osteopática y el método McKenzie han demostrado ser efectivos para reducir el dolor lumbar mecánico agudo y crónico (34,42).

2 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud y el listado preliminar de medicamentos, se presenta la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador), el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos y la pregunta en su versión final.

El ejercicio final de ordenamiento (posición o ranking de tratamientos) se realiza exclusivamente sobre las opciones de tratamiento que tengan soporte de evidencia en la literatura y una indicación INVIMA (registros vigentes, en trámite de renovación y temporalmente no comercializados (vigente – en trámite de renovación) para la condición específica de salud para la cual se realiza el posicionamiento.

2.1 Pregunta de investigación preliminar

A continuación, en la Tabla 1 y Tabla 2 se presenta la pregunta de investigación preliminar para el manejo de dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico para primera y segunda línea de manejo.

Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.

Población	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico origen osteomuscular mecánico no oncológico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía)• Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía)• Dolor miofascial crónico• Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso)• Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso)• Dolor mecánico crónico de rodilla• Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie• Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial)• Dolor mecánico articular de manos• Osteoartrosis
Intervención (Tratamientos)	<p>Tratamiento farmacológico:</p> <p>Anilidas</p> <ul style="list-style-type: none">• N02BE01 Paracetamol <p>AINES selectivos y no selectivos:</p> <ul style="list-style-type: none">• M01AB - Derivados del ácido acético• M01AB01 Indometacina• M01AB06 Diclofenaco• M01AB15 Ketorolaco• M01AB11 Acemetacina• M01AB16 Aceclofenaco• M01AC – Toxicas:• M01AC01 Piroxicam• M01AC06 Meloxicam• M01AC05 Lornoxicam• M01AE – Derivados del ácido propiónico• M01AE01 Ibuprofeno• M01AE02 Naproxeno• M01AE03 Ketoprofeno• M01AE12 Oxaprozina

	<ul style="list-style-type: none">• M01AE14 Dexibuprofeno• M01AE17 Dexketoprofeno• M01AG – Fenamatos<ul style="list-style-type: none">• M01AG01 Ácido mefenámico• M01AG02 Ácido tolfenámico• M01AH: Coxibs<ul style="list-style-type: none">• M01AH01 Celecoxib• M01AH05 Etoricoxib• M01AX: Otros AINES<ul style="list-style-type: none">• M01AX17: Nimesulida
Comparador(es)	Entre las mismas intervenciones
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none">• Control o reducción del dolor <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Graded Chronic Pain Scale (GCPS)• McGill Pain Questionnaire (MPQ)• Oswestry Disability Index (ODI)• Escala visual análoga del dolor (EVA)• Brief Pain Inventory (BPI)• Western Ontario y McMaster (WOMAC) <p>Calidad de vida</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Componente mental y físico del Short Form-36 (SF-36)• SF- 12• EuroQol-5D <p>Función física</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Health Assessment Questionnaire (HAQ)• The Neck Disability Index (NDI) <ul style="list-style-type: none">• Angustia (ansiedad y depresión) <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

	<ul style="list-style-type: none">• El Cuestionario de estrategias de afrontamiento (CSQ)• Hamilton Depression score (HDRS)• Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II) <ul style="list-style-type: none">• Calidad de vida <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Componente mental y físico del Short Form-36 (SF-36)• SF- 12• EuroQol-5D• Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) <ul style="list-style-type: none">• Sueño <p>Parámetros de medida:</p> <p>BPI subescala de sueño</p> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos tiempo de seguridad del uso.• Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)• Discontinuación del tratamiento por eventos adversos
--	--

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.

Población	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico., quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor.</p> <ul style="list-style-type: none">• Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía)• Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía)• Dolor miofascial crónico• Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso)• Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso)• Dolor mecánico crónico de rodilla• Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie• Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial)• Dolor mecánico articular de manos• Osteoartrosis
------------------	---

**Intervención
(Tratamientos)**

Tratamiento farmacológico:

Anilidas

- **N02BE01** Paracetamol

AINES selectivos y no selectivos:

- **M01AB - Derivados del ácido acético**
 - M01AB01 Indometacina
 - M01AB06 Diclofenaco
 - M01AB15 Ketorolaco
 - M01AB11 Acemetacina
 - M01AB16 Aceclofenaco
- **M01AC – Oxicams:**
 - M01AC01 Piroxicam
 - M01AC06 Meloxicam
 - M01AC05 Lornoxicam
- **M01AE – Derivados del ácido propiónico**
 - M01AE01 Ibuprofeno
 - M01AE02 Naproxeno
 - M01AE03 Ketoprofeno
 - M01AE12 Oxaprozina
 - M01AE14 Dexibuprofeno
 - M01AE17 Dexketoprofeno
 - M01AE Loxoprofeno
- **M01AG – Fenamatos**
 - M01AG01 Ácido mefenámico
 - M01AG02 Ácido tolfenamico
- **M01AH: Coxibs**
 - M01AH01 Celecoxib
 - M01AH05 Etoricoxib
- **M01AX: Otros AINES**
 - M01AX17: Nimesulida
- **M03BA, A03DB – Combinaciones analgésicos no esteroideos**
 - M03BA53 Ibuprofeno/Metocarbamol
 - M03BA53 Acetaminofén/Metocarbamol
 - M03BX55 Naproxeno/Tiocolchicosido
 - M03BX55 Ibuprofeno/Tiocolchicosido
 - M03BX55 Ibuprofeno/Tiocolchicosido
 - M03BX Acetaminofén/Tizanidina
 - M03BX Ibuprofeno/Tizanidina
 - M03BX Ibuprofeno/Ciclobenzaprina

Opioides - aclarando que se incluirán aquellos principios activos que en la definición de alcance y por su clasificación de acuerdo con escala del dolor se clasifiquen como moderados o débiles:

- **N02AX - Otros opioides**

	<ul style="list-style-type: none">• N02AX02 Tramadol• N02AX06 Tapentadol• Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides<ul style="list-style-type: none">• N02AJ06 Codeína/Acetaminofén• N02AJ08 Codeína/Ibuprofeno• N02AJ09 Codeína/Diclofenaco• N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén• N02AJ15 Tramadol/Diclofenaco• N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén• M01AE51 Hidrocodona/Ibuprofeno
Comparador(es)	Entre las mismas intervenciones
Desenlaces	<p>Efectividad</p> <ul style="list-style-type: none">• Control o reducción del dolor <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Graded Chronic Pain Scale (GCPS)• McGill Pain Questionnaire (MPQ)• Oswestry Disability Index (ODI)• Escala visual análoga del dolor (EVA)• Brief Pain Inventory (BPI)• Western Ontario y McMaster (WOMAC) <p>Calidad de vida</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Componente mental y físico del Short Form-36 (SF-36)• SF- 12• EuroQol-5D• Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) <p>Función física</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Health Assessment Questionnaire (HAQ)• The Neck Disability Index (NDI) <ul style="list-style-type: none">• Angustia (ansiedad y depresión) <p>Parámetros de medida:</p>

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- El Cuestionario de estrategias de afrontamiento (CSQ)
- Hamilton Depression score (HDRS)
- Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II)

- **Sueño**

Parámetros de medida:

BPI subescala de sueño

Seguridad

- Eventos adversos, tiempo de seguridad del uso
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)
- Discontinuación del tratamiento por eventos adversos

*Los resultados se extraerán en el punto de tiempo más largo hasta los 3 meses y en el punto de tiempo más largo después de los 3 meses.

Fuente: elaboración propia.

2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

2.2.1 Panel de expertos

2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.

2.2.1.2 Metodología

Se realizó una reunión virtual de definición de alcance del posicionamiento terapéutico el 21 de julio de 2021 a través de la plataforma Zoom, la selección de los expertos clínicos de sociedades científicas para este espacio se detalla en el anexo: (el detalle de este espacio participativo se encuentra en el documento anexo “informe de participación consolidado”). A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y las preguntas de investigación preliminar producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegó en el panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia relativa (información que se ampliará en el numeral 4.1.2)

2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos con experiencia en neurocirugía, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, anestesiología pediátrica, medicina del dolor y cuidados paliativos, expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (Informe participación consolidado) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de las preguntas de investigación preliminares.
- Discusión de los elementos de las preguntas preliminares.
- Graduación de la importancia relativa de los desenlaces clínicos.

2.2.1.5 Temas discutidos en el panel

Los aspectos discutidos se relacionaron con la población: inclusión de población pediátrica y de pacientes con fibromialgia.

Este posicionamiento terapéutico abarca la atención en adultos únicamente. Aunque el tratamiento del dolor crónico osteomuscular mecánico en niños comparte algunas similitudes con los adultos; los instrumentos de medida utilizados en pediatría, la psicología del dolor del niño y su repercusión en la percepción y las diferencias en el abordaje terapéutico farmacológico y de rehabilitación, generan importantes diferencias en el tratamiento en ambas poblaciones (26,43,44). Además, en comparación a la evidencia generada en poblaciones adultas, se sabe poco sobre la seguridad o eficacia de los medicamentos farmacológicos para niños y adolescentes con dolor crónico (43,45,46). El estado de la evidencia de los ensayos controlados aleatorios en este campo es pobre y se disponen de pocas evaluaciones en efectividad y seguridad para intervenciones farmacológicas en niños con dolor crónico (43).

Adicionalmente, la experiencia subjetiva del dolor crónico en el niño puede ser diferente al adulto (47). La interacción múltiple entre los estímulos nociceptivos, afectivos, socioculturales, conductuales y cognitivos pueden estar soportados en dimensiones biopsicosociales características de la población infantil, con experiencias sensoriales notoriamente distintas a las poblaciones adultas (41,48,49) Esta divergencia obliga a un abordaje multimodal dirigido a la experiencia infantil, con la concepción de sus particularidades frente a los adultos (46). Atendiendo estas consideraciones técnicas, el grupo desarrollador consideró conveniente que la

población pediátrica requiere un documento de posicionamiento propio y no puede contemplarse con un mismo enfoque que la población adulta (47).

Finalmente, este posicionamiento no contempla la inclusión de la fibromialgia. A partir de 2019, para la *International Association for the Study of Pain* existe una distinción entre el dolor crónico musculoesquelético frente al dolor crónico primario, en el que se incluyen entidades como el dolor extendido crónico (*Chronic Widespread Pain*), fibromialgia y el dolor crónico musculoesquelético, que se denominaba como “no específico” en clasificaciones previas (50). Esta nueva clasificación está soportada por los criterios diagnósticos y terapéuticos particulares de la fibromialgia (que la diferencian de otros dolores crónicos osteomusculares) (51). Sumado a la profunda dimensión psicológica que caracteriza esta condición (51). En este sentido, y según las pautas de la *International Association for the Study of Pain* (IASP), este documento no hará inclusión de la fibromialgia. Por otra parte, los expertos consideraron durante el panel incluir en las búsquedas todas las combinaciones de tramadol, codeína e hidrocodona.

2.2.1.6 Resultados

El resultado correspondiente al ejercicio del panel se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

2.3 Pregunta de investigación final

La pregunta para responder, así como la división de las tecnologías por líneas de manejo, se definió según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales, refinada en el panel de expertos 1. La pregunta fue dividida en dos líneas de tratamiento: primera y segunda. La primera línea terapéutica se define como el régimen de tratamiento que es aceptado como el manejo inicial del dolor osteomuscular de origen mecánico (52). A su vez, la segunda línea de tratamiento es la opción terapéutica que se usa cuando la primera línea no ha generado la efectividad esperada o ha generado eventualidades que contraindican su utilización (52,53). La clasificación de cada una de las tecnologías en las dos líneas de manejo está soportada por la evidencia encontrada en la búsqueda preliminar en conjunto a la experiencia clínica y el juicio de los expertos. Por lo tanto, las preguntas de investigación finales son:

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de primera línea para el manejo del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico de segunda línea para el manejo del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico?

2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en la Tabla 3 y la Tabla 4.

Tabla 3. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para el tratamiento farmacológico de primera línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

<p>Población</p>	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía) • Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía) • Dolor miofascial crónico • Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso) • Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso) • Dolor mecánico crónico de rodilla • Dolor mecánico crónico de cadera • Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie • Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial) • Dolor mecánico articular de manos, dedo en gatillo • Dolor mecánico crónico de la articulación temporomandibular • Dolor crónico poliarticular • Dolor crónico postraumático • Osteoartrosis • Artritis crónica por virus de Chikunguña
<p>Intervención (Tratamientos)</p>	<p>Tratamiento farmacológico:</p> <p>Anilidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N02BE01 Paracetamol <p>AINES selectivos y no selectivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • M01AB - Derivados del ácido acético <ul style="list-style-type: none"> ○ M01AB01 Indometacina ○ M01AB06 Diclofenaco ○ M01AB15 Ketorolaco ○ M01AB11 Acemetacina ○ M01AB16 Aceclofenaco • M01AC – Oxicams: <ul style="list-style-type: none"> ○ M01AC01 Piroxicam ○ M01AC05 Lornoxicam ○ M01AC06 Meloxicam • M01AE – Derivados del ácido propiónico <ul style="list-style-type: none"> ○ M01AE01 Ibuprofeno ○ M01AE02 Naproxeno ○ M01AE03 Ketoprofeno ○ M01AE12 Oxaprozina ○ M01AE14 Dexibuprofeno

	<ul style="list-style-type: none">○ M01AE17 Dexketoprofeno○ M01AE Loxoprofeno• M01AG – Fenamatos<ul style="list-style-type: none">○ M01AG01 Ácido mefenámico○ M01AG02 Ácido tolfenámico• M01AH: Coxibs<ul style="list-style-type: none">○ M01AH01 Celecoxib○ M01AH05 Etoricoxib• M01AX: Otros AINES<ul style="list-style-type: none">○ M01AX17: Nimesulida
Comparador(es)	Entre las mismas intervenciones
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">• Control o reducción del dolor <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Graded Chronic Pain Scale (GCPS)• McGill Pain Questionnaire (MPQ)• Oswestry Disability Index (ODI)• Escala visual análoga del dolor (EVA)• Brief Pain Inventory (BPI)• Western Ontario y McMaster (WOMAC) <p>Calidad de vida</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Componente mental y físico del Short Form-36 (SF-36)• SF- 12• EuroQol-5D <p>Función física</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Health Assessment Questionnaire (HAQ)• The Neck Disability Index (NDI) <ul style="list-style-type: none">• Angustia (ansiedad y depresión) <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none">• Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)• El Cuestionario de estrategias de afrontamiento (CSQ)• Hamilton Depression score (HDRS)

	<ul style="list-style-type: none"> • Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II) <ul style="list-style-type: none"> • Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) <ul style="list-style-type: none"> • Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC) • Sueño <p>Parámetros de medida: BPI subescala de sueño</p> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos, tiempo de seguridad del uso • Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad) • Discontinuación del tratamiento por eventos adversos
--	--

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Alcance del informe técnico, según la pregunta de investigación en estructura PICO para tratamiento farmacológico de segunda línea del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Población	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, quienes requieren una segunda línea de tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía) • Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía) • Dolor miofascial crónico • Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso) • Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso) • Dolor mecánico crónico de rodilla • Dolor mecánico crónico de cadera • Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie • Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial) • Dolor mecánico articular de manos, dedo en gatillo • Dolor mecánico crónico de la articulación temporomandibular • Dolor crónico poliarticular • Dolor crónico postraumático • Osteoartrosis crónica por virus de Chikunguña
Intervención (Tratamientos)	<p>Tratamiento farmacológico:</p> <p>Anilidas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • N02BE01 Paracetamol <p>AINES en combinación con no psicodépticos:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • M03BA, A03DB – Combinaciones de AINES y/o Anilidas con relajantes musculares <ul style="list-style-type: none"> ○ M03BA53 Ibuprofeno/Metocarbamol ○ M03BA53 Acetaminofén/Metocarbamol ○ M03BX55 Naproxeno/Tiocolchicosido ○ M03BX55 Ibuprofeno/Tiocolchicosido ○ M03BX55 Acetaminofén/Tiocolchicosido ○ M03BX Acetaminofén/Tizanidina ○ M03BX Ibuprofeno/Tizanidina ○ M03BX Ibuprofeno/Ciclobenzaprina <p>Opioides: aclarando que se incluirán aquellos principios activos que en la definición de alcance y por su clasificación de acuerdo con escala del dolor se clasifiquen como moderados o débiles:</p> <p style="text-align: center;">Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ N02AJ06 Codeína/Acetaminofén ○ N02AJ08 Codeína/Ibuprofeno ○ N02AJ09 Codeína/Diclofenaco ○ N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén ○ N02AJ15 Tramadol/Diclofenaco ○ N02AJBE Hidrocodona/Naproxeno (5mg/250mg) ○ N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén (5mg/325mg) ○ M01AE51 Hidrocodona/Ibuprofeno (5mg/200mg) <ul style="list-style-type: none"> • N02AX - Otros opioides <ul style="list-style-type: none"> ○ N02AX02 Tramadol ○ N02AX06 Tapentadol
Comparador(es)	Entre las mismas intervenciones
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Control o reducción del dolor <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Graded Chronic Pain Scale (GCPS) • McGill Pain Questionnaire (MPQ) • Oswestry Disability Index (ODI) • Escala visual análoga del dolor (EVA) • Brief Pain Inventory (BPI) • Western Ontario y McMaster (WOMAC) <p>Calidad de vida</p> <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Componente mental y físico del Short Form-36 (SF-36) • SF- 12 • EuroQol-5D

Función física

Parámetros de medida:

- Health Assessment Questionnaire (HAQ)
- The Neck Disability Index (NDI)

- **Angustia (ansiedad y depresión)**

Parámetros de medida:

- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- El Cuestionario de estrategias de afrontamiento (CSQ)
- Hamilton Depression score (HDRS)
- Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II)

- **Años de vida ajustados por discapacidad (AVAD)**

- **Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)**
- **Sueño**

Parámetros de medida:

BPI subescala de sueño

Seguridad

- Eventos adversos, tiempo de seguridad del uso
- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)
- Discontinuación del tratamiento por eventos adversos

Fuente: elaboración propia.

2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Población pediátrica.
- Personas con fibromialgia.

2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento terapéutico del tratamiento farmacológico de primera y segunda línea para el manejo de personas adultas con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico.

3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

3.1 Generalidades del grupo terapéutico

La terapia farmacológica es quizás uno de los recursos más importantes en el manejo del dolor; si bien, existen numerosos grupos de fármacos con propiedades analgésicas y que pueden ser administrados eventualmente como terapias coadyuvantes o en dolores específicos, la base del tratamiento farmacológico del dolor, está constituida por dos grandes grupos de fármacos (54):

- Fármacos opiáceos, llamados también analgésicos mayores.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Estos fármacos son en grado variable, según los distintos compuestos, analgésicos, antiinflamatorios y antitérmicos. Se denominan también analgésicos menores.

La farmacoterapia para el dolor actualmente está basada en el concepto de la escalera analgésica de la OMS, que implica un acercamiento paso a paso al uso de los analgésicos; esta sugiere el comienzo con un analgésico no opioide, y ante la ausencia de alivio del dolor, pasar a un opioide menor, combinaciones de opioides y no opioides, y de ahí a opioides mayores (55).

De las herramientas farmacológicas, con mucho las más utilizadas son los AINES y el paracetamol. Los AINES son el pilar del tratamiento del dolor musculoesquelético si se requiere terapia farmacológica además de la terapia multimodal. Sin embargo, la eficacia de los AINES para el dolor musculoesquelético crónico sin evidencia de inflamación continua es baja (por ejemplo, dolor lumbar crónico). Para los pacientes con dolor musculoesquelético con afectación de múltiples articulaciones y sin contraindicaciones para este grupo de medicamentos, los AINES orales son medicamentos de primera línea apropiados. El acetaminofén o paracetamol se considera como primera línea en algunos tipos de dolor como osteoartritis (56,57).

Los AINES son un grupo químicamente heterogéneo de compuestos, que no obstante comparten determinadas acciones terapéuticas y efectos adversos. La clase comprende derivados del ácido salicílico (ej. ácido acetilsalicílico), ácido propiónico (ej. naproxeno, ibuprofeno, ketoprofeno), ácido acético (ej. Indometacina, Diclofenaco, ketorolaco), ácido enólico (ej. piroxicam, fenilbutazona), ácido fenámico (ej. ácido mefenámico, ácido tolfenámico), alcalonas (ej. nabumetona) y compuestos diarilheterocíclicos (ej. celecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib). Todos los AINES, incluidos los inhibidores selectivos de la COX-2 son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico pero en gran parte está desprovisto de actividad antiinflamatoria (58).

Los analgésicos opioides débiles como tramadol, codeína e hidrocodona, son adicionados a los AINES o paracetamol cuando no se consigue control del dolor con el tratamiento inicial, esta combinación se emplea para potenciar la analgesia, con dosis bajas del opioide (59).

Aunque los relajantes musculares se encuentran indicados en general en la práctica clínica para el manejo del dolor agudo musculoesquelético; se pueden manejar en periodos cortos de tratamiento de dolores musculoesqueléticos de tipo crónico, que se encuentren asociados a espasmo muscular. Los relajantes musculares son más eficaces que los placebos pero tienen un efecto menor que el uso de analgésicos, por lo que se recomienda su empleo independientemente de la intensidad del dolor pero siempre como adyuvante a fármacos analgésicos (AINES y paracetamol) (53,60).

3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías empleadas en el tratamiento del dolor de origen mecánico, se realizó verificación en bases de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada en Colombia se relacionara con dolor de tipo crónico (61); posteriormente se realizó verificación de recomendaciones en Up to date® (56) de las condiciones de salud que abarcaría el posicionamiento terapéutico, para así evidenciar los grupos farmacológicos recomendados en el manejo del dolor de dichas condiciones de salud.

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico de dolor mecánico se tiene en primer lugar, que el medicamento se encuentre disponible en Colombia; es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes o en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigente – en trámite de renovación) (verificación realizada en base de datos INVIMA con corte a mayo de 2021 (61)); y que su indicación Invima abarque las condiciones de salud que se plantean en las preguntas de investigación (puede ser de forma específica o bien con una indicación general como analgésicos o manejo de dolor, ya que esta indicación al ser amplia abarca gran cantidad de tipos de dolor de diferentes etiologías, y por lo tanto, estarían dentro del alcance de la evaluación) . De acuerdo con lo anterior se omitieron algunos principios activos por las siguientes razones:

- Medicamentos pertenecientes a los grupos terapéuticos evaluados con registros sanitarios vencidos, cancelados, o con pérdida de fuerza ejecutoria: sulindac, alclofenaco, etodolaco, tenoxicam, fenoprofeno, rofecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, nabumetona, tenidap, tramadol/ketorolaco (61).
- Medicamentos con indicación específica en dolor agudo, o procesos dolorosos en condiciones de salud no objeto del alcance del posicionamiento terapéutico: parecoxib, clonixinato de lisina, clonixinato de lisina/ciclobenzaprina, ácido acetilsalicílico, metamizol sódico, codeína/diclofenaco, tramadol/diclofenaco, hidrocodona/ibuprofeno; además las combinaciones de los principios activos evaluados, con cafeína y con antiespasmódicos como el N-butil bromuro de hioscina. Dado que dentro del alcance del posicionamiento se contempla un manejo agudo inicial, solamente dentro la primera línea de tratamiento con AINES se incluye el

ketorolaco, que tiene indicación Invima en manejo de dolor agudo; siendo el único medicamento con dicha indicación incluido en la evaluación.

- Medicamentos en combinación a dosis fija (CDF) con los principios activos de interés, pero con fines de protección gástrica: no fueron tenidos en cuenta dado que este tipo de medicamentos se emplean para contrarrestar el posible daño a la mucosa gástrica por medicamentos como los AINES, pero no influyen en su acción farmacológica en el dolor: Diclofenaco/Hidróxido de Aluminio, Meloxicam/Esomeprazol, Naproxeno/Esomeprazol.

Con respecto a los medicamentos opioides como monofármacos, el alcance del posicionamiento terapéutico es de aquellos considerados como moderados o débiles; una aproximación inicial de acuerdo con expertos clínicos fue no incluir aquellos catalogados como medicamentos de control especial o monopolio del estado según la normatividad vigente (resolución 315 de 2020 (62)), ya que este tipo de medicamentos salen del alcance del posicionamiento, al corresponder a terceras líneas de tratamiento o mayores, y su uso está restringido a profesionales expertos en el manejo del dolor. Sin embargo, varios expertos clínicos fueron enfáticos en que el tapentadol empleado a dosis bajas puede ser equivalente a un opioide moderado, y que es empleado frecuentemente en el manejo de los procesos dolorosos de tipo mecánico; además se encontró algunas fuentes donde recomiendan el uso de este opioide, clasificándolo como moderado al ser empleado en dosis equivalentes de morfina a las etapas 2 y 3 de la escalera analgésica de la OMS (63,64).

Con base en lo anterior se decidió incluir los opioides (como monofármacos): tramadol y tapentadol, de este último solamente las formas farmacéuticas de liberación modificada, ya que los sólidos orales convencionales tienen indicación en manejo de dolor de tipo agudo; y se omiten de la evaluación los demás opioides pertenecientes al listado de medicamentos de control especial y monopolio del estado según la resolución 315 de 2020 (u opioides fuertes): morfina, hidromorfona, oxicodona, meperidina, fentanilo, y buprenorfina (62). De las combinaciones a dosis fija de opioides con analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides no se incluye la combinación oxicodona/acetaminofén, al ser también un medicamento de control especial.

En la Tabla 5, se muestra de forma detallada las agrupaciones terapéuticas de los medicamentos incluidos en la evaluación, según su clasificación ATC; se hace claridad que las combinaciones mencionadas son aquellas que vienen explícitamente en combinaciones a dosis fija (CDF), registradas y aprobadas por el INVIMA.

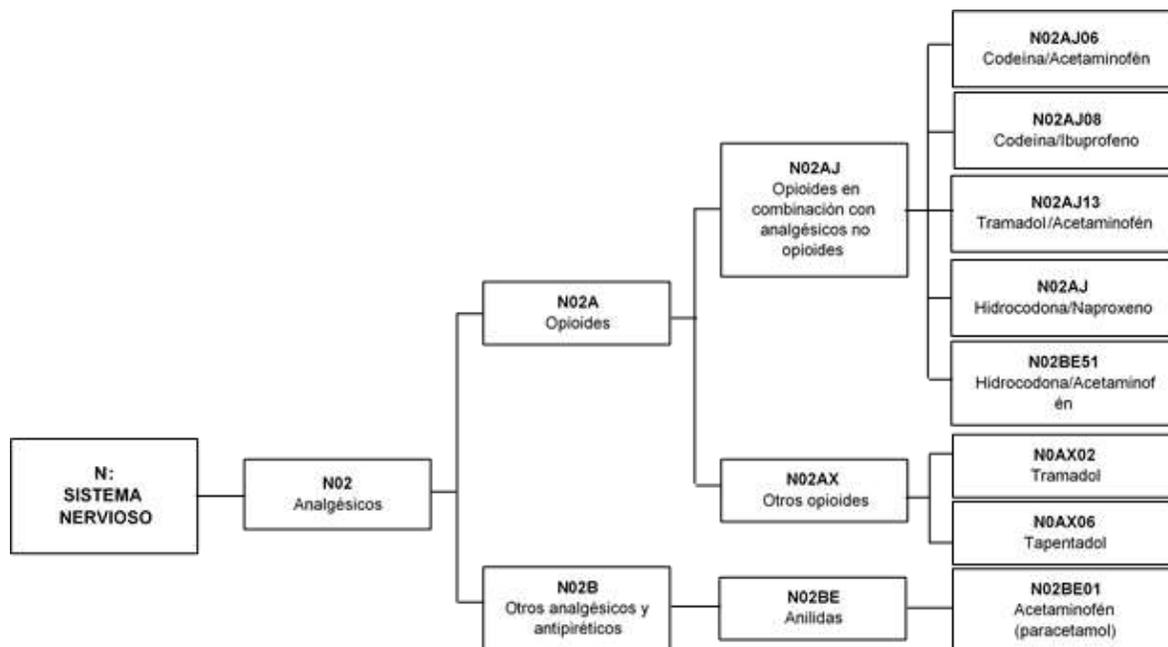
Tabla 5. Principios activos para el tratamiento de dolor mecánico

Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
Opioides en combinación con analgésicos no opioides¹ (N02AJ)	Codeína/Acetaminofén	N02AJ06
	Codeína/Ibuprofeno	N02AJ08
	Tramadol/Acetaminofén	N02AJ13
	Hidrocodona/Acetaminofén	N02BE51
	Hidrocodona/Naproxeno	N02AJ
Otros opioides (N02AX)	Tramadol	N02AX02
	Tapentadol	N02AX06
Anilidas (N02BE)	Acetaminofén (Paracetamol)	N02BE01
Derivados del ácido acético y sustancias afines (M01AB)	Indometacina	M01AB01
	Diclofenaco	M01AB05
	Acemetacina	M01AB11
	Ketorolaco	M01AB15
	Aceclofenaco	M01AB16
Oxicams (M01AC)	Piroxicam	M01AC01
	Lornoxicam	M01AC05
	Meloxicam	M01AC06
Derivados del ácido propiónico (M01AE)	Ibuprofeno	M01AE01
	Naproxeno	M01AE02
	Ketoprofeno	M01AE03
	Oxaprozina	M01AE12
	Dexibuprofeno	M01AE14
	Dexketoprofeno	M01AE17
	Loxoprofeno	M01AE
Fenamatos (M01AG)	Ácido mefenámico	M01AG01
	Ácido tolfenámico	M01AG02
Coxibs (M01AH)	Celecoxib	M01AH01
	Etoricoxib	M01AH05
Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroides (M01AX)	Nimesulida	M01AX17
Combinaciones de Analgésicos y/o Antiinflamatorios con relajantes musculares (ésteres del ácido carbámico) (M03BA) ²	Acetaminofén/Metocarbamol	M03BA53
	Ibuprofeno/Metocarbamol	M03BA53
Combinaciones de Analgésicos y/o Antiinflamatorios con relajantes musculares de acción central (M03BX)	Naproxeno/Tiocolchicósido	M03BX55
	Acetaminofén/Tiocolchicósido	M03BX55
	Ibuprofeno/Tiocolchicósido	M03BX55
	Acetaminofén/Tizanidina	M03BX
	Ibuprofeno/Tizanidina	M03BX
	Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	M03BX

Fuente: elaboración propia. a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (65).

En la Figura 1, Figura 2 y Figura 3, se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos empleados en el manejo del dolor mecánico.

Figura 1. Agrupación ATC de medicamentos Analgésicos pertenecientes al nivel anatómico N – Sistema Nervioso

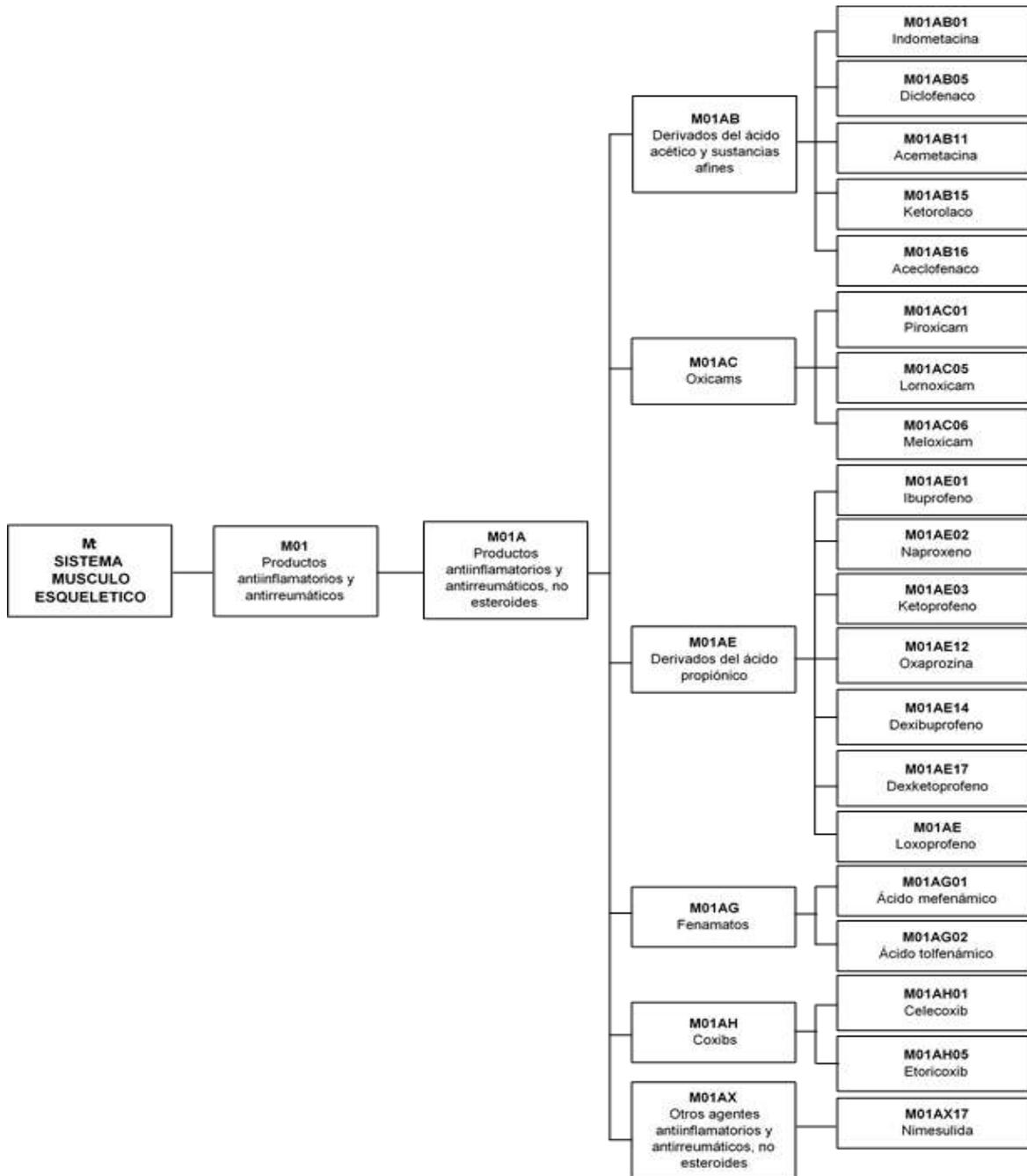


Fuente: elaboración propia. a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (65).

¹ Esta denominación corresponde a como figura en la fuente utilizada como referencia; sin embargo, se hace claridad que en panel de expertos, algunos clínicos participantes expresaron que dicha denominación debería ser ajustada a "Opioides en combinación con analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides"

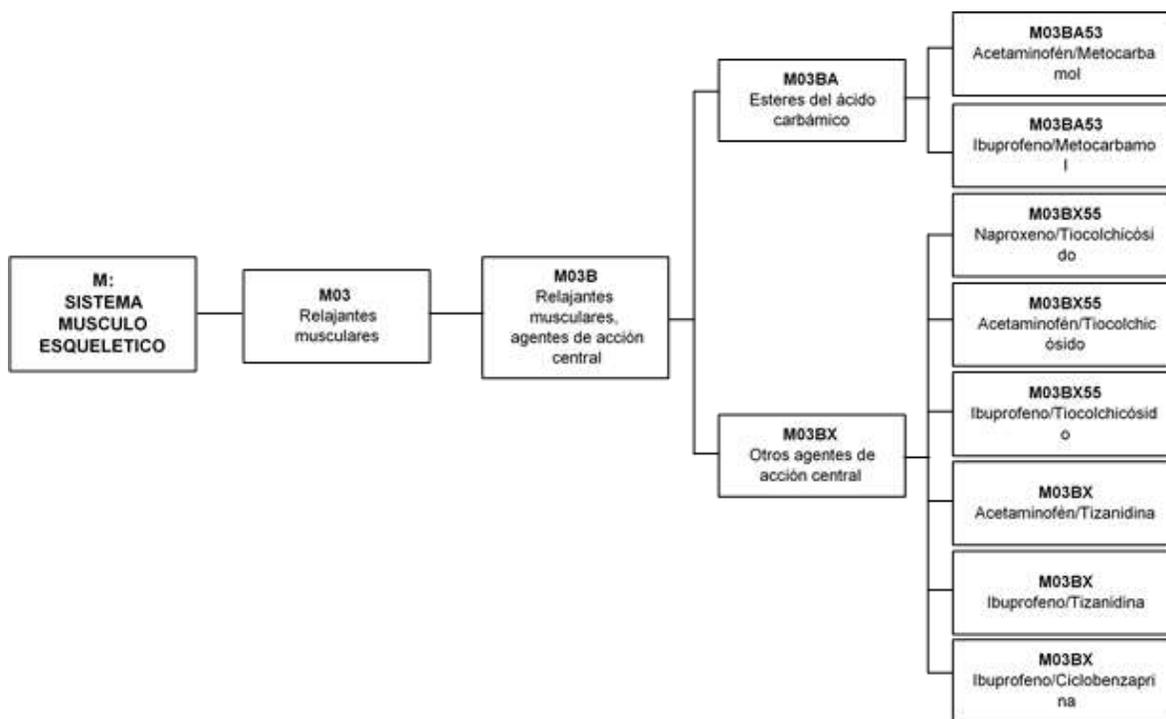
² Dado que no se tiene un código ATC específico para estas combinaciones se relacionó en el grupo general de "Relajantes musculares – Ésteres del ácido carbámico; Otros agentes de acción central); sin embargo, para efectos del posicionamiento terapéutico se están evaluando en el grupo general: "Combinaciones de analgésicos y/o antiinflamatorios con relajantes musculares"

Figura 2. Agrupación ATC de medicamentos Antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroides



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (65).

Figura 3. Agrupaciones ATC de combinaciones de analgésicos y/o antiinflamatorios con relajantes musculares



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (65).

3.3 Mecanismo de acción

Analgésicos opioides: su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores acoplados a la proteína G específicos, que se localizan en el cerebro y la médula espinal, regiones involucradas en la transmisión y regulación de estímulos dolorosos. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides (μ , δ y κ) en diversos sitios del sistema nervioso central y otros tejidos (66).

Los opioides presentan el fenómeno denominado dualismo farmacológico, es decir, dos fármacos diferentes pueden producir la misma acción farmacológica, en este caso analgesia, por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos, este fenómeno provoca que existan analgésicos opioides que se comportan al mismo tiempo como agonistas (de un determinado tipo de receptor) y como antagonistas (de otro receptor opioide); de acuerdo a esto los opioides se dividen en (67):

- Agonistas puros: se comportan como agonistas muy preferentes y en ocasiones, selectivos sobre receptores μ , mostrando la máxima actividad intrínseca (ej. Morfina, heroína, oxicodona, petidina, metadona, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo).
- Agonistas – antagonistas mixtos: actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el μ y el κ . Sobre el κ se comportan como agonistas

mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas (ej. Pentazocina, butorfanol, nalbufina).

- Agonistas parciales: actúan selectivamente sobre receptores μ , pero con actividad intrínseca inferior a los agonistas puros (ej. Buprenorfina).
- Antagonistas puros: tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca (naloxona, naltrexona).

La codeína es un analgésico central derivado de la morfina (se considera un agonista puro), pero posee una afinidad casi nula, y su efecto analgésico se debe a la conversión parcial en morfina (68). La hidrocodona es un agonista μ , que es de origen semisintético y se considera un derivado de la codeína (69). Por otro lado el tramadol es un análogo sintético de la codeína; que se comporta como un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides μ , δ y, con mayor afinidad por los receptores μ (68).

El Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la recaptación de la noradrenalina. Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo (68).

La activación de los receptores opioides produce una analgesia profunda mediada por un efecto presináptico y postsináptico combinados. Presinápticamente, los analgésicos opiáceos actúan sobre aferentes nociceptivas primarias (inhibición de los canales de calcio), dando como resultado la liberación reducida de neurotransmisores tales como la sustancia P y el glutamato implicado en la transmisión nociceptiva. Postsinápticamente, los analgésicos opiáceos inhiben directamente la actividad neuronal al hiperpolarizar las membranas celulares a través de la apertura de los canales de potasio. El tipo de interacción con estos receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos (70).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): los fármacos pertenecientes al grupo de los AINE comparten en general un mecanismo de acción consistente en bloquear la acción de prostaglandinas al inhibir, con mayor o menor potencia y especificidad, la ciclooxigenasa (COX). La denominación antiinflamatorios no esteroideos, hace referencia, además de a su estructura química, a este mecanismo independiente del efecto de los esteroides sobre la fosfolipasa A_2 (71).

Se han descrito dos isoformas relacionadas de la enzima COX: COX-1 y COX-2; el grado en que un AINE inhibe una forma de ciclooxigenasa puede afectar tanto a su actividad, como a su toxicidad (72). La diferencia más importante entre ambas enzimas desde el punto de vista farmacológico radica en que la COX-1 se expresa constitucionalmente, es decir, es una enzima constitutiva en casi todos los tejidos, pero muy especialmente en el riñón y en el tracto gastrointestinal. Su actividad tiene que ver con la participación de las prostaglandinas y los tromboxanos en el control de funciones fisiológicas; así, es responsable de proteger el epitelio gástrico, de proteger el funcionamiento renal y de agregar las plaquetas. La COX-2 por el contrario, parece manifestarse en algunas células bajo el efecto inductor de

determinados estímulos como algunos mediadores químicos de la inflamación; por tanto, mantiene los mecanismos inflamatorios y amplifica las señales dolorosas que surgen en las áreas de inflamación (73).

Existen tres modos de unión de los AINE a la COX-1: a) unión rápida y reversible (ibuprofeno); b) unión rápida, de baja afinidad, reversible, seguida de una unión más lenta, dependiente del tiempo, de gran afinidad y lentamente reversible (flurbiprofeno), y c) unión rápida, reversible, seguida de una modificación irreversible, covalente (ácido acetilsalicílico). Sobre la COX-2, los agentes específicos producen una inhibición reversible dependiente del tiempo (71).

Varios AINE poseen posibles mecanismos de acción adicionales que incluyen inhibición de la quimiotaxis, regulación descendente de la producción de interleucina 1, menor producción de radicales libres y superóxido e interferencia con los sucesos intracelulares mediados por el calcio. Los AINE atenúan la sensibilidad de los vasos sanguíneos a la bradicinina y la histamina, afectan la producción de linfocinas por los linfocitos T y revierten la vasodilatación de la inflamación. En grados variables, todos los NSAID más recientes son analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, y todos (excepto los compuestos selectivos COX-2 y los salicilatos no acetilados) inhiben la agregación plaquetaria (66).

El paracetamol puede considerarse una excepción al mecanismo de acción tradicional de los AINE, ya que posee solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre. Esto explica también por qué no es activo en áreas inflamatorias, en las cuales la concentración de peróxido es muy elevada. En el cerebro y la médula espinal, el paracetamol sufre una acetilación a *p*-aminofenol y, posteriormente, una conjugación con ácido araquidónico, sintetizando AM404 (N-araquidonilfenolamina de ácidos grasos), un potente estimulante de receptores vanilloides V1 e inhibidor de la recaptación del cannabinoide endógeno anandamida, lo que produce un aumento de endocannabinoides (71).

Relajantes musculares: son fármacos que actúan sobre los centros nerviosos y deprimen la actividad del músculo esquelético, disminuyendo el tono y los movimientos involuntarios; estos a su vez pueden subdividirse en bloqueadores neuromusculares (usados en procedimientos quirúrgicos), y miorelajantes (antiespásticos y espasmolíticos). Los relajantes del musculoesquelético son un grupo heterogéneo y no están químicamente relacionados (74).

Los relajantes musculares de acción central (RMC) son los fármacos más frecuentemente prescritos; aunque se desconoce el modo de acción exacto de estos fármacos, parecen deprimir preferentemente los reflejos polisinápticos; mientras que, en dosis más altas, pueden influir en los reflejos monosinápticos. En estudios con animales, estos fármacos parecen producir sus efectos de relajación muscular al inhibir la actividad interneuronal y bloquear las neuronas polisinápticas en la médula espinal y la formación reticular descendente en el cerebro. En humanos, los RMC no parecen relajar directamente el musculoesquelético. Más bien, sus efectos

se producen a través de la sedación, con la consiguiente depresión de la actividad neuronal a dosis terapéuticas (75).

3.4 Esquemas de dosificación

En la Tabla 6 se muestra las dosis anuales calculadas para los medicamentos que cuentan con indicación Invima en el tratamiento del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico .

Tabla 6. Esquemas de dosificación

Medicamento	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis ³ anual	Unidad
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO AGUDO)						
Indometacina	Mantenimiento: 25 mg c/6h. Hasta por 10 días	25	mg	c/6h	700	mg
Ketorolaco	Dosis promedio 40 mg/día - Máximo 1 semana	10	mg	c/6h	280	mg
Piroxicam	20 mg c/24 h. Uso por máximo 1 semana	20	mg	c/24h	140	mg
Ácido mefenámico	Dosis promedio de 250 mg cada 6 h. 5-7 días máximo	250	mg	c/6h	7000	mg
Ácido tolfenámico	Dosis promedio de 200 mg c/8h. Máximo 7 días	200	mg	c/8h	4200	mg
Nimesulida	Dosis promedio de 100 mg al día. Asociado a falla hepática. Máximo por 5-7 días	100	mg	c/24h	700	mg
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO POR 3 SEMANAS)						
Paracetamol (Acetaminofén)	500 mg c/6 horas o 1 g c/8h	500	mg	c/6h	42000	mg
Diclofenaco	100 mg c/24 h	50	mg	c/12h	2100	mg
Acemetacina	120 mg al día	60	mg	c/12h	2520	mg
Aceclofenaco	100 mg c/12h	100	mg	c/12h	4200	mg
	200 mg c/24 h	200	mg	c/24h	4200	mg
Lornoxicam	8 mg cada 12 horas, se puede hasta por 3 semanas	8	mg	c/12h	336	mg
Meloxicam	Dosis promedio 7,5 mg una vez al día por 3 semanas	7,5	mg	c/24h	157,5	mg
Ibuprofeno	Dosis promedio de 400 mg cada 8 horas, 2-3 semanas máximo	400	mg	c/8h	25200	mg
Naproxeno	250 mg c/12 h, 1 mes máximo con función renal conservada	250	mg	c/12h	10500	mg
Ketoprofeno	Dosis promedio de 150 mg día	150	mg	c/24h	3150	mg
Oxaprozina	Dosis promedio de 1200 mg	1200	mg	c/24h	25200	mg

³ Para el cálculo de las dosis anuales de tratamiento se realizaron las siguientes consideraciones: primera línea (manejo agudo): se determinó que se realiza un manejo agudo (a pesar de ser una condición crónica), mientras se realiza el respectivo diagnóstico y abordaje definitivo de tratamiento; estos fármacos se emplean por un periodo de 7 días máximo; primera línea (manejo por 3 semanas): de acuerdo a las recomendaciones de los estudios clínicos evaluados en el apartado de efectividad y seguridad; y por concepto de expertos clínicos, se determinó que la duración máxima del tratamiento es de 3 semanas; segunda línea: para este manejo se asumió un uso "crónico" a través de ciclos mensuales de 10 días (esto igualmente derivado de lo obtenido de la evaluación de efectividad y seguridad, y concepto de expertos clínicos)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Medicamento	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis ³ anual	Unidad
Dexibuprofeno	Se toma una dosis promedio de 800 mg/día	400	mg	c/12h	16800	mg
Dexketoprofeno	25 mg c/8h	25	mg	c/8h	1575	mg
Loxoprofeno	Dosis habitual de 60 mg c/8h. No muy usual	60	mg	c/8h	3780	mg
Celecoxib	Dosis promedio de 200 mg día. Sin patología cardiovascular existente y reciente	200	mg	c/24h	4200	mg
Etoricoxib	60 mg al día normalmente por 10 días, pero puede extenderse hasta las 3 semanas promedio (las concentraciones de 30, 60, 90 se emplean a mayor tiempo)	60	mg	c/24h	1260	mg
SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO POR CICLOS DE 10 DÍAS CADA MES)						
Ibuprofeno/Metocarbamol	Una tableta cada 8 horas; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días (dosis en base a metocarbamol)	500	mg	c/8h	180000	mg
Acetaminofén/Metocarbamol	Una tableta de 325mg/400 mg cada 6 horas; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días	500	mg	c/6h	240000	mg
Naproxeno/Tiocolchicósido	Se reporta la dosis en base a naproxeno 250 mg c/12 h; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días	250	mg	c/12h	60000	mg
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	Se reporta dosis en base a ibuprofeno 400 mg c/8 h; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días	400	mg	c/8h	144000	mg
Acetaminofén/Tiocolchicósido	Se reporta dosis en base a acetaminofén 325 mg c/6 h; uso en ciclos de 10 días cada mes	325	mg	c/6h	156000	mg
Acetaminofén/Tizanidina	Se reporta dosis en base a acetaminofén 325 mg c/6 h; uso en ciclos de 10 días cada mes	325	mg	c/6h	156000	mg
Ibuprofeno/Tizanidina	Se reporta dosis en base a ibuprofeno 400 mg c/8 h; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días	400	mg	c/8h	144000	mg
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	Se reporta dosis en base a ibuprofeno 400 mg c/8 h; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días	400	mg	c/8h	144000	mg
Tramadol	50 mg c/8h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	50	mg	c/8h	18000	mg
	150 mg - 200 mg c/24 h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	150	mg	c/24h	18000	mg
Tapentadol	100 mg c/12h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	100	mg	c/12h	24000	mg
Codeína/Acetaminofén	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide (8mg) c/8 h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	8	mg	c/8h	2880	mg

Medicamento	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis ³ anual	Unidad
Codeína/Ibuprofeno	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide c/8 h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales. Dosis estimada en base a ibuprofeno	200	mg	c/8h	72000	mg
Tramadol/Acetaminofén	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide c/8 h. De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales (dosis calculada en base a acetaminofén)	325	mg	c/8h	117000	mg
Hidrocodona/Acetaminofén	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide c/8 h, como recomendación se puede usar hasta 10 mg (tomando como dosis usual 5 mg de hidrocodona). De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	5	mg	c/8h	1800	mg
Hidrocodona/Naproxeno	Se recomienda usar la dosis del opioide más baja (5mg) c/8 h, como recomendación se puede usar hasta 10 mg (tomando como dosis usual 5 mg de hidrocodona). De acuerdo con concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales	5	mg	c/8h	1800	mg

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (76), AEMPS (68), medicamentos a un clic (77); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

3.5 Efectos adversos

En la Tabla 7, se muestran las reacciones adversas muy frecuentes, frecuentes y poco frecuentes reportadas en la literatura para los medicamentos con indicación Invima aprobada en el tratamiento de dolor no oncológico de origen mecánico.

Tabla 7. Efectos adversos de los principios activos evaluados

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Acetaminofén ⁴ (Paracetamol)			Frecuencia no definida ⁵ (Oral, Rectal): <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológico: eritema de la piel, ampollas cutáneas, erupción cutánea. • Ótica: pérdida de audición.
AINES (Grupo en general) ⁶			

⁴ El acetaminofén tiene una advertencia de recuadro negro por parte de la FDA respecto a hepatotoxicidad: se ha reportado casos de insuficiencia hepática aguda, que en ocasiones resulta en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático están asociados con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los límites máximos diarios, y a menudo, involucran más de un producto que contiene acetaminofén.

⁵ En la búsqueda realizada se encontró varios medicamentos cuya frecuencia de reacciones adversas no está definida; se aclara que la columna en la que se ubican no indica relación con la frecuencia mencionada en los encabezados.

⁶ Los AINE como grupo tienen una advertencia de caja negra por parte de la FDA para las siguientes condiciones:

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Indometacina	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: vómitos ($\leq 12\%$). Hematológico y oncológico: hemorragia postoperatoria ($\leq 11\%$) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: presíncope ($\leq 3\%$), síncope ($\leq 2\%$). Dermatológico: hiperhidrosis (2%), prurito (1% a 4%), erupción cutánea (1% a 2%). Endocrino y metabólico: sofocos (2%). Gastrointestinal: malestar abdominal (1% a 3%), dolor abdominal ($< 3\%$), estreñimiento ($\leq 6\%$), disminución del apetito ($\geq 2\%$), diarrea ($< 3\%$), dispepsia (2% a 9%), dolor epigástrico (3% a 9%), acidez (3% a 9%), náuseas (3% a 9%). Ótico: Acúfenos ($> 1\%$). Sistema nervioso: depresión (1% a 3%), mareos (3% a 9%), somnolencia (1% a 3%), fatiga (1% a 3%), malestar (1% a 3%), vértigo (1% a 3%). Varios: Hinchazón (3%; post-procedimiento) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, dolor de pecho, edema, rubor, hipertensión, hipotensión, palpitaciones, shock, taquicardia, vasculitis. Dermatológico: alopecia, diaforesis, equimosis, eritema multiforme, eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria. Gastrointestinal: Anorexia, estomatitis aftosa, distensión abdominal, flatulencia, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, ileítis (regional), obstrucción intestinal, estenosis intestinal, pancreatitis, colitis ulcerosa. Genitourinario: hipertrofia mamaria, sensibilidad mamaria, hematuria, síndrome nefrótico, úlcera péptica, proctitis, proteinuria, hemorragia vaginal. Endocrino y metabólico: retención de líquidos, glucosuria, ginecomastia, hiperglucemia, hiperpotasemia, aumento de peso. Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia, anemia aplásica, depresión de la médula ósea, coagulación intravascular diseminada, anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria, leucopenia, púrpura no trombocitopénica, petequias, hemorragia rectal. Hepático: insuficiencia hepática, necrosis hepática, ictericia, hepatitis tóxica. Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema. Sistema nervioso: ansiedad, coma, confusión, despersonalización, disartría, exacerbación de la epilepsia, exacerbación de la enfermedad de Parkinson, insomnio, movimientos musculares

Eventos trombóticos cardiovasculares graves: los AINE aumentan el riesgo de episodios trombóticos cardiovasculares graves, como infarto de miocardio (IM) y accidente cerebrovascular, que pueden ser mortales. Este riesgo puede ocurrir al principio del tratamiento y puede aumentar con la duración del uso.

Sangrado, ulceración y perforación gastrointestinales graves: los AINE causan un mayor riesgo de eventos adversos gastrointestinales graves (GI) que incluyen sangrado, ulceración, y perforación del estómago o los intestinos, que pueden ser fatales. Estos eventos pueden ocurrir en cualquier momento durante el uso y sin síntomas de advertencia. Los pacientes de edad avanzada y los pacientes con antecedentes de úlcera péptica y/o hemorragia gastrointestinal tienen un mayor riesgo de sufrir episodios gastrointestinales graves.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			involuntarios, miastenia, nerviosismo, parestesia, neuropatía periférica, alteraciones psíquicas, psicosis, convulsiones. <ul style="list-style-type: none"> • Oftálmico: visión borrosa, depósitos corneales, diplopía, maculopatía, alteración de la retina. • Ótico: alteración auditiva, sordera. • Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre, nefritis intersticial, síndrome de insuficiencia renal, insuficiencia renal. • Respiratorio: dificultad respiratoria aguda, asma, disnea, epistaxis, edema pulmonar. • Varios: fiebre.
Diclofenaco	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: edema (33%). • Gastrointestinal: estreñimiento (oral 8%), náuseas (3 a 14%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: hipertensión (2%). • Dermatológico: diaforesis (1%), prurito (7%), erupción cutánea. • Gastrointestinal: dolor abdominal (4% a 7%), diarrea (6%), úlcera duodenal, dispepsia (2%), flatulencia (2% a 3%), úlcera gástrica, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, pirosis, dolor abdominal superior. (3%), vómitos (3% a 6%). • Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas, aumento de la alanina aminotransferasa sérica (2%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica. • Local: dolor en el lugar de la infusión (IV: 10%). • Sistema nervioso: mareos (1% a 8%), somnolencia (3%), dolor de cabeza (4% a 10%). • Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (4%), dolor de extremidades (3%), dolor musculoesquelético (4%). • Ótico: Acúfenos. • Renal: aumento de la creatinina sérica (2%), alteración de la función renal, descompensación de la función renal (IV: 4%). • Respiratorio: sinusitis (3%). • Varios: deterioro de la cicatrización de heridas (IV: 8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (IV, oral, rectal), arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, hipotensión, palpitaciones, síncope, taquicardia, vasculitis. • Dermatológico: alopecia, equimosis, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria. • Endocrino y metabólico: hiperglucemia, cambios de peso. • Gastrointestinal: cambios en el apetito, colitis, eructos, esofagitis, gastritis, glositis, hematemesis, hemorroides (rectal: exacerbación), melena, pancreatitis, úlcera péptica, proctitis (rectal), irritación rectal (rectal), estomatitis, xerostomía. • Genitourinario: cistitis, disuria, hematuria, oliguria, proteinuria. • Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, anemia hemolítica, leucopenia, linfadenopatía, pancitopenia, enfermedad purpúrica, hemorragia rectal (oral, rectal), trombocitopenia. • Hepático: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, necrosis hepática, hepatitis, ictericia. • Hipersensibilidad: anafilaxia (IV, oral), angioedema. • Infección: infección, sepsis.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso: sueños anormales, ansiedad, coma, confusión, depresión, alucinaciones, insomnio, malestar general, meningitis, nerviosismo, parestesia, convulsiones, vértigo. • Neuromuscular: astenia, temblor. • Oftálmico: visión borrosa, conjuntivitis. • Ótico: deterioro auditivo. • Renal: nefritis intersticial, poliuria, síndrome de insuficiencia renal. • Respiratorio: asma, disnea, neumonía, depresión respiratoria. • Varios: Fiebre.
Acemetacina	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, hemorragia gastrointestinal, náuseas, vómitos 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central: agitación, mareos, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza, malestar. • Gastrointestinal: calambres abdominales, anorexia, dispepsia, flatulencia, úlcera gastrointestinal, úlcera péptica perforada. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. • Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. 	<p>Frecuencia no definida⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: shock circulatorio. • Sistema nervioso central: parestesia. • Gastrointestinal: gastritis. • Oftálmica: neuritis óptica
Ketorolaco ⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: dolor abdominal, dispepsia, náuseas. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas (≤15%). • Sistema nervioso: dolor de cabeza 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: edema, hipertensión. • Dermatológico: diaforesis, prurito, erupción cutánea. • Gastrointestinal: estreñimiento, diarrea, flatulencia, plenitud gastrointestinal, hemorragia gastrointestinal (dependiente de la dosis, mayor incidencia observada en ≥65 años, puede ser grave), perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, pirosis, estomatitis, vómitos. • Hematológicos y oncológicos: anemia, sangrado prolongado, enfermedad purpúrica. • Local: dolor en el lugar de la inyección (IM, IV). • Sistema nervioso: mareos, somnolencia. • Ótico: Acúfenos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, palpitaciones, síncope, taquicardia. • Dermatológico: alopecia, equimosis, palidez, fotosensibilidad cutánea, urticaria. • Endocrino y metabólico: aumento de la sed, cambios de peso. • Gastrointestinal: anorexia, disgeusia, eructos, esofagitis, gastritis, glositis, hematemesis, aumento del apetito, melena, xerostomía. • Genitourinario: cistitis, disuria, exacerbación de la frecuencia urinaria, hematuria, infertilidad, oliguria, proteinuria, retención urinaria. • Hematológicos y oncológicos: eosinofilia, leucopenia,

⁷ El ketorolaco tiene una advertencia de recuadro negro por parte de la FDA (además de las mencionadas para los AINE en general); estas son: a) **Uso apropiado**: ketorolaco está indicado para el tratamiento a corto plazo (hasta 5 días en adultos) del dolor agudo moderadamente intenso que requiere analgesia a nivel de opioides. El ketorolaco oral solo está indicado como tratamiento de continuación después de su administración intravenosa o intramuscular, si es necesario. La duración total combinada del uso de las tabletas y la inyección no debe exceder los 5 días.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> Renal: anomalía de la función renal 	<ul style="list-style-type: none"> hemorragia rectal, trombocitopenia. Hepático: hepatitis, ictericia Infección: infección, sepsis Sistema nervioso: Sueños anormales, alteraciones del pensamiento, ansiedad, confusión, depresión, euforia, reacción extrapiramidal, alucinaciones, insomnio, falta de concentración, malestar general, nerviosismo, parestesia, estupor, vértigo. Neuromuscular y esquelético: astenia, actividad muscular hiperkinética, temblor. Oftálmico: visión borrosa, alteración visual. Ótica: pérdida de audición. Renal: nefritis intersticial, poliuria, síndrome de insuficiencia renal. Respiratorio: asma, tos, disnea, epistaxis, edema pulmonar, rinitis Varios: Fiebre
Aceclofenaco		<ul style="list-style-type: none"> Sistema nervioso central: mareos ($\leq 10\%$). Dermatológico: dermatitis ($\leq 1\%$), prurito ($\leq 1\%$), erupción cutánea ($\leq 1\%$). Gastrointestinal: estomatitis aftosa ($\leq 1\%$), estreñimiento ($\leq 1\%$), flatulencia ($\leq 1\%$), irritación gastrointestinal ($\leq 1\%$; incluyendo gastritis y úlceras pépticas), vómitos ($\leq 1\%$), dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas. Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre ($\leq 1\%$), aumento de la creatinina sérica ($\leq 1\%$) 	
Piroxicam		<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: edema. Dermatológico: prurito, erupción cutánea. Gastrointestinal: dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos. Sistema nervioso: mareos, dolor de cabeza, vértigo. Ótico: Acúfenos 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: palpitaciones. Gastrointestinal: estomatitis. Sistema nervioso: somnolencia. Oftálmico: visión borrosa
Lornoxicam		<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: edema. Sistema nervioso central: mareos, somnolencia, dolor de cabeza. Endocrino y metabólico: retención de líquidos. 	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, estomatitis, vómitos. Ótico: Acúfenos 	
Meloxicam		<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (<2%), angina de pecho (<2%), arritmia cardíaca (<2%), insuficiencia cardíaca (<2%), edema (\leq 5%), edema facial (<2%), hipertensión (<2%), hipotensión (<2%), palpitaciones (<2%), presíncope (<2%), síncope (<2%), taquicardia (<2%), vasculitis (<2%). Dermatológico: alopecia (<2%), erupción ampollosa (<2%), diaforesis (<2%), equimosis (<2%), erupción localizada (solo por vía intravenosa, lugar de infusión: <2%), prurito (<2%), fotosensibilidad cutánea (<2%), erupción cutánea (<2%), urticaria (<2%). Endocrino y metabólico: Albuminuria (<2%), deshidratación (<2%), sofocos (<2%), hipopotasemia (<2%), hipomagnesemia (<2%), aumento de gamma-glutamyl transferasa (\leq3%), aumento de peso (<2%), pérdida de peso (<2%). Gastrointestinal: Distensión abdominal (<2%), malestar abdominal (<2%), dolor abdominal (\leq3%), estomatitis aftosa (<2%), colitis (<2%), estreñimiento (8%), diarrea (\leq 8%), úlcera duodenal (<2%; úlcera duodenal con hemorragia: <2%), disgeusia (<2%), dispepsia (6%), malestar epigástrico (<2%), eructos (<2%), esofagitis (<2%), flatulencia (<2%), úlcera gástrica (<2%; úlcera gástrica con hemorragia: <2%), gastritis (<2%), gastroenteritis (<2%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (<2%), hemorragia gastrointestinal (<2%), dolor gastrointestinal (<2%), perforación gastrointestinal (<2%; incluyendo duodenal, gástrica), hematemesis (<2%), aumento del apetito (<2%), perforación intestinal (<2%), melena (<2%), náuseas (2% a 4%), pancreatitis (<2%), xerostomía (<2%). Genitourinario: hematuria (<2%), polaquiuria (<2%), retención urinaria (<2%). Hematológicos y oncológicos: anemia (2%), leucopenia (<2%), 	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: Accidente cerebrovascular, trombosis

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>neutropenia (<2%), tiempo de hemorragia prolongado (<2%), enfermedad purpúrica (<2%), hemorragia rectal (<2%), trombocitemia (<2%), trombocitopenia (<2%).</p> <ul style="list-style-type: none"> Hepático: pruebas de función hepática anormales (<2%), hepatitis (<2%), hiperbilirrubinemia (<2%), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (<2%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (<2%). Hipersensibilidad: angioedema (<2%), reacción de hipersensibilidad (<2%). Sistema nervioso: sueños anormales (<2%), ansiedad (<2%), confusión (<2%), depresión (<2%), alteración de la atención (<2%), mareos (4%), somnolencia (< 2%), caídas (3%), fatiga (<2%), dolor de cabeza (2%), insomnio (<2%), malestar (<2%), migraña (<2%), nerviosismo (<2%), dolor torácico no cardíaco (<2%), parestesia (<2%), convulsiones (<2%), vértigo (<2%). Neuromuscular y esquelético: astenia (<2%), dolor de espalda (<2%), espasmo muscular (<2%), temblor (<2%). Oftálmico: alteración visual (<2%). Otíco: Acúfenos (<2%). Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (<2%), aumento de la creatinina sérica (<2%), síndrome de insuficiencia renal (<2%). Respiratorio: asma (<2%), broncoespasmo (<2%), disnea (<2%), epistaxis (<2%), síntomas similares a los de la gripe (3% a 6%), faringitis (3%), vías respiratorias superiores infección del tracto (3% a 7%). Varios: lesión accidental (3% a 5%), fiebre (<2%), dehiscencia de la herida (<2%). 	
Ibuprofeno	<ul style="list-style-type: none"> Hematológico y oncológico: disminución de la hemoglobina (7% a 23%). Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (\leq15%), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (\leq15%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: edema. Sistema nervioso central: mareos (3% a 9%), dolor de cabeza, nerviosismo. Dermatológico: erupción cutánea (3% a 9%), erupción maculopapular, prurito. Endocrino y metabólico: retención de líquidos. Gastrointestinal: Dolor epigástrico (3% a 9%), ardor de 	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipertensión, síncope, taquicardia. Sistema nervioso central: ansiedad, malestar, vértigo. Dermatológico: diaforesis, equimosis. Endocrino y metabólico: cambios de peso.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>estómago (3% a 9%), náuseas (3% a 9%), calambres abdominales, malestar abdominal, dolor abdominal, distensión abdominal, estreñimiento, disminución del apetito, diarrea, dispepsia, flatulencia, náuseas y vómitos, vómitos.</p> <ul style="list-style-type: none"> Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado. Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. Ótico: acúfenos (<3%). Renal: anomalía de la función renal 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: duodenitis, esofagitis, glositis, hematemesis, hemorragia rectal, estomatitis. Genitourinario: disuria, oliguria, proteinuria. Hematológico y oncológico: leucopenia. Infección: infección, sepsis. Neuromuscular y esquelético: astenia, temblor. Renal: nefritis intersticial. Respiratorio: asma, disnea
Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: dispepsia (≤14%). Sistema nervioso: dolor de cabeza (3% a 15%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: dolor torácico (<3%), edema (≤9%), hipertensión (<3%; incluida la exacerbación de la hipertensión), palpitaciones (<3%), edema periférico (<3%). Dermatológico: diaforesis (<3%), equimosis (≤9%), prurito (≤9%), erupción cutánea (≤9%). Endocrino y metabólico: hiperglucemia (<3%), aumento de la sed (<3%). Gastrointestinal: dolor abdominal (3% a 9%), estreñimiento (3% a 9%), diarrea (≤9%), disfagia (<3%), flatulencia (<3%), gastritis (<3%), gastrointestinal hemorragia, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal (incluidas úlcera gástrica y úlcera esofágica), pirosis (3% a 9%), náuseas (3% a 9%), estomatitis (<3%; incluida úlcera de la mucosa oral), vómitos (<3%). Genitourinario: cistitis (<3%), infección del tracto urinario (3% a 9%). Hematológicos y oncológicos: anemia (<3%), enfermedad purpúrica (<3%). Infección: infección (3% a 9%). Sistema nervioso: mareos (≤9%), somnolencia (3% a 9%), insomnio (<3%), dolor (3% a 9%), parestesia (<3%), vértigo (<3%). Neuromuscular y esquelético: artralgia (<3%), artropatía (<3%), astenia (<3%), dolor de espalda (3% a 9%), calambres en las extremidades inferiores (<3%), mialgia (<3%), tendinopatía (<3%; incluida fibrotendinitis). 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, angina de pecho, estenosis de la válvula aórtica, bloqueo de rama, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, trombosis venosa profunda, anomalía del ECG, insuficiencia cardíaca derecha, hematoma subdural, síncope, taquicardia, vasculitis, vasodilatación Dermatológico: acné vulgar, alopecia, enfermedad cutánea ampollosa, celulitis, dermatitis de contacto, úlcera dérmica, eccema, epidermólisis ampollosa, eritema multiforme, eritema nudoso, dermatitis por herpes simple, liquen plano, enfermedad de las uñas, fotodermatitis, erupción pustulosa, necrosis cutánea, fotosensibilidad cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson, nódulo subcutáneo, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria, vasculitis de la piel, xerodermia Endocrino y metabólico: Albuminuria, alcalosis, disminución de la tolerancia a la glucosa, deshidratación, glucosuria, hipercolesterolemia, hiperpotasemia, hiperuricemia, hipoglucemia, hipopotasemia, enfermedad menstrual, porfiria cutánea tardía, pérdida de peso. Gastrointestinal: distensión abdominal, anorexia, estomatitis aftosa, colecistitis, colelitiasis, colitis, eructos, acalasia esofágica, esofagitis, exacerbación de la enfermedad de Crohn, exacerbación de la colitis ulcerosa, gastroenteritis, candidiasis gastrointestinal, necrosis gastrointestinal,

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> • Oftálmico: alteración visual (<3%). • Ótico: alteración auditiva (<3%; incluyendo deterioro auditivo y sordera), tonitos (3% a 9%). • Respiratorio: bronquitis (<3%), disnea (≤9%), síntomas similares a los de la gripe (10%), aumento de la tos (<3%), faringitis (3% a 9%), rinitis (3% a 9%), sinusitis (3% a 9%). • Varios: fiebre (<3%). 	<p>inflamación gastrointestinal, gastrointestinal., anomalía de la membrana mucosa, pancreatitis, absceso periodontal.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Genitourinario: dismenorrea, disuria, hematuria, infertilidad, síndrome nefrótico, nicturia, dolor pélvico, enfermedad prostática, piuria, frecuencia urinaria, incontinencia urinaria, retención urinaria, hemorragia uterina, espasmo uterino, vaginitis. • Hematológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, hemorragia, leucopenia, sangrado prolongado, hemorragia rectal, trombocitopenia. • Hepático: hepatitis, hepatoesplenomegalia, aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento del aspartato aminotransferasa sérica, ictericia. • Hipersensibilidad: angioedema, erupción medicamentosa fija, reacción de hipersensibilidad, anafilaxia no inmunitaria. • Infección: absceso, infección por herpes zóster. • Sistema nervioso: sueños anormales, amnesia, ansiedad, meningitis aséptica, ataxia, escalofríos, disfunción cognitiva, confusión, depresión, labilidad emocional, hipertonia, falta de concentración, malestar general, migraña, miastenia, nerviosismo, neuralgia, neuritis, parálisis, convulsiones. • Neuromuscular y esquelético: fractura ósea, bursitis, síndrome de Lambert-Eaton, dolor de cuello, rigidez de cuello, ostealgia, lupus eritematoso sistémico. • Oftálmico: lagrimeo anormal, ambliopía, blefaroptosis, cataratas, conjuntivitis, opacidad corneal, diplopía, dolor ocular, queratoconjuntivitis, neuritis óptica (incluyendo retrobulbar), papilitis óptica, papiledema, escleritis. • Ótico: otitis media. • Renal: glomerulonefritis, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatina

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<p>sérica, nefritis intersticial, nefrolitiasis, pielonefritis, enfermedad renal (nefroesclerosis), síndrome de insuficiencia renal, dolor renal, necrosis papilar renal.</p> <ul style="list-style-type: none"> Respiratorio: asma, neumonitis eosinofílica, epistaxis, laringitis, neumonía, edema pulmonar, dificultad respiratoria
Ketoprofeno	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: dispepsia (11%). Hepático: pruebas de función hepática anormales (≤15%) 	<ul style="list-style-type: none"> Dermatológico: erupción cutánea (> 1%). Gastrointestinal: dolor abdominal (3% a 9%), anorexia (> 1%), estreñimiento (3% a 9%), diarrea (3% a 9%), flatulencia (3% a 9%), náuseas (3% al 9%), estomatitis (> 1%), vómitos (> 1%). Genitourinario: Irritación del tracto urinario (> 1%). Sistema nervioso: sueños anormales, depresión, mareos (> 1%), somnolencia, dolor de cabeza (3% a 9%), insomnio, malestar, nerviosismo. Oftálmico: alteración visual (> 1%). Ótico: Acúfenos (> 1%). Renal: insuficiencia renal (del 3% al 9%; incluido un aumento del nitrógeno ureico en sangre) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, edema, edema facial, hipertensión, palpitaciones, enfermedad vascular periférica, shock, taquicardia, vasodilatación. Dermatológico: alopecia, erupción ampollosa, diaforesis, eccema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, onicólisis, prurito, decoloración de la piel, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria. Endocrino y metabólico: cambio en la libido, exacerbación de la diabetes mellitus, ginecomastia, hiponatremia, aumento de la sed, esteatosis microvesicular, aumento de peso, pérdida de peso. Gastrointestinal: necrosis bucal, disgeusia, eructos, gastritis, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, hematemesis, aumento del apetito, melena, sangre oculta en heces, pancreatitis, úlcera péptica, salivación, colitis ulcerosa, xerostomía Genitourinario: hematuria, impotencia, síndrome nefrótico, hemorragia uterina. Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia, trastorno de los componentes hemostáticos de la sangre, hemólisis, enfermedad purpúrica, erupción purpúrica, hemorragia rectal, trombocitopenia. Hepatitis: hepatitis colestásica, hepatitis, ictericia. Hipersensibilidad: anafilaxia, reacción de hipersensibilidad. Infección: infección, septicemia Sistema nervioso: amnesia, meningitis aséptica, escalofríos, confusión, disforia, alucinaciones, migraña, pesadillas, parestesia, trastorno de la personalidad, vértigo.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<ul style="list-style-type: none"> • Neuromuscular y esquelético: mialgia. • Oftálmico: conjuntivitis, síndrome del ojo seco, dolor ocular, hemorragia retiniana, cambios en la pigmentación retiniana. • Ótico: deterioro auditivo. • Renal: enfermedad tubular renal aguda, nefritis intersticial, síndrome de insuficiencia renal. • Respiratorio: broncoespasmo, disnea, epistaxis, hemoptisis, edema laríngeo, faringitis, rinitis
Oxaprozina		<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: edema. • Sistema nervioso central: confusión, depresión, trastornos del sueño, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, sedación. • Dermatológico: prurito, erupción cutánea. • Gastrointestinal: malestar abdominal, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, diarrea, dispepsia, flatulencia, perforación gastrointestinal (con hemorragia macroscópica), úlcera gastrointestinal, ardor de estómago, náuseas, vómitos. • Genitourinario: disuria, frecuencia urinaria. • Hematológicos y oncológicos: anemia, tiempo de sangrado prolongado. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. • Ótico: Acúfenos. • Renal: insuficiencia renal 	
Dexibuprofeno	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: presión arterial alterada, exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, palpitaciones. • Sistema nervioso central: estado mental alterado, ansiedad (ocasional), confusión, depresión, mareos, somnolencia, excitación, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, inquietud. • Dermatológico: eccema, prurito, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, alopecia transitoria, urticaria. • Endocrino y metabólico: gota, hiperpotasemia, hiperlipidemia, aumento de proteínas totales en suero. • Gastrointestinal: Distensión abdominal, dolor abdominal, anorexia, estreñimiento, enfermedad de Crohn, diverticulosis, disgeusia, estenosis esofágica, úlcera gástrica con hemorragia, gastritis, perforación gastrointestinal, pirosis, colitis hemorrágica, náuseas, pancreatitis, malestar estomacal, estomatitis, colitis ulcerosa superior dolor abdominal. • Genitourinario: vaginitis. • Hematológicos y oncológicos: función plaquetaria alterada, anemia aplásica, recuento absoluto de linfocitos disminuido, eosinofilia, granulocitopenia, anemia hemolítica, púrpura, trombocitopenia. • Hepático: insuficiencia hepática, hepatitis, aumento de la fosfatasa alcalina sérica, aumento de la ALT sérica, aumento de la AST sérica, ictericia. • Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema. • Neuromuscular y esquelético: rigidez de cuello, polimiositis, lupus eritematoso sistémico. • Oftálmico: ambliopía tóxica, alteración visual. • Ótico: pérdida de audición, tinnitus. • Renal: insuficiencia renal aguda, aumento del nitrógeno ureico en sangre, aumento de la creatinina sérica. • Respiratorio: broncoespasmo, exacerbación del asma, rinitis. 		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
	<ul style="list-style-type: none"> Varios: Fiebre 		
Dexketoprofeno		<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: dolor abdominal (<10%), diarrea (<10%), dispepsia (<10%), náuseas (<10%), vómitos (<10%). 	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: síncope, trombosis. Sistema nervioso central: agitación, escalofríos, parálisis, alteraciones sensoriales. Dermatológico: alopecia, queilosis, eritema, hiperhidrosis. Endocrino y metabólico: hiperlipidemia, hiperuricemia. Gastrointestinal: Distensión abdominal, heces con sangre, colitis (exacerbación), exacerbación de la enfermedad de Crohn, hemorragia gastrointestinal, obstrucción gastrointestinal, melena, diarrea severa (Shigelosis). Genitourinario: disuria. Hematológicos y oncológicos: hemorragia, leucopenia, aplasia pura de glóbulos rojos. Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. Neuromuscular y esquelético: espasmo muscular, mialgia. Oftálmico: alteración oculomotora. Renal: necrosis papilar renal. Respiratorio: obstrucción de las vías respiratorias, asma, tos. Varios: Lesión (hepática).
Loxoprofeno		<ul style="list-style-type: none"> Cardíaco: edema. Dermatológico: sarpullido cutáneo. Gastrointestinal: dolor abdominal, incomodidad gástrica, anorexia, náusea y vómito, diarrea. Hepatobiliar: aumento de las transaminasas hepáticas. Sistema nervioso central: somnolencia. 	<ul style="list-style-type: none"> Dermatológico: prurito. Gastrointestinal: úlcera péptica, estreñimiento, acidez estomacal, estomatitis. Cardiovascular: palpitaciones. Dermatológico: urticaria. Gastrointestinal: dispepsia. Hematológico: anemia, eosinofilia, leucopenia. Hepatobiliar: aumento de la fosfatasa alcalina. Sistema nervioso central: cefalea. Vascular: enrojecimiento en la cara.
Ácido mefenámico		<ul style="list-style-type: none"> Sistema nervioso: mareos (3% a 9%), dolor de cabeza, nerviosismo. Dermatológico: prurito, erupción cutánea. Endocrino y metabólico: retención de líquidos. 	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: Calambres abdominales, malestar abdominal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, úlcera duodenal (con sangrado o perforación), dispepsia, flatulencia, úlcera gástrica (con sangrado o perforación), gastritis, pirosis, náuseas, vómitos. • Hematológico y oncológico: hemorragia. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. • Ótico: Acúfenos 	
Ácido tolfenámico	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sistema nervioso central: meningitis aséptica, confusión, depresión, mareos, somnolencia, euforia, fatiga, alucinaciones, dolor de cabeza, malestar general, parestesia, vértigo. • Dermatológico: erupción bullosa, fotosensibilidad cutánea, síndrome de Stevens-Johnson. • Gastrointestinal: dolor abdominal, estomatitis aftosa, estreñimiento, diarrea, dispepsia, exacerbación de la enfermedad de Crohn, exacerbación de la colitis ulcerosa, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, hematemesis, melena, náuseas, úlcera péptica, vómitos. • Genitourinario: disuria (más común en hombres), síndrome nefrótico, nefrotoxicidad, decoloración de la orina. • Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia. • Hepático: enfermedad hepática, hepatitis, ictericia. • Neuromuscular y esquelético: temblor. • Oftálmica: neuritis óptica, alteración visual. • Ótico: Acúfenos. • Renal: nefritis intersticial, insuficiencia renal 		
Celecoxib		<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: infarto agudo de miocardio (<2%), angina de pecho (<2%), dolor torácico (<2%), enfermedad de las arterias coronarias (<2%), edema (<2%), exacerbación de la hipertensión (<2%), edema facial (<2%), palpitaciones (<2%), edema periférico (2%), taquicardia (<2%). • Dermatológico: alopecia (<2%), celulitis (<2%), dermatitis de contacto (<2%), dermatitis (<2%), diaforesis (<2%), equimosis (<2%), erupción eritematosa (<2%), erupción maculopapular (<2%), prurito (<2%), cambios en la piel (<2%), fotosensibilidad cutánea (<2%), urticaria (<2%), xerodermia (<2%). • Endocrino y metabólico: Albuminuria (<2%), sofocos (<2%), hipercolesterolemia (<2%), hiperglucemia (<2%), hipopotasemia (<2%), aumento 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, síncope, tromboflebitis, fibrilación ventricular. • Dermatológico: Gangrena de piel y / o tejido subcutáneo. • Gastrointestinal: colelitiasis, perforación esofágica, hemorragia gastrointestinal, colitis hemorrágica, obstrucción intestinal, perforación intestinal, pancreatitis. • Hematológico: trombocitopenia. • Infección: sepsis. • Sistema nervioso: Ataxia, tendencias suicidas. • Renal: lesión renal aguda

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>de nitrógeno no proteico (<2%), peso ganancia (<2%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: Dolor abdominal (4%), anorexia (<2%), estreñimiento (<2%), diarrea (6%), diverticulitis del tracto gastrointestinal (<2%), dispepsia (9%), disfagia (<2%), eructos (<2%), esofagitis (<2%), flatulencia (2%), gastritis (<2%), gastroenteritis (<2%), enfermedad por reflujo gastroesofágico (<2%), hemorroides (<2%), hernia de hiato (<2%), aumento del apetito (<2%), melena (<2%), estomatitis (<2%), tenesmo (<2%), vómitos (<2%), xerostomía (<2%). • Genitourinario: cistitis (<2%), disuria (<2%), hematuria (<2%), frecuencia urinaria (<2%). • Hematológicos y oncológicos: anemia (<2%), trombocitemia (<2%). • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas (<3x LSN: ≤6%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (<2%). • Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (<2%). • Sistema nervioso: ansiedad (<2%), depresión (<2%), somnolencia (<2%), fatiga (<2%), hipertonia (<2%), hipoestesia (<2%), migraña (<2%), nerviosismo (<2%), dolor (<2%), parestesia (<2%), dolor periférico (<2%), vértigo (<2%). • Neuromuscular y esquelético: artralgia (<2%), aumento de creatinfosfoquinasa en la muestra de sangre (<2%), calambres en las extremidades inferiores (<2%), mialgia (<2%), osteoartritis (<2%), sinovitis (<2%), tendinopatía (<2%). • Ótico: sordera (<2%), tinnitus (<2%). • Renal: aumento del nitrógeno ureico en sangre (<2%), aumento de la creatinina sérica (<2%), nefrolitiasis (<2%). • Respiratorio: broncoespasmo agravado (<2%), bronquitis (<2%), broncoespasmo (<2%), tos (<2%), disnea (<2%), epistaxis (<2%), síntomas seudogripales (<2%), laringitis (<2%), faringitis (2%), neumonía (<2%), rinitis (2%), sinusitis (2%), infección del tracto respiratorio superior (8%). • Varios: quiste (<2%), fiebre (<2%). 	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Etoricoxib		<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: edema, hipertensión, palpitaciones. Sistema nervioso central: mareos, fatiga, dolor de cabeza. Dermatológico: Moretones. Gastrointestinal: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, flatulencia, ardor de estómago, náuseas. Hepático: aumento de ALT, aumento de AST. Neuromuscular y esquelético: debilidad. Varios: osteítis alveolar, síndrome pseudogripal. 	
Nimesulide	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: náuseas, vómitos diarrea, 	<ul style="list-style-type: none"> Hepático: aumento de las enzimas hepáticas 	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: rubor. Gastrointestinal: distensión abdominal, cambios en la función hepática (generalmente transitorios y reversibles), hematoquecia, dolor de estómago. Hepático: insuficiencia hepática (fulminante). Respiratorio: dificultad respiratoria.
Tramadol	Tramadol ⁸	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: estreñimiento (9 a 21%), dispepsia, náuseas (15 a 26%), xerostomía (5 a 13%). Sistema nervioso: mareos (10-23%), somnolencia (7-16%), dolor de cabeza (12-23%), vértigo 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: dolor de pecho (1% a <5%), rubor (8% a 10%), hipertensión (1% a <5%), hipotensión ortostática (≤ 4%), edema periférico (<5%), vasodilatación (1% a <5%). Dermatológico: dermatitis (1% a <5%), diaforesis (2% a 7%), prurito (3% a 9%), erupción cutánea (1% a <5%). Endocrino y metabólico: sofocos (1% a <5%), hiperglucemia (1% a <5%), pérdida de peso (1% a <5%). Gastrointestinal: dolor abdominal (1% a <5%; dolor abdominal superior: 1% a <5%), anorexia (1% a 6%), disminución del apetito (1% a <5%), diarrea (7% a 9%), flatulencia (<5%), vómitos (5% a 10%).

⁸ La FDA tiene varias advertencias de caja negra para tramadol. Las aplicables a pacientes adultos son: 1) Riesgo de errores de medicación: los errores de dosificación debidos a la confusión entre mg y ml puede provocar una sobredosis accidental y la muerte. 2) el tramadol expone a los pacientes y otros usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de opioides, que pueden provocar sobredosis y muerte. 3) Puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal (esto se explica en el apartado de vigilancia post comercialización).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<ul style="list-style-type: none"> • Genitourinario: síntomas de la menopausia (1% a <5%), dolor pélvico (1% a <5%), enfermedad prostática (1% a <5%), frecuencia urinaria (<5%), retención urinaria (<5%), infección del tracto urinario (1% a <5%). • Sistema nervioso: agitación (<5%), ansiedad (1% a <5%), apatía (1% a <5%), ataxia (1% a <5%), escalofríos (1% a <5%), confusión (1% a <5%), despersonalización (1% a <5%), depresión (1% a <5%), euforia (<5%), caídas (1% a <5%), hipertensión (< 5%), hipoestesia (1% a <5%), insomnio (5% a 9%), letargo (1% a <5%), malestar (<5%), nerviosismo (1% a <5%), parestesia (1% a <5%), inquietud (1% a <5%), escalofríos (1% a <5%), trastorno del sueño (<5%), síndrome de abstinencia (<5%). • Neuromuscular y esquelético: artralgia (1% a <5%), astenia (4% a 9%), dolor de espalda (1% a <5%), aumento de creatinfosfoquinasa en muestra de sangre (1% a <5%), extremidad dolor (1% a <5%), mialgia (<5%), dolor de cuello (1% a <5%), temblor (<5%). • Oftálmico: visión borrosa (1% a <5%), miosis (1% a <5%). • Respiratorio: Bronquitis (1% a <5%), tos (1% a <5%), disnea (1% a <5%), síntomas similares a los de la gripe (1% a <5%), congestión nasal (1% <5%), nasofaringitis (1% a <5%), faringitis (1% a <5%), rinitis (1% a <5%), rinores (1% a <5%), sinusitis (1% a <5%), estornudos (1% a <5%), infección del tracto respiratorio superior (1% a <5%). <p>Varios: lesión accidental (<5%), fiebre (1% a <5%)</p>
Tapentadol ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: náuseas (21% a 30%), vómitos (8% a 18%), estreñimiento (8% a 17%). • Sistema nervioso: mareos (17% a 24%), somnolencia (12% a 15%), dolor de cabeza (LM: 10% a 15%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: Hipotensión (LM: 1%). • Dermatológico: prurito (1% a 8%), hiperhidrosis (3% a 5%), erupción cutánea (1%). • Endocrino y metabólico: sofocos (LM: 2% a 3%; LI: 1%). 	<ul style="list-style-type: none"> • alteración del pensamiento, agitación, alteración del estado mental, ataxia, alteración del equilibrio, tos, disminución de la presión arterial, disminución del ritmo cardíaco, retraso en el vaciamiento gástrico, desorientación, dependencia

⁹ Los términos expresados en la frecuencia son LM: liberación modificada; LI: liberación inmediata.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: Diarrea (LM: 7%), xerostomía (4% a 7%), disminución del apetito (LM: 2% a 6%; LI: 2%), dispepsia (1% a 3%), malestar abdominal ($\leq 1\%$). Genitourinario: disfunción eréctil (LM: 1%), infección del tracto urinario (LI: 1%). Sistema nervioso: fatiga (LM: 9%; LI: 3%), ansiedad (LM: 2% a 5%; LI: 1%), insomnio (2% a 4%), irritabilidad ($\leq 2\%$), sueños anormales (1% a 2%), letargo (1% a 2%), vértigo (LM: 1% a 2%), escalofríos (LM: 1%), depresión (LM: 1%), sensación de calor (LI: 1%), confusión ($\leq 1\%$), alteración de la atención ($\leq 1\%$), hipoestesia ($\leq 1\%$), falta de concentración ($\leq 1\%$), nerviosismo ($\leq 1\%$), estado de sedación ($\leq 1\%$), síndrome de abstinencia ($\leq 1\%$). Neuromuscular y esquelético: temblor (LM: 1% a 3%; LI: 1%), astenia (LM: 2%). Oftálmico: visión borrosa (LM: 1%). Respiratorio: nasofaringitis (LI: 1%), infección del tracto respiratorio superior (LI: 1%), disnea ($\leq 1\%$). 	<p>de drogas, disartria, edema, euforia, sensación anormal, sensación de pesadez, alucinaciones, reacción de hipersensibilidad, hipogonadismo (Brennan 2013; Debono 2011), ilusión, alteración de la conciencia, aumento de la gamma-glutamyl transferasa, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la alanina aminotransferasa sérica, aumento de la aspartato aminotransferasa sérica, sensación de intoxicación, bloqueo de rama izquierda, deterioro de la memoria, espasmo muscular, pesadillas, desaturación de oxígeno, palpitaciones, parestesia, polaquiuria, presíncope, depresión respiratoria, inquietud, convulsiones, dificultad sexual, síncope, vacilación urinaria, urticaria, alteración visual, pérdida de peso</p>
Codeína/Acetaminofén	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sistema nervioso central: mareos, somnolencia, disforia, euforia, sedación, síndrome serotoninérgico. Dermatológico: prurito, erupción cutánea. Endocrino y metabólico: insuficiencia adrenocortical. Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos. Hematológico y oncológico: agranulocitosis, trombocitopenia. Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. Respiratorio: disnea 		Hipogonadismo, depresión respiratoria.
Codeína/Ibuprofeno		<p>Gastrointestinal: dispepsia, pirosis, diarrea, náuseas, vómitos.</p> <p>Sistema nervioso: cefalea, fatiga o somnolencia, mareo, vértigo.</p> <p>Otíco: acúfenos.</p>	<p>Gastrointestinal: hemorragias (melenas, hematemesis), úlcera gástrica o duodenal.</p> <p>Psiquiátrico: somnolencia, insomnio, ligera inquietud.</p> <p>Sistema nervioso: insomnio, intranquilidad, ansiedad.</p> <p>Oftálmico: alteraciones visuales, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, cambios en la percepción del color que remiten de forma espontánea.</p> <p>Otíco: alteraciones auditivas.</p>
Tramadol/Acetaminofén		<ul style="list-style-type: none"> Sistema nervioso central: somnolencia (6%), mareos (3%), insomnio (2%), ansiedad, 	<ul style="list-style-type: none"> Alteración del pensamiento, albuminuria, amnesia, anemia, ataxia, arritmia cardíaca,

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>confusión, euforia, fatiga, dolor de cabeza, nerviosismo.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológico: diaforesis (4%), prurito (2%), erupción cutánea. • Endocrino y metabólico: sofocos. • Gastrointestinal: estreñimiento (6%), anorexia (3%), diarrea (3%), náuseas (3%), xerostomía (2%), dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, vómitos. • Genitourinario: enfermedad prostática (2%). Neuromuscular y esquelético: temblor, debilidad 	<p>cambios en la función hepática, dolor en el pecho, convulsiones, despersonalización, depresión, abuso de drogas, disfagia, disnea, labilidad emocional, exacerbación de la migraña, exacerbación de la hipertensión, alucinaciones, hipertensión, hipertonía, hipotensión, impotencia, melena, migraña, espasmo muscular, pesadillas, oliguria, palpitaciones, parestesia, escalofríos, estupor, síncope, taquicardia, tinnitus, edema de lengua, retención urinaria, trastorno de la micción, vértigo, alteración visual, pérdida de peso, síndrome de abstinencia (con interrupción abrupta; incluye ansiedad, diarrea, alucinaciones [raras], náuseas, dolor, piloerección, escalofríos, sudoración y temblor; los síntomas poco frecuentes de interrupción pueden incluir ansiedad severa, ataques de pánico, o parestesia).</p>
Hidrocodona/Aceta minofén	<p>Frecuencia no definida ⁵:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: bradicardia, paro cardíaco, shock circulatorio, hipotensión. • Sistema nervioso central: ansiedad, enturbiamiento de la conciencia, coma, mareos, somnolencia, drogodependencia, disforia, euforia, miedo, letargo, malestar, deficiencia mental, cambios de humor, sedación, estupor. • Dermatológico: piel fría y húmeda, diaforesis, prurito, erupción cutánea. • Endocrino y metabólico: coma hipoglucémico. • Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, malestar gástrico, ardor de estómago, náuseas, sangre oculta en las heces, úlcera péptica, vómitos. • Genitourinario: nefrotoxicidad, espasmo ureteral, retención urinaria. • Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia por deficiencia de hierro, tiempo de hemorragia prolongado, trombocitopenia. • Hepático: necrosis hepática, hepatitis. • Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad. • Neuromuscular y esquelético: espasmo del esfínter vesicular. • Ótico: pérdida de audición (sobredosis crónica). • Renal: necrosis tubular renal. <p>Respiratorio: obstrucción de las vías respiratorias, apnea, disnea, depresión respiratoria (relacionada con la dosis).</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Hipogonadismo
Hidrocodona/Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal: estreñimiento (3% a 14%), náuseas (7% a 12%). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiovascular: hipertensión (≥1% a <5%), edema periférico (3%), palpitaciones (<3%). • Sistema nervioso central: dolor de cabeza (6%), escalofríos (≥1% a <5%), sedación (≥1% a <5%), ansiedad (4%), insomnio (3%), mareos (2% a 3%). %), somnolencia (1% a 3%), fatiga (2%), depresión, caídas, letargo, 	

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>migraña, dolor, parestesia, vértigo (<3%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dermatológico: prurito (1%), hiperhidrosis, sudores nocturnos, erupción cutánea, equimosis, diaforesis. • Endocrino y metabólico: deshidratación, sofocos, hipopotasemia, aumento de gamma-glutamil transferasa, aumento del colesterol sérico, retención de líquidos (3% a 9%), aumento de la sed (<3%). • Gastrointestinal: vómitos (5% a 6%), dispepsia ($\geq 1\%$ a <5%), gastroenteritis ($\geq 1\%$ a <5%), dolor abdominal superior ($\geq 1\%$ a <5%), gastroenteritis viral ($\geq 1\%$ a <5%), diarrea (4%), dolor abdominal (3%), disminución del apetito (2%), xerostomía (1%), malestar abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, náuseas, estomatitis (<3%), flatulencia, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, úlcera gastrointestinal, vómitos. • Genitourinario: infección del tracto urinario (5%). • Hematológico y oncológico: contusión, hemólisis (3% a 9%), púrpura (<3%), anemia, tiempo de sangrado prolongado. • Hepático: aumento de las enzimas hepáticas. • Oftálmico: alteración visual (<3%). • Infección: influenza (3%). • Neuromuscular y esquelético: dolor de espalda (4%), espasmo muscular (3%), temblor (3%), artralgia, fractura ósea (pie), lesión en la articulación, esguince articular, dolor en las extremidades, dolor en el pecho musculoesquelético, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, osteoartritis, distensión. • Ótico: acufenos (2%), tinnitus (3% a 9%), alteración auditiva (<3%). • Renal: anomalía de la función renal. • Respiratorio: bronquitis ($\geq 1\%$ a <5%), congestión nasal ($\geq 1\%$ a <5%), nasofaringitis ($\geq 1\%$ a <5%), dolor orofaríngeo ($\geq 1\%$ a <5%), sinusitis ($\geq 1\%$ a <5%), infección del tracto respiratorio superior (3%), tos, disnea. 	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> Varios: fiebre, laceración. 	
Acetaminofén/Metocarbamol	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Metocarbamol: Frecuencia no definida:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: bradicardia, rubor, hipotensión, síncope, tromboflebitis. Sistema nervioso central: amnesia, ataxia, confusión, mareos, somnolencia, dolor de cabeza, insomnio, sabor metálico, sedación, convulsiones, vértigo. Dermatológico: prurito, erupción cutánea, urticaria Gastrointestinal: dispepsia, náuseas, vómitos. Hematológico y oncológico: leucopenia Hepático: ictericia colestásica, ictericia Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema, reacción de hipersensibilidad Local: exfoliación local de la piel (inyección), dolor en el lugar de la inyección Oftálmico: visión borrosa, conjuntivitis, diplopía, nistagmo Respiratorio: congestión nasal Varios: Fiebre 		
Ibuprofeno/Metocarbamol	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno, Naproxeno: ver apartado de estos medicamentos. Tiocolchicósido: Frecuencia no definida:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inmunológico: angioedema, reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, edema de Quincke y excepcionalmente shock anafiláctico. Sistema nervioso: agitación, obnubilación pasajera, somnolencia. Gastrointestinal: diarrea, gastralgia, náuseas, vómitos, pirosis. Piel y tejido subcutáneo: reacciones alérgicas. 		
Naproxeno/Tiocolchicósido	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Tizanidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipotensión (16% a 33%). Sistema nervioso central: somnolencia (48% a 92%), mareos (16% a 45%). Gastrointestinal: Xerostomía (49% a 88%) Neuromuscular y esquelético: astenia (41% a 78%) 		
Acetaminofén/Tiocolchicósido	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Tizanidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipotensión (16% a 33%). Sistema nervioso central: somnolencia (48% a 92%), mareos (16% a 45%). Gastrointestinal: Xerostomía (49% a 88%) Neuromuscular y esquelético: astenia (41% a 78%) 		
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Tizanidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipotensión (16% a 33%). Sistema nervioso central: somnolencia (48% a 92%), mareos (16% a 45%). Gastrointestinal: Xerostomía (49% a 88%) Neuromuscular y esquelético: astenia (41% a 78%) 		
Acetaminofén/Tizanidina	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Tizanidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipotensión (16% a 33%). Sistema nervioso central: somnolencia (48% a 92%), mareos (16% a 45%). Gastrointestinal: Xerostomía (49% a 88%) Neuromuscular y esquelético: astenia (41% a 78%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: bradicardia (2% a 10%). Sistema nervioso central: nerviosismo (3%), alteración del habla (3%), delirio ($\leq 3\%$), alucinación visual ($\leq 3\%$). Gastrointestinal: estreñimiento (4%), vómitos (3%). Genitourinario: Infección del tracto urinario (10%), frecuencia urinaria (3%). Hepático: pruebas de función hepática anormales (6%). Infección: infección (6%). Neuromuscular y esquelético: discinesia (3%). Oftálmico: visión borrosa (3%). Respiratorio: síntomas similares a los de la gripe (3%), faringitis (3%), rinitis (3%). 	<ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia, depresión, exfoliativa, hepatitis, hepatotoxicidad, espasmo muscular, parestesia, convulsiones, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, síncope, temblor, taquicardia ventricular.
Ibuprofeno/Tizanidina	<p>No se encontró información específica para la combinación. Acetaminofén, Ibuprofeno: ver apartado de estos medicamentos. Tizanidina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: hipotensión (16% a 33%). Sistema nervioso central: somnolencia (48% a 92%), mareos (16% a 45%). Gastrointestinal: Xerostomía (49% a 88%) Neuromuscular y esquelético: astenia (41% a 78%) 	<ul style="list-style-type: none"> Cardiovascular: bradicardia (2% a 10%). Sistema nervioso central: nerviosismo (3%), alteración del habla (3%), delirio ($\leq 3\%$), alucinación visual ($\leq 3\%$). Gastrointestinal: estreñimiento (4%), vómitos (3%). Genitourinario: Infección del tracto urinario (10%), frecuencia urinaria (3%). Hepático: pruebas de función hepática anormales (6%). Infección: infección (6%). Neuromuscular y esquelético: discinesia (3%). Oftálmico: visión borrosa (3%). Respiratorio: síntomas similares a los de la gripe (3%), faringitis (3%), rinitis (3%). 	<ul style="list-style-type: none"> Anafilaxia, depresión, exfoliativa, hepatitis, hepatotoxicidad, espasmo muscular, parestesia, convulsiones, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, síncope, temblor, taquicardia ventricular.
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	<p>No se encontró información específica para la combinación. Ibuprofeno: ver apartado de este medicamento. Ciclobenzaprina:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: Xerostomía (6% a 32%). Sistema nervioso: mareos (3% a 11%), somnolencia (1% a 39%). 	<ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal: dolor abdominal (1% a 3%), regurgitación ácida (1% a 3%), estreñimiento (1% a 3%), diarrea (1% a 3%), dispepsia (4%), náuseas (3%), sabor desagradable (1% a 3%). Sistema nervioso: confusión (1% a 3%), disminución de la agudeza mental (1% a 3%), fatiga (3% a 6%), dolor de cabeza (1% a 3%), irritabilidad 	

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		(1% al 3%), nerviosismo (del 1% al 3%). <ul style="list-style-type: none"> • Neuromuscular y esquelético: astenia (1% a 3%). • Oftálmico: visión borrosa (1% a 3%). • Respiratorio: Faringitis (1% a 3%), infección del tracto respiratorio superior (1% a 3%). 	

Fuente: elaboración propia. a partir de base de datos de Lexicomp (76), AEMPS (68), y medicamentos a un clic (77).

3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 8 se muestra las principales reacciones adversas reportadas por la literatura para los medicamentos que cuentan con indicación Invima para el tratamiento del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico ¹⁰.

Tabla 8. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados

Interacción	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Acetaminofén (Paracetamol)			
Dasatinib	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del efecto hepatotóxico de dasatinib)	Mayor	Regular
Sorafenib	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del efecto hepatotóxico de sorafenib, aumento de concentraciones séricas de acetaminofén)	Mayor	Buena
Alcohol	C: Monitorizar la terapia (El alcohol etílico puede incrementar el efecto hepatotóxico del acetaminofén)	Moderada	Regular
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) selectivos y no selectivos			
Otros AINES	X: Evitar la combinación (los efectos tóxicos de los AINES pueden incrementarse, específicamente el riesgo de toxicidad gastrointestinal)	Mayor	Regular
Ácido aminolevulínico	X: Evitar la combinación (Se puede potenciar el efecto fotosensibilizante del ácido aminolevulínico)	Moderada	Regular
Uroquinasa (sistémica)	X: Evitar la combinación (potenciación del efecto anticoagulante de la uroquinasa)	Mayor	Regular

¹⁰ Dado que los medicamentos evaluados comparten características derivadas de su mecanismo de acción en común, así como otras propiedades farmacodinámicas, la literatura reporta en general el mecanismo de acción e interacciones por grupos terapéuticos (ya que todas las moléculas pertenecientes a un mismo grupo, comparten estas características); por lo tanto en estos apartados se da dicha información en general para no incurrir en repetir información que aplica para cada principio activo evaluado dentro de su respectivo grupo.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Ciclosporina (sistémica)	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del riesgo de nefrotoxicidad de la ciclosporina)	Mayor	Excelente
Metotrexato	D: Considerar modificación de la terapia (aumento de concentraciones plasmáticas de metotrexato, se debe evitar la administración concomitante de AINES con dosis altas de metotrexato (>7,5 – 15 mg/semana)	Mayor	Buena
Diuréticos de ASA	D: Considerar modificación de la terapia (disminución del efecto terapéutico de diuréticos de ASA, aumento del efecto nefrotóxico de los AINES)	Moderada	Excelente
AINES (No Selectivos)			
Anticoagulantes	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del riesgo de sangrado de los agentes anticoagulantes (por ej. Apixabán, dabigatrán, heparina, enoxaparina)	Mayor	Regular
AINES (COX-2 Selectivos)			
Ácido acetilsalicílico	D: Considerar modificación de la terapia (el ácido acetilsalicílico en altas dosis puede incrementar los efectos adversos/tóxicos de los AINES COX-2 selectivos)	Mayor	Buena
Tramadol			
Carbamazepina	X: Evitar combinación (tramadol puede incrementar los efectos depresores del SNC de carbamazepina y disminuir su efecto terapéutico)	Mayor	Regular
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	X: Evitar combinación (Los IMAO pueden incrementar los efectos tóxicos del tramadol, específicamente el riesgo de síndrome serotoninérgico y convulsiones)	Mayor	Buena
Ácido fusídico	X: Evitar combinación (el ácido fusídico puede incrementar las concentraciones séricas de tramadol)	Mayor	Regular
Tapentadol			
Alcohol etílico	X: Evitar combinación (el alcohol puede potenciar el efecto depresor del SNC del tapentadol)	Mayor	Buena
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	X: Evitar combinación (tapentadol puede potenciar el efecto adverso/tóxico de los IMAO (cardiovasculares, síndrome serotoninérgico)	Mayor	Regular
Relajantes musculares de acción central (General)			
Azelastina (nasal)	X: Evitar combinación (la azelastina puede incrementar los efectos depresores del SNC)	Moderada	Regular
Talidomida	X: Evitar combinación (posible efecto sedante aditivo)	Mayor	Regular
Ciclobenzaprina			
Fármacos anticolinérgicos	X: Evitar combinación (efecto anticolinérgico aditivo)	Moderada	Regular

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp (76).

3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, se encuentran en el Anexo 1 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

3.8 Listado de Registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, se presentan en el Anexo 1. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a mayo de 2021 (61).

4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se realizaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) a partir de las preguntas planteadas en el ítem 2.3.1. Como se indicó en la introducción, estas RSL incluyeron todos los tratamientos propuestos (con y sin indicación INVIMA) con el fin de presentar como insumo, al panel de valoración del posicionamiento terapéutico, la evidencia científica sobre las opciones de tratamiento disponibles en el país. Sin embargo, el ejercicio final de valoración y ranking se realizó sobre los tratamientos que tienen indicación específica aprobada por el INVIMA para la condición de salud de interés.

4.1.1 Preguntas de investigación

Las preguntas de investigación y su estructura en formato PICO se describen en el apartado 2.3.1.

4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos (ECA)). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) en una escala de 9 puntos (78) Tabla 9:

Tabla 9. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones (no incluidos en el perfil de evidencia)			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Fuente: elaboración propia a partir de (1,2).

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana. Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2. De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta (Tabla 10).

Tabla 10. Clasificación de los desenlaces.

Desenlace	Relevancia
Efectividad	
Control o reducción del dolor	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Función física	Crítico
Angustia (ansiedad y depresión)	Crítico
Sueño	Crítico
Seguridad	
Eventos adversos	Crítico
Descontinuación del tratamiento por eventos adversos	Crítico

Fuente: elaboración propia.

4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

4.1.3.1 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

Tipo de participantes

Se incluyó personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, las patologías incluidas dentro de este grupo con base en la revisión de la literatura y en consenso con panel de expertos fueron:

Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, quienes requieren tratamiento farmacológico de primera y una segunda línea (sin excluir la primera línea) de tratamiento farmacológico para el manejo del dolor:

- Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía)
- Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía)
- Dolor miofascial crónico
- Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso)
- Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso)
- Dolor mecánico crónico de rodilla
- Dolor mecánico crónico de cadera
- Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie
- Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial)
- Dolor mecánico articular de manos, dedo en gatillo
- Dolor mecánico crónico de la articulación temporomandibular
- Dolor crónico poliarticular
- Dolor crónico postraumático
- Osteoartrosis
- Artritis crónica por virus de Chikunguña

Tipo de intervención

En la Tabla 11 se detallan los tratamientos farmacológicos de primera línea y segunda línea incluidos en la búsqueda de evidencia, que están disponibles en Colombia y que cuentan con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados, (se aclara que se mencionan las combinaciones: codeína/diclofenaco, tramadol/diclofenaco e hidrocodona/ibuprofeno, las cuales como se mencionó en el apartado 3.2 no cuentan con indicación Invima en el manejo de dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico; y por lo tanto, no serán objeto del posicionamiento), además se tuvo en cuenta recomendaciones de la literatura y del panel de expertos para incluir los siguientes medicamentos:

Tabla 11. Intervenciones incluidas

Grupo terapéutico	Principios activos
Opioides en combinación con analgésicos no opioides (N02AJ) (Segunda Línea)	Codeína/Acetaminofén
	Codeína/Ibuprofeno
	Codeína/Diclofenaco
	Tramadol/Acetaminofén
	Tramadol/Diclofenaco
	Hidrocodona/Acetaminofén
	Hidrocodona/Ibuprofeno
Otros opioides (N02AX) (Segunda Línea)	Tramadol
	Tapentadol
Anilidas (N02BE) (Primera y Segunda Línea)	Acetaminofén (Paracetamol)
Derivados del ácido acético y sustancias afines (M01AB) (Primera y Segunda Línea)	Indometacina
	Diclofenaco
	Acemetacina
	Ketorolaco
	Aceclofenaco
Oxicams (M01AC) (Primera y Segunda Línea)	Piroxicam
	Lornoxicam
	Meloxicam
Derivados del ácido propiónico (M01AE) (Primera y Segunda Línea)	Ibuprofeno
	Naproxeno
	Ketoprofeno
	Oxaprozina
	Dexibuprofeno
	Dexketoprofeno
	Loxoprofeno

Grupo terapéutico	Principios activos
Fenamatos (M01AG) (Primera y Segunda Línea)	Ácido mefenámico
	Ácido tolfenámico
Coxibs (M01AH) (Primera y Segunda Línea)	Celecoxib
	Etoricoxib
Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos, no esteroides (M01AX) (Primera y Segunda Línea)	Nimesulida
Combinaciones de Analgésicos y/o Antiinflamatorios con relajantes musculares (ésteres del ácido carbámico) (M03BA) (Segunda Línea)	Acetaminofén/Metocarbamol
	Ibuprofeno/Metocarbamol
Combinaciones de Analgésicos y/o Antiinflamatorios con relajantes musculares de acción central (M03BX) (Primera y Segunda Línea)	Naproxeno/Tiocolchicósido
	Acetaminofén/Tiocolchicósido
	Ibuprofeno/Tiocolchicósido
	Acetaminofén/Tizanidina
	Ibuprofeno/Tizanidina
	Ibuprofeno/Ciclobenzaprina

Fuente: elaboración propia.

Comparador

- Entre las mismas intervenciones

Tipos de desenlaces

Efectividad

- Control o reducción del dolor
- Calidad de vida
- Función física
- Angustia
- Sueño

Seguridad

- Eventos adversos serios (muerte, eventos que amenazan la vida, hospitalizaciones, discapacidad)
- Discontinuación del tratamiento por eventos adversos

Se tuvieron en cuenta publicaciones de los últimos cinco años, que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de

resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con o sin metaanálisis y se contemplaron ECA consecuentemente, en ausencia de RSL que respondieran la pregunta de investigación.

Criterios de exclusión

- Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués y francés.

4.1.3.2 Fuentes de información

Se realizó dos búsquedas sistemáticas de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS(79), una para búsqueda de revisiones sistemáticas y otra para ensayos clínicos aleatorizados de las moléculas no encontradas en la primera búsqueda. Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de OVID.
- Se accedió a Embase a través de www.embase.com.
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de www.cochranelibrary.com.
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>
- Cochrane Database of Systematic Reviews a través de la plataforma Ovid.

4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio de alta especificidad para RSL en el anexo 3 se detalla cada estrategia(79).

4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios

La tamización de estudios se realizó empleando el software Rayyan (80), donde inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultado de las búsquedas en las diferentes bases de datos consultadas; posteriormente, se realizó un proceso de eliminación de duplicados y se procedió a la tamización.

La tamización se realizó por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de dos revisores independientes (BC y EV); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios, se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por dos revisores por cada estudio (NO, FS, AC, BC y EV). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (81).

4.1.5 Extracción de información

Los datos relevantes para esta RSL fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (BC y EV), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Diseño del estudio
- Población
- Tamaño de la población
- Intervención (dosis, frecuencia)
- Comparador
- Desenlaces críticos
- Resultados estadísticos
- Tiempo de seguimiento
- Fuente de financiación

4.1.6 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios

La evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta ISPOR (82,83) para RSL con metaanálisis en red, ROBIS para las RSL (78) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 para evaluar el

riesgo de sesgo en ensayos aleatorios (84). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (BC y EV), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor. En el archivo **Riesgo de sesgo RSL ROBIS.xls** y **Riesgo de sesgo ROB2** se puede ver la evaluación detallada de cada uno de los dominios.

4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (85,86).

4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa y cuantitativa. En el primer caso se describió, de manera narrativa o por medio de tablas de síntesis, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos. En el segundo caso, si las RSL incluyeron metaanálisis, se reportaron los datos agrupados de acuerdo con los perfiles de evidencia GRADE, como se indicó en el apartado 4.1.7.

Teniendo en cuenta que el ejercicio del posicionamiento terapéutico implica la comparación entre varias tecnologías, cuando no se dispuso de comparaciones directas entre las mismas, se consideró la posibilidad de realizar un metaanálisis de comparaciones indirectas o en red. En primer lugar, se generó un diagrama de red para evaluar la posibilidad de realizar este metaanálisis. Luego se hizo un análisis de transitividad comparando las poblaciones, intervenciones, diseños de estudio y otros posibles modificadores del efecto. Si se cumplió el supuesto de transitividad se procedió a realizar el metaanálisis usando una aproximación frecuentista, estimando el metaanálisis por máxima verosimilitud restringida. Para evaluar el supuesto de consistencia se empleó el modelo de interacción diseño por tratamiento de Higgins. Para hacer un ranking de tratamientos se calculó el área bajo la curva de probabilidad de rango acumulativa (SUCRA). Los análisis fueron realizados en el paquete estadístico R, usando la librería netmeta y en el paquete estadístico Stata 15[®].

4.2 Resultados

4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Se realizaron 2 RSL, la primera de RSL y la segunda de ECA. Las búsquedas en bases de datos para RSL arrojaron 775 registros, la literatura gris en buscador Google scholar arrojó 400 referencias, se obtuvo una referencia por otras fuentes y tres referencias referidas por expertos clínicos, para un total de 1179 referencias. Tras remover duplicados se tamizaron 999 referencias por los revisores BC y EV de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron en una discusión y se llegó a acuerdo sin necesidad de un tercer revisor; posteriormente se identificaron 114 referencias para selección por texto completo, de las cuales se incluyeron 15 RSL.

En el anexo 4 se presenta el diagrama de flujo y en el anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos y excluidos junto con las razones de exclusión.

Las búsquedas en bases de datos para ECA arrojaron 371 registros, la literatura gris en buscador Google scholar arrojó 10 referencias, para un total de 381 referencias. Tras remover duplicados se tamizaron 271 referencias por los revisores BC y EV de forma independiente. Los desacuerdos se resolvieron en una discusión y se llegó a acuerdo sin necesidad de un tercer revisor; posteriormente se identificaron 6 referencias para selección por texto completo, de las cuales se incluyeron 2 ECA. En el anexo 4 se presenta el diagrama de flujo y en el anexo 5 se muestra la lista de estudios incluidos y excluidos junto con las razones de exclusión.

Los estudios incluidos de este informe corresponden a 15 RSL y 2 ECA (87,88,97–103,89–96) incluidos para la síntesis cuantitativa.

4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

En cuanto a las revisiones sistemáticas de literatura se encontró que la revisión de Gregori et al. en 2018 (92), de Dan Kim et al. en 2017 (104), la de Stewart et al. en 2018 (103), la de Patel et al. en 2017 (101), Huang et al. en 2021 (105), Busse et al. en 2018 (89), Enthoven et al. en 2016 (90), Freynhagen et al. en 2021 (106), Jung et al. en 2018 (95), Puljak et al. en 2018 (107), McDognagh et al. en 2020 (108), Miglionari et al en 2020 (109), Babatunde et al en 2017 (9), Jassal, et al. en 2020 (110), Freynhagen, et al. en 2021 (106), y la de Smith et al. en 2016 (102) presentaron bajo riesgo de sesgo. La revisión de Kroon et al. en 2018 (111) presentó riesgo de sesgo no claro debido a que una o más de las preocupaciones planteadas durante la evaluación de la Fase 2 no se abordaron en las conclusiones de la revisión, las conclusiones de la revisión no fueron respaldadas por la evidencia, en parte las conclusiones no consideraron la relevancia de los estudios incluidos para la pregunta de la revisión y los metaanálisis en red con credibilidad suficiente Freynhagen et al. en 2021 (106), Gregori et al. en 2018 (92), (106), Jung et al. en 2018 (95) y Dan Kim et al. en 2017 (104). Aunque se incluyeron inicialmente tres ECA, Mayrhofer 2001 (112) con alto riesgo de sesgo no reportan completamente datos de resultados ni medidas del resultado, por lo cual se excluyó para el análisis cuantitativo, Marengo 2000 (87) y Goregaonkar 2010 (88), prestaron un bajo riesgo de sesgo.



Fuente: elaboración propia.

En el anexo 6 se presenta la evaluación completa de riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos así como las características de que cada estudio incluido (Anexo 7). Además, se realizó la valoración de la calidad de la evidencia para cada desenlace mediante la propuesta del grupo GRADE (85) los perfiles de evidencia GRADE se detallan en el anexo 8. La evaluación de la calidad y certeza de la evidencia de los metaanálisis en red se presenta en un enfoque de cuatro pasos para calificar la calidad de la evidencia en cada una de las pruebas directas, indirectas y estimaciones basadas en métodos desarrollados por el grupo de trabajo GRADE propuesta por Puhan (85), en el cual no hay medidas que tengan una evaluación alta de la certeza de la evidencia, la mayoría esta con evaluación baja o muy baja, para el detalle de cada uno de los desenlaces y comparaciones evaluadas consulte el anexo 8.

4.2.3 Síntesis de la evidencia

Las características y datos de los estudios incluidos en este informe se resumen en el Anexo 7. A continuación, se presenta un resumen de hallazgos principales de las 15 revisiones sistemáticas que fueron incluidas en este posicionamiento. Adicionalmente, se analizaron los ensayos clínicos aleatorizados que se incluyeron en estas revisiones sistemáticas y que cumplieran con los criterios de inclusión del posicionamiento.

Se incluyeron 15 estudios de los cuales cuatro fueron RSL, ocho RSL Y MA y cuatro RSL y MAN de las cuales todas (menos Freynhagen, 2021) aportaron evidencia sobre la efectividad y seguridad y un solo estudio aportó evidencia exclusiva de la seguridad de los tratamientos (89,90,110,111,113,114,95,96,101–103,105,107,108) (Tabla 12). Las intervenciones evaluadas en los estudios incluidos se describen en la Tabla 13.

Tabla 12. Tipos de estudios incluidos

Tipo de Estudio	#
RSL	4

RSL y MA	7
RSL y MAN	4
ECA	2

Fuente: elaboración propia.

Los medicamentos encontrados fueron:

Tabla 13. Medicamentos evaluados en los estudios incluidos

Intervenciones	En RSL	Estudios
Lornoxicam	1	Goregaonkar
Codeína/Acetaminofén	1	Jassal
Tramadol/Acetaminofén	1	Busse
Tapentadol	1	Freyenhagen
Dexketoprofeno	2	Kroon, Marengo
Indometacina	2	Gregori, Enthoven
Piroxicam	2	Enthoven, Patel
Aceclofenaco	3	Stewart, Jung, Patel
Nimesulida	4	Gregori, Stewart, Jung, Smith
Etoricoxib	5	Gregori, Kim, Jung, Enthoven, Migloniri
Tramadol	6	Busse, Freyhagen, Jung, Smith, Enthoven, Jassal
Acetaminofén	7	Gregori, Stewart, Migloniri, Jung, Patel, Kroon, Jassal
Naproxeno	7	Gregori, Jung, Patel, Puljak, Busse, McDonag, Smith
Celecoxib	11	Gregori, Enthoven, Puljak, McDonag, Huang, Kim, Stewart, Busse, Jung, Smith, Migloniri
Diclofenaco	13	Gregori, Jung, Kim, Enthoven, Stewart, Patel, Puljak, Huang, Busse, Migloniri, McDonagh, Marengo, Goregaonkar

Fuente: elaboración propia a partir de Busse, 2018 (89), Enthoven, 2016 (90), Freyhagen, 2020 (106), Gregori, 2018 (92), Huang, 2021 (105), Jassal, 2020 (110), Jung, 2018 (95), Kim, 2017 (96), Kroon, 2018 (111), McDonagh, 2020 (108), Migloniri, 2020 (90), Patel, 2017 (101), Puljak, 2017 (107), Smith, 2016 (102), Stewart, 2018 (103), Marengo, 2000 (87) y Goregaonkar, 2010 (88).

Se incluyeron 17 estudios, 15 RSL y 2 ECA de los cuales aportaron 16 evidencia sobre la efectividad: Gregori et al. en 2018 (114), de Dan Kim et al. en 2017(96), Stewart et al. en 2018 (103), la de Patel et al. en 2017 (101), Huang et al. en 2021 (105), Busse et al. en 2018 (89), Enthoven et al. en 2016 (90), Jung et al. en 2018 (95), Puljak et al en 2018(107), Kroon et al. en 2018 (111), McDognagh et al. en 2020 (108), Miglionari et al (117) , Smith et al. en 2016 (102) y Hong et al. en 2017 (115); Marengo, et al. en 2000 (87), Goregaonkar et al. en 2010 (88) y uno sobre seguridad Freyhagen et al. (106), las comparaciones encontradas en los estudios están descritas en la Tabla 14:

Tabla 14. Comparaciones entre moléculas por estudios

Intervención A	Intervención B	Estudio
Celecoxib	Diclofenaco	Gregori, 2018; Puljak, 2017; Huang, 2021; Jung, 2018; McDonagh, 2020
Etoricoxib	Diclofenaco	Gregori, 2018; Kim, 2017; Enthoven, 2016; Migloniri, 2020; Jung, 2018
Celecoxib	Naproxeno	Gregori, 2018; Kim, 2017; Puljak, 2017; Jung, 2018; McDonagh, 2020
Celecoxib	Tramadol	Enthoven, 2016; Jung, 2018; Smith, 2016
Aceclofenaco	Acetaminofén	Stewart, 2018; Patel, 2017; Jung, 2018
Etoricoxib	Indometacina	Gregori, 2018; Enthoven, 2016
Celecoxib	Nimesulida	Gregori, 2018; Stewart, 2018
Acetaminofén	Celecoxib	Migloniri, 2020; Jung, 2018
Acetaminofén	Celecoxib	Migloniri, 2020; Jung, 2018
Celecoxib	Etoricoxib	Gregori, 2018; Kim, 2017
Aceclofenaco	Naproxeno	Patel, 2017; Jung, 2018
Aceclofenaco	Acetaminofén	Patel, 2017; Jung, 2018
Etoricoxib	Aceclofenaco	Jung, 2018
Meloxicam	Aceclofenaco	Jung, 2018
Diclofenaco	Acetaminofén	Jung, 2018
Meloxicam	Acetaminofén	Jung, 2018
Codeína/ Acetaminofén	Acetaminofén	Jassal, 2020
Meloxicam	Celecoxib	Jung, 2018
Aceclofenaco	Celecoxib	Jung, 2018
Tramadol/parac etamol	Celecoxib	Busse, 2018
Acetaminofén	Desketoprofen o	Kroon, 2018
Naproxeno	Diclofenaco	Gregori, 2018
Nimesulida	Diclofenaco	Gregori, 2018
Meloxicam	Diclofenaco	Jung, 2018
Aceclofenaco	Diclofenaco	Patel, 2017
Acetaminofén	Etoricoxib	Jung, 2018
Meloxicam	Etoricoxib	Enthoven, 2016
Celecoxib	Indometacina	Gregori, 2018
Diclofenaco	Indometacina	Gregori, 2018
Nimesulida	Indometacina	Gregori, 2018
Piroxicam	Indometacina	Jassal, 2020
Etoricoxib	Naproxeno	Gregori, 2018
Meloxicam	Naproxeno	Jung, 2018

Intervención A	Intervención B	Estudio
Acetaminofén	Naproxeno	Jung, 2018
Tramadol/paracetamol	Naproxeno	Busse, 2019
Etoricoxib	Nimesulida	Gregori, 2018
Naproxeno	Nimesulida	Gregori, 2018
Aceclofenaco	Piroxicam	Patel, 2017
Aceclofenaco	Tramadol	Jung, 2018
Acetaminofén	Tramadol	Jung, 2018
Diclofenaco	Tramadol	Busse, 2018
Etoricoxib	Tramadol	Jung, 2018
Naproxeno	Tramadol	Jung, 2018
Meloxicam	Tramadol	Jung, 2018
Tapentadol	Tramadol	Freyenhagen, 2021
Codeína/ Acetaminofén	Tramadol	Busse, 2018
Lornoxicam	Diclofenaco	Goregaonkar, 2010
Dexketoprofeno	Diclofenaco	Marenco, 2000

Fuente: elaboración propia.

Las moléculas que no se encontraron en la búsqueda sistemática de la literatura son las descritas en la Tabla 15.

Tabla 15. Medicamentos no encontrados en la revisión sistemática

AINES selectivos y no selectivos
Derivados del ácido acético
Ketorolaco
Acemetacina
Oxicams:
Meloxicam
Derivados del ácido propiónico
Ibuprofeno
Ketoprofeno

Oxaprozina
Dexibuprofeno
Loxoprofeno
Fenamatos
Ácido mefenámico
Ácido tolfenámico
Combinaciones de AINES y/o Anilidas con relajantes musculares
Ibuprofeno/Metocarbamol
Acetaminofén/Metocarbamol
Naproxeno/Tiocolchicosido
Ibuprofeno/Tiocolchicosido
Acetaminofén/Tiocolchicosido
Acetaminofén/Tizanidina
Ibuprofeno/Tizanidina
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina
Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides
Codeína/Ibuprofeno
Codeína/Diclofenaco
Tramadol/Diclofenaco
Hidrocodona/Naproxeno (5mg/250mg)
Hidrocodona/Acetaminofén (5mg/325mg)
Hidrocodona/Ibuprofeno (5mg/200mg)

4.2.3.1 Resultados de efectividad

De los 17 estudios que aportaron datos, 16 midieron desenlaces de efectividad de los tratamientos (87,88,98–103,89,90,92–97). En las siguientes tablas, se presentan las medidas del efecto reportadas por los estudios incluidos, cuando la medida del

efecto es estadísticamente significativa se identifica con el fondo color azul para el medicamento a favor, y además en negrita si tiene alta certeza de la evidencia; las medidas de color rojo corresponden a medidas obtenidas del metaanálisis en red.

Se reporta la certeza de la medida de la siguiente manera:

Alta	Moderada	Baja	Muy Baja
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕⊕

Reducción del dolor

Tabla 16. Desenlace reducción del dolor para el celecoxib y codeína plus acetaminofén

Dolor	Celecoxib								Codeína/ Acetaminofén
	RR 1,27 (1,12; 1,43) ⊕⊕⊕⊕10	DM 39,60 (37,84;37,84) ⊕⊕⊕⊕9	DM 12,2(10,4;13,9) ⊕⊕⊕⊕9	RR 1,17(1,04; 1,31) ⊕⊕⊕⊕10	DM 48,50 (46,75;50,24) ⊕⊕⊕⊕9	DM 75 (66,49;- 77,90) ⊕⊕⊕⊕9	DM 158 (152,4;163,9) ⊕⊕⊕⊕9	DME 0,79 (-1,23; 2,83) ⊕⊕⊕⊕17	
Tramadol								DM -0,7 (-0,88; -0,51) ⊕⊕⊕⊕4	
Naproxeno	DM -0,30 (-0,47; -0,12) ⊕⊕⊕⊕24	DM -3,7 (-4,32;- 3,07) ⊕⊕⊕⊕20	DM-0,70(-1,04;- -0,35) ⊕⊕⊕⊕21	DM - 0,97 (-2,69;0,76) ⊕⊕⊕⊕20	DM 0,55 (-3,97; 5,07) ⊕⊕⊕⊕20	DME -0,04 (-0,14 0,05) ⊕⊕⊕⊕20	DME -0,25 (-1,35; 0,89) ⊕⊕⊕⊕17	DME -0,10 (-0,37; 0,16) ⊕⊕⊕⊕18	
Diclofenaco	DM -2,00 (-2,99; -1,00) ⊕⊕⊕⊕22	DME -1,44 (-2,27; -0,60) ⊕⊕⊕⊕23	DME -0,17 (-0,31; -0,04) ⊕⊕⊕⊕18	DM 1,90 (-3,68; 7,48) ⊕⊕⊕⊕20	DME 0,51 (-1,57; 2,64) ⊕⊕⊕⊕19	DM -2,0 (-5,32; 1,32) ⊕⊕⊕⊕20			
Etoricoxib	DME -0,82 (-3,17; 1,54) ⊕⊕⊕⊕17	DM 0,55 (-3,97; 5,07) ⊕⊕⊕⊕28	DME -0,08 (-0,28;0,12) ⊕⊕⊕⊕18	MD -1,63 (-5,37; 2,1) ⊕⊕⊕⊕6	RR 0,74 (0,49; 1,12) ⊕⊕⊕⊕6				
Acetaminofén	DM 4,37 (1,65; 7,08) ⊕⊕⊕⊕27	RR 0,13 (0,02; 0,96) ⊕⊕⊕⊕24	DME 0,40 (-1,23; 2,06) ⊕⊕⊕⊕17						
Nimesulida	DM -4,6 (-5,49;-3,70) ⊕⊕⊕⊕11	DME -0,11 (-0,45;0,23) ⊕⊕⊕⊕18							
Acetoclofenaco	DME 0,52 (-3,35, 4,41) ⊕⊕⊕⊕17								
Indometacina	DME -0,22 (-0,47;0,04) ⊕⊕⊕⊕18								

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Stewart, 2018
4. Rauck, 1994
5. Bedaiwi, 2016
6. Yoo, 2014
7. Reginster, 2007
8. Zerbini, 2005
9. DeLemos, 2011
10. O'Donnell, 2009
11. Bianchi 2007
12. Williams, 1993
13. Battle-Gualda, 2007
14. Kim, 2012
15. Tetsunaga, 2015
16. Videman, 1984
17. Jung, 2018
18. Gregori, 2018
19. Jung, 2018
20. Puljak, 2017
21. McDonagh, 2020
22. Dahlberg, 2009
23. Huang, 2020
24. Migliorini, 2020
25. Goregaonkar, 2009
26. Mayrhofer, 2001

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

27. Geba,2002

28. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto el desenlace de dolor, se encuentra una reducción a favor del celecoxib en 16 comparaciones reportadas, en su mayoría comparadas con el tramadol (una de ellas resultado de red), y once de ellas con alta certeza de la evidencia. Para la codeína más acetaminofén se encuentra una disminución del dolor comparado con el tramadol con baja certeza de la evidencia (Tabla 16).

Tabla 17. Desenlace reducción del dolor para el acetaminofén, diclofenaco y etoricoxib

Dolor	Acetaminofén			Diclofenaco			Etoricoxib		
Naproxeno	DM 0,32 (-0,39; 1,03) ⊕⊕○○12	DM 0,53(-0,3;1,37) ⊕⊕○○12	DME: -0,65 (-2,55; 1,27) ⊕○○○17				DM-0,43 (-31,0; -30,16) ⊕⊕⊕○7	DM -0,24(-0,34;0,82) ⊕⊕○○7	DME -0,02 (-0,19; 0,15) ⊕⊕○○18
Diclofenaco	DME 0,11 (-2,24; 2,47) ⊕⊕○○17						DM -0,02 (-0,17;0,13) ⊕⊕⊕○24	DM 2,51(-1,50; 6,51) ⊕⊕⊕○8	DME-0,09 (-0,24;0,05) ⊕○○○18
Celecoxib				DM 12,2 (2,2; 22,1) ⊕⊕⊕⊕21	DM 13,00 (3,11; 22,89) ⊕⊕○○20	DME 0,51 (-1,57; 2,64) ⊕⊕○○17	DM -1,63 (-5,37;2,10) ⊕⊕⊕○6	RR 0,74 (0,49; 1,12) ⊕⊕⊕○6	
Indometacina				DME -0,04 (-0,32;0,24) ⊕○○○18			DME -0,14 (-0,45;0,18) ⊕○○○18		
Nimesulida							DM -0,03 (-0,30; 0,24) ⊕⊕○○18		
Aceclofenaco	DM 7;64 (0,44;14,85) ⊕⊕⊕⊕13	DME 0,12 (-3,91; 4,14) ⊕⊕○○17							
Etoricoxib	DME -1,22 (-4,05; 1,61) ⊕○○○17			DME -1,33(-4,46; 1,77) ⊕○○○17					
Tramadol				DM 0,39 (8,5) ⊕○○○2					

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Stewart, 2018
4. Rauck, 1994
5. Bedaiwi, 2016
6. Yoo, 2014
7. Reginster, 2007
8. Zerbini, 2005
9. DeLemos, 2011
10. O'Donnell, 2009
11. Bianchi 2007
12. Williams, 1993
13. Battle-Gualda, 2007
14. Kim, 2012
15. Tetsunaga, 2015
16. Videman, 1984
17. Jung, 2018
18. Gregori, 2018
19. Jung, 2018
20. Puljak, 2017
21. McDonagh, 2020
22. Dahlberg, 2009
23. Huang, 2020
24. Migliorini, 2020
25. Goregaonkar, 2009
26. Mayrhofer, 2001
27. Geba,2002
28. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia.

En cuanto el desenlace de dolor, el acetaminofén evidencia una reducción del dolor al compararse con el aceclofenaco, dicha evidencia tiene una alta certeza. El diclofenaco mostró dos resultados estadísticamente significativos en comparación con el celecoxib una con alta certeza de la evidencia, el etoricoxib muestra más reducción del dolor comparado con el naproxeno con moderada certeza (Tabla 17).

Tabla 18. Desenlace reducción del dolor para el aceclofenaco, nimesulida y tramadol

Dolor	Aceclofenaco					Nimesulida	Tramadol			
Naproxeno	DME -0,76 (-4,75; 3,23) ⊕○○○17	DM: -4;7 (-4,3;5,1) ⊕⊕⊕○17					DME -1,04 (-3,21; 1,14) ⊕⊕○○17	DM -7;21 (-11,90;-2,51) ⊕○○○1		
Diclofenaco	MD 1,02(1,2;0,84) ⊕○○○3	DM 1,05(1,18; 0,86) ⊕○○○3	DM 1,01(1,2; 0,86) ⊕○○○3	DME -0,53 (-1,05;0,00) ⊕○○○28	DME 0,03 (-3,28; 3,27) ⊕⊕○○17	SDM -0,06 (-0,37; 0,25) ⊕○○○18	DM 1;9 (-4,59;8,39) ⊕○○○1	MD 0,3 (0;8,5) ⊕⊕⊕○2	MD 1,4 (0 a 5,8) ⊕⊕⊕○2	DME -0,27 (-3,08; 2,55) ⊕○○○17
Indometacina						SDM -0,11 (-0,51;0,31) ⊕○○○18				
Aceclofenaco							DME -0,28 (-4,61; 4,04) ⊕⊕○○17			
Etoricoxib	DME -1,34 (-5,85; 3,17) ⊕○○○17						DME -1,60 (-4,65; 1,41) ⊕○○○17			
Acetaminofén	DME -0;32 (-0,63; -0,02) ⊕⊕⊕⊕13						DME -0,39 (-2,91; 2,15) ⊕⊕○○17			
Piroxicam	DME 0,12 (-0,16; 0,40) ⊕⊕○○									

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Stewart, 2018
4. Rauck, 1994
5. Bedaiwi, 2016
6. Yoo, 2014
7. Reginster, 2007
8. Zerbini, 2005
9. DeLemos, 2011
10. O'Donnell, 2009
11. Bianchi 2007
12. Williams, 1993
13. Battle-Gualda, 2007
14. Kim, 2012
15. Tetsunaga, 2015
16. Videman, 1984
17. Jung, 2018
18. Gregori, 2018
19. Jung, 2018
20. Puljak, 2017
21. McDonagh, 2020
22. Dahlberg, 2009
23. Huang, 2020
24. Migliorini, 2020
25. Goregaonkar, 2009
26. Mayrhofer, 2001
27. Geba, 2002
28. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias
Fuente: elaboración propia.

En cuanto el desenlace de dolor con el aceclofenaco se encuentra una medida estadísticamente significativa y con alta certeza de la evidencia en comparación con el acetaminofén, para el tramadol se encuentra una medida a favor comparado con el naproxeno con muy baja certeza en la evidencia (Tabla 18).

Tabla 19. Desenlace reducción del dolor para el naproxeno, lornoxicam, dexketoprofeno, tramadol plus acetaminofén y piroxicam

Dolor	Naproxeno		Lornoxicam	Dexketoprofeno	Tramadol/ Acetaminofén	Piroxicam
Naproxeno					DM-7,2 (-11,9;-2,5) ⊕○○○14	
Diclofenaco	SDM -0,07 (-0,30; 0,16) ⊕○○○18	DME 0,76 (- 1,53; 3,07) ⊕○○○17	DM-0,29 (- 0,64; 0,06) ⊕⊕⊕○25	DM -5,9 (-14,2; 2,3) ⊕⊕⊕○26		
Celecoxib					DM 0,9 (1,54;0,25) ⊕⊕○○15	
Nimesulida	SDM -0,01 (-0,23; 0,20) ⊕⊕○○18					
Etoricoxib	DME -0,57 (-3,12; 1,98) ⊕○○○17					
Tramadol	DME 1,04; (3,21 -1,14) ⊕⊕○○					
Indometacina	DME -0,12 (-0,47;0,24) ⊕⊕○○18					⊕⊕○○ Reportan un cambio del dolor desde el inicio hasta las 6 semanas: para el piroxicam de 8,1 Indometacina 9,4; ninguna diferencia significativa entre los grupos,

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Stewart, 2018
4. Rauck, 1994
5. Bedaiwi, 2016
6. Yoo, 2014
7. Reginster, 2007
8. Zerbini, 2005
9. DeLemos, 2011
10. O'Donnell, 2009
11. Bianchi 2007
12. Williams, 1993
13. Battle-Gualda, 2007
14. Kim, 2012
15. Tetsunaga, 2015
16. Videman, 1984
17. Jung, 2018
18. Gregori, 2018
19. Jung, 2018
20. Puljak, 2017
21. McDonagh, 2020
22. Dahlberg, 2009
23. Huang, 2020
24. Migliorini, 2020
25. Goregaonkar, 2009
26. Mayrhofer, 2001
27. Geba, 2002
28. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias

Fuente: elaboración propia.

En cuanto el desenlace de dolor con el naproxeno, lornoxicam, dexketoprofeno, y piroxicam no se encontraron diferencias, en el caso del tramadol más acetaminofén hay dos medidas a favor con baja y muy baja certeza de la evidencia, comparada con el celecoxib y con el naproxeno (Tabla 19).

Función física

Tabla 20. Desenlace función física para el celecoxib, aceclofenaco, lornoxicam, diclofenaco y naproxeno

Función física	Celecoxib	Aceclofenaco	Lornoxicam	Diclofenaco	Naproxeno

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Tramadol	DM: 156 (151,2; 162,5) ⊕⊕⊕⊕⊕⊕6	DM 158 (152,4; 163,9) ⊕⊕⊕⊕⊕6	DM 75 (66,49; 77,90) ⊕⊕⊕⊕⊕6	DME -0,53 (-3,45; 2,42) ⊕⊕⊕⊕⊕9				DM: -1,9 (-4,59; 8,39) ⊕⊕⊕⊕⊕1	
Etoricoxib	RR 1,07 (0,68 a 1,68) ⊕⊕⊕⊕⊕4	DM: -1,32 (-4,88; 2,23) ⊕⊕⊕⊕⊕4	DME -0,87 (-3,70; 1,95) ⊕⊕⊕⊕⊕9	RR 1,07 (0,68 a 1,68) ⊕⊕⊕⊕⊕4	DME 0,40 (-3,90; 4,68) ⊕⊕⊕⊕⊕0			DME -0,60 (-4,25; 3,04) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DME -0,13 (-3,17; 2,93) ⊕⊕⊕⊕⊕9
Naproxeno	DM-6;00 (-11,4; -0,60) ⊕⊕⊕⊕⊕4	DME -0,75 (-2,10; 0,60) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DM -0,40 (-5,52; 4,72) ⊕⊕⊕⊕⊕11		DME 0,53 (-2,95; 4,04) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DM 0,03 (0,36; -0,29) ⊕⊕⊕⊕⊕10			
Acetaminofén		DME 0,21 (-1,72; 2,13) ⊕⊕⊕⊕⊕9			DM-0,45 (-0,75; -0,14) ⊕⊕⊕⊕⊕7				
Diclofenaco	DME -0,27 (-2,66; 2,11) ⊕⊕⊕⊕⊕9				DM: -0,46 (-0,89; 0,04) ⊕⊕⊕⊕⊕10	DME 1,01 (-2,04; 4,07) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DM -1,65 (-2,41; -0,88) ⊕⊕⊕⊕⊕13		DME 0,48 (-2,14; 3,11) ⊕⊕⊕⊕⊕9
Aceclofenaco	DME -1,27 (-4,58; 2,01) ⊕⊕⊕⊕⊕9								DM: -0,03 (-0,36; 0,29) ⊕⊕⊕⊕⊕10
Piroxicam					MD 0,07 (-0,14 ; 0,27) ⊕⊕⊕⊕⊕10				

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Bedaiwi
4. Yoo, 2014
5. Reginster, 2007
6. DeLemos, 2011
7. Battle-Gualda, 2007
8. Tetsunaga, 2015
9. Jung, 2018
10. Patel, 2017
11. McDonagh, 2020
12. Puljak, 2018
13. Goregaonkar, 2010

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia.

Para el desenlace de la función física se encontró cuatro comparaciones entre los medicamentos y el desenlace de interés del celecoxib comparado con el tramadol con alta certeza y con el naproxeno con certeza moderada. El aceclofenaco con dos medidas a favor una comparado con el acetaminofén con alta certeza y otra con muy baja certeza con el diclofenaco. El lornoxicam mejoró la función física comprado con el diclofenaco con una alta certeza (Tabla 20).

Tabla 21. Desenlace función física para el tramadol, acetaminofén, piroxicam, tramadol plus acetaminofén y etoricoxib

Función física	Tramadol			Acetaminofén	Piroxicam	Etoricoxib		Tramadol/ Acetaminofén
Diclofenaco	DM 1,9 (-4,59; 8,39) ⊕⊕⊕⊕⊕1	DM 26,8(-144,93; 198,53) ⊕⊕⊕⊕⊕2	DME 0,25 (-3,41; 3,91) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DME -0,48 (-3,02; 2,05) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DM: 0,90 (-0,22; 4,52) ⊕⊕⊕⊕⊕12			
Etoricoxib	DME -0,35 (-4,33; 3,63) ⊕⊕⊕⊕⊕9			DME -1,08 (-4,45; 2,27) ⊕⊕⊕⊕⊕9				
Naproxeno	DME -0,23 (-3,29; 2,84) ⊕⊕⊕⊕⊕9			DME -0,96 (-3,22; 1,29) ⊕⊕⊕⊕⊕9		DM -0,1 (-0,43; 0,75) ⊕⊕⊕⊕⊕5		
Aceclofenaco	DME -0,76 (-5,07; 3,57) ⊕⊕⊕⊕⊕9			DME -1,49 (-4,54; 1,56) ⊕⊕⊕⊕⊕9	DM: 0,07 (-0,14; 0,27) ⊕⊕⊕⊕⊕10			
Acetaminofén	DME 0,73 (-2,66; 4,12) ⊕⊕⊕⊕⊕9							
Celecoxib				DM -0,2 (-19; 3) ⊕⊕⊕⊕⊕3		1,68 (9,19; 12,58) ⊕⊕⊕⊕⊕4	RR 1,07 (0,68 a 1,68) ⊕⊕⊕⊕⊕4	DM -7,5 (-16,14; 1,14) ⊕⊕⊕⊕⊕8

1. Busse, 2018
2. Beaulieu, 2008
3. Bedaiwi
4. Yoo, 2014
5. Reginster, 2007
6. DeLemos, 2011
7. Battle-Gualda, 2007
8. Tetsunaga, 2015
9. Jung, 2018
10. Patel, 2017
11. McDonagh, 2020
12. Puljak, 2018
13. Goregaonkar, 2010

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia.

Para la función física con el tramadol no se evidencia cambios, con el etoricoxib comparado con el celecoxib hay mejora significativa con una certeza moderada (Tabla 21).

Sueño

Tabla 22. Desenlace sueño

Sueño	Tramadol	Celecoxib
Diclofenaco	DM 0,5 (-0,05;1,05) ⊕⊕○○1	
Tramadol		MD 0,8 (0,39;1,20) ⊕⊕⊕⊕2

1. Busse, 2018
2. Smith, 2016

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto al desenlace de sueño pocos estudios lo miden y se encontró dos medidas, una de estas mostró superioridad del celecoxib contra el tramadol con una alta certeza en la evidencia (Tabla 22).

Angustia

Tabla 23. Desenlace angustia

Angustia	Tramadol/Acetaminofén
Celecoxib	MD -0,2 (-2,50;2,1) ⊕○○○1

1. Tetsunaga, 2015

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

Fuente: elaboración propia.

Para el desenlace de angustia no evidenciaron diferencias en la comparación tramadol/acetaminofén vs celecoxib (Tabla 23)

Calidad de vida

Tabla 24. Desenlace calidad de vida para el celecoxib y acetaminofén

Calidad de vida	Celecoxib	Acetaminofén

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Tramadol	CF DM 2,4(2,28;2,51) CM 0,20 (0,08;0,31) ⊕⊕⊕⊕2	CF Dm 2,10(1,98;2,21) CM 0,20 (0,08;0,31) ⊕⊕⊕⊕2	CF DM1,70(1,58;1,81) CM 0,80 (0,68;0,91) ⊕⊕⊕⊕2	MD 0,2 (0,08;0,31) ⊕⊕⊕⊕2	MD 0,8 (0,6828 ; 0,9172) ⊕⊕⊕⊕2	
Celecoxib						DM: -0.4 (-17.6; 27.1) ⊕○○○1

Abreviaturas: CF: Componente físico, CM: Componente mental, RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias.

1. Bedaiwi, 2016

2. DeLemos, 2011

Fuente: elaboración propia.

Para la calidad de vida, se encontraron tres medias a favor del celecoxib en comparación con el tramadol, medido con el score de SF-36 con sus componentes físicos y mentales con alta certeza de la evidencia (Tabla 24).

En cuanto a las líneas de tratamiento se encontró (Tabla 25):

Tabla 25. Estudios incluidos para el tratamiento de primera y segunda línea

Estudio	Primera línea	Segunda línea
Busse 2018	●	●
Enthoven, 2016	●	●
Gregori, 2018	●	
Huang, 2021	●	
Jassal, 2020	●	●
Jung, 2018	●	●
Kim, 2017	●	
Kroon, 2018	●	●
McDonagh, 2020	●	
Migloniri, 2020	●	●
Patel, 2017	●	●
Puljak, 2017	●	
Smith, 2016	●	●
Stewart, 2018	●	●
Marenco, 2000	●	
Goregaonkar, 2010	●	

Fuente: elaboración propia.

Tratamiento de primera línea: para el análisis de las tecnologías de la primera línea, se encontraron 14 revisiones sistemáticas para las poblaciones consideradas

en el posicionamiento (89,90,110,111,113,114,95,96,101–103,105,107,108) y dos ECA (87,88).

- Busse 2018
- Enthoven, 2016
- Gregori, 2018
- Huang, 2021
- Jassal, 2020
- Jung, 2018
- Kim, 2017
- Kroon, 2018
- McDonagh, 2020
- Migloniri, 2020
- Patel, 2017
- Puljak, 2017
- Smith, 2016
- Stewart, 2018
- Marengo, 2000
- Goregaonkar, 2009

Tratamiento de segunda línea: para el análisis de las tecnologías de la segunda línea, se encontraron nueve revisiones sistemáticas que aportaron evidencia de efectividad (89,90,110,111,114,95,100–103,105,107,108).

Efectividad del tratamiento para la segunda línea

El Colegio Americano de Médicos desarrolló una guía para brindar recomendaciones clínicas sobre el tratamiento no invasivo del dolor lumbar (40). Repasando la RSL que fundamenta las recomendaciones de la guía sólo fue incluido un estudio que cumplió los criterios de selección de este posicionamiento (40). Un estudio con 87 pacientes que comparó la codeína con la combinación de codeína más acetaminofén en un seguimiento de una semana encontró mayor efectividad en la reducción del dolor del medicamento sólo frente a la combinación, (40).

La RSL con metaanálisis de Busse y colaboradores tuvo como objetivo revisar los ensayos clínicos aleatorios (ECA) de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer (89). En la comparación de opioides frente a AINE, no hubo diferencias en el alivio del dolor y la función física (89). En la comparación de tramadol 50 mg cada 12 horas frente a Diclofenaco 75 mg cada día, en un seguimiento de 8 semanas, no hubo diferencias en el mejoramiento de la función física (DME 1,9 IC95% -4,59; 8,39) (89). Por el contrario, la comparación entre tramadol con acetaminofén y naproxeno en un seguimiento de 8 semanas en una escala visual análoga de 1 a 100, mostró mayor beneficio de la combinación frente al AINE (DME -7,21 IC95% -11,92; -2,51) (89). También, en la combinación del tramadol con acetaminofén comparado con el celecoxib, se mostró un pequeño beneficio en la reducción del dolor (DME: -0,90 IC95% (-1,54; -0,25) (89).

La RSL de Jassal y colaboradores buscó caracterizar la literatura que describe el uso terapéutico de opioides en los ancianos. Se incluyó un ECA de interés para este posicionamiento (110). Este ECA evaluó la combinación de codeína con acetaminofén frente al tramadol, ambos medicamentos a dosis altas, en un seguimiento promedio de 4 semanas (110). En la reducción del dolor, evaluado en una escala estandarizada de 0 a 16, la combinación de codeína y acetaminofén tuvo un discreto beneficio (110).

Las poblaciones reportadas en la evidencia para evaluar la efectividad fueron:

Osteoartritis: 11 revisiones sistemáticas y dos ECA incluyeron pacientes con esta condición patológica:

- **Osteoartrosis de rodilla:** cinco revisiones: Smith, 2016; Jung, 2018; Huang, 2021; Patel, 2017; Gregori, 2018; Goregaonkar, 2010 y Marengo, 2000 (87,88) (88, 94,95,101,104,115,117).
- **Osteoartrosis de rodilla y cadera:** un estudio; McDonagh, 2020 (108).
- **Osteoartrosis de mano:** Kroon, 2018 (111).
- **Osteoartrosis sin especificar sitio anatómico:** tres estudios; Puljak, 2017; Stewart, 2018 y Kim, 2017 (96,103,107).

Dolor lumbar sin radiculopatía: tres revisiones sistemáticas incluyeron pacientes con esta condición patológica: Busse, 2018, Migloniri, 2020 y Enthoven, 2016 (90,113,117).

Dolor crónico en general: Freynhagen, 2021 y Jassal, 2020 (106,110).

Síntesis narrativa de los estudios con pacientes con osteoartritis

La RSL y metaanálisis en red de Gregori y colaboradores (114), tuvo como objetivo analizar los ensayos clínicos aleatorizados de medicamentos para la osteoartritis de rodilla que tuvieron un seguimiento mayor de 12 meses, el resultado primario fue el cambio medio desde el inicio en el dolor de rodilla. Catorce estudios ECA incluyeron las tecnologías de interés para este posicionamiento (AINE), en su mayoría incluyeron comparaciones cabeza a cabeza o con placebo. En esta revisión, solo el celecoxib se asoció con una mejoría del dolor (114). No obstante, la diferencia de medias estandarizada fue pequeña (DME: -0,18 IC 95%: -0,35; -0,01) y la asociación no se observó después de que los ensayos con alto riesgo de sesgo fueron excluidos de los análisis (114). Asimismo, ninguno de los AINE estudiados tuvo asociación con una mejoría en la función física a largo plazo (92). No hubo diferencias de efectividad en la reducción del dolor entre ninguno de los AINE estudiados (celecoxib, Diclofenaco, naproxeno, etoricoxib, nimesulida e Indometacina) cuando se evaluaron con una diferencia de medias en una escala normalizada de 0 a 100, a excepción de la comparación del celecoxib con el Diclofenaco (114). El celecoxib mostró una muy pequeña mejoría del dolor a largo plazo comparado con Diclofenaco al incluirse todos los ECA en el metaanálisis en red (DME -0,17 IC 95%: -0,31; -0,04) o al incluir solamente los ECA con bajo riesgo de sesgo (DME -0,17 IC 95%: -0,35; -0,01) (114). Por lo demás, en las otras

comparaciones en red que son de interés para este posicionamiento, las diferencias de medias para reducción del dolor y mejoría de la función física son muy pequeñas y todos los intervalos de confianza pasan por el umbral de no diferencias, cuando solo se estudian los ECA de alta calidad. El metaanálisis en red parece sugerir que el uso de AINE a largo plazo (más de 12 semanas) no posee un beneficio de efectividad que supere el riesgo de eventos adversos (92).

El estudio que aborda tecnologías de primera línea para dolor crónico mecánico de los pacientes con osteoartritis es la RSL y metaanálisis en red de Young Jung y colaboradores (95) que tuvo como objetivo estudiar la eficacia de las intervenciones farmacológicas orales en el tratamiento de la artrosis de rodilla (95). Usaron diferencias de medias estandarizadas del cambio desde el inicio hasta la semana 6 en el dolor del índice de artritis de las universidades de Western Ontario y McMaster (WOMAC) (95). En los ensayos incluidos en el estudio de Young Jung y colaboradores, la edad media vario de 52,4 a 71,5 años, y las proporciones de mujeres tuvo una mediana de 67,4%. Dentro de las comparaciones en red de las tecnologías de interés, el celecoxib mostró superioridad frente al acetaminofén generando una mayor reducción del dolor a las seis semanas de seguimiento (estudios de Gebay Schnitzer) (DM: 4,37 IC95%: 1,65; 7,08) (95). El celecoxib también se comparó con otros AINE como el naproxeno, el aceclofenaco, el etoricoxib y el Diclofenaco sin evidenciar diferencias en la reducción del dolor, con DME pequeñas e intervalos de confianza que cruzan el umbral de no diferencia en estas comparaciones (95). Realizaron comparaciones en red del aceclofenaco con acetaminofén, etoricoxib, naproxeno, celecoxib y diclofenaco sin mostrar diferencias significativas para la reducción del dolor en todos los grupos clasificados según intensidad del dolor, con DME pequeñas e intervalos de confianza que cruzan el umbral de no diferencia (95). Del mismo modo, las comparaciones en red del naproxeno, el etoricoxib y el diclofenaco con otros AINE y el acetaminofén tampoco mostraron diferencias en la reducción del dolor a largo plazo (95). En cuanto a los desenlaces de mejoría de la función en un seguimiento de doce o más meses, ninguna de las comparaciones en red entre AINE y acetaminofén mostraron diferencias. Las diferencias significativas se observan en la comparación en red de las tecnologías con el placebo (95).

Otro estudio que evaluó las tecnologías de primera línea en pacientes con osteoartritis fue la RSL y metaanálisis de Huang y colaboradores. Esta RSL tuvo el propósito de comparar celecoxib y diclofenaco sódico en pacientes con osteoartritis de rodilla (105). La medida de resultado de nuestro interés en este estudio fue el efecto del tratamiento en el control del dolor, medido según la escala analógica visual. Se encontraron ocho estudios que evaluaron la comparación objetivo (105). Con una baja heterogeneidad ($I^2 = 17,3\%$), el efecto combinado (OR: 3,40 IC95%: 2,17; 5,32) fue a favor del celecoxib. Utilizando una escala visual análoga, con una puntuación de 1 a 10, como índice de evaluación se obtuvo un efecto a favor del celecoxib (DME: -1,44 IC95%: -2,27; -0,60) (105).

En 2018, Kroon y colaboradores realizaron una RSL para actualizar la evidencia sobre la eficacia y seguridad de las opciones de tratamiento para la osteoartritis de la mano. Se encontraron 30 ECA que evaluaban medicamentos, con un promedio

de seguimiento de 3 semanas (111). De estos 30 ECA, solo uno involucró una comparación de interés para este posicionamiento. Este estudio comparó el dexketoprofeno a una dosis de 50 mg cada día con el acetaminofén a una dosis de 1000 mg cada día en un lapso de 13 días (111). Se evaluó como desenlace la disminución del dolor según la escala WOMAC. Este estudio tuvo un alto riesgo de sesgo dada la ausencia de cegamiento de los participantes y los ejecutores y la falta de aleatorización (111). Se describe de forma narrativa que existe una diferencia significativa a favor del dexketoprofeno sin describir la estimación del efecto exacta de dicho resultado (111).

La RSL de Patel y colaboradores en 2017, buscó analizar los efectos sobre el dolor, la función y la seguridad del aceclofenaco en comparación con otros AINE o acetaminofén en pacientes con osteoartritis a través de una RSL y un metaanálisis (101). Se incluyeron nueve estudios que evaluaron la efectividad del aceclofenaco frente al diclofenaco, el piroxicam y el acetaminofén (101). De estos nueve ensayos, siete evaluaron la reducción del dolor en la articulación de la rodilla (101). El metaanálisis encontró que no hubo diferencias en la reducción del dolor entre el aceclofenaco y las intervenciones de control [DME: -0,30 IC95%: -0,62; 0,01] (101). En las comparaciones individuales, el aceclofenaco solo mostró un mayor beneficio cuando se compara con el acetaminofén, a través una pequeña reducción del dolor en la escala visual análoga (DME: -0,32 IC95% -0,63; -0,02) (101).

A su vez, ocho estudios evaluaron la eficacia del aceclofenaco en la mejoría de la función física de la rodilla (101). En el metaanálisis el aceclofenaco fue más eficaz que las intervenciones analgésicas de control para mejorar las funciones físicas de la rodilla específicamente (DME: -0,27 IC95% -0,50; -0,03) (101). En la valoración individual el aceclofenaco a dosis de 50 mg cada día solo fue más eficaz que el diclofenaco a dosis de 50 mg cada día para la mejoría de la función física (DME: -0,46 IC95% -0,89; -0,04)] (101). Frente al naproxeno, el piroxicam y el acetaminofén; no hubo diferencias para este desenlace (101).

La RSL en Puljak y colaboradores, en 2017, evaluó los beneficios clínicos (dolor, función, calidad de vida) y la seguridad de celecoxib en la osteoartritis (107). Evidencia de calidad moderada proporcionó resultados no concluyentes entre celecoxib y otros AINE (DME -4,52 IC95% -10,65; 1,61) (107). El análisis agrupado indicó una mejora absoluta del 5% y una mejora relativa del 11%. No hubo diferencias respecto al efecto sobre la reducción del dolor en reposo del celecoxib frente a otros AINE como el naproxeno y el diclofenaco a las 6, 12, 24 y 52 semanas de seguimiento (107). Los resultados de un estudio que comparó celecoxib 200 mg cada día con naproxeno 1000 mg cada día con un seguimiento de 12 semanas, indicaron que celecoxib fue superior con una mejoría absoluta del 6% y mejoría relativa del 16% (DME -6,00 IC95%: -11,40; -0,60) (107).

Stewart y colaboradores llevaron a cabo una RSL con metaanálisis en la que buscaban analizar la efectividad de los tratamientos farmacológicos comunes en la osteoartritis. Este estudio presenta las comparaciones aglomerando las tecnologías en grupos farmacológicos y sin discriminar por medicamento (103). No obstante, se rescataron ECA que cumplieron los criterios de selección de este posicionamiento

(103). Se presenta un estudio en esta RSL que demuestra que, en un seguimiento de 14 días, el celecoxib fue más efectivo que la Nimesulida para la reducción del dolor, (DME -4,6 IC95% -5,43; -3,70) (103). A su vez, esta RSL presenta un estudio que comparó el aceclofenaco con el acetaminofén en un seguimiento de seis semanas evaluando la reducción subjetiva del dolor (103). El aceclofenaco fue más efectivo que el acetaminofén en la reducción subjetiva del dolor, con un diferencia de 7,4 puntos en una escala análoga estandarizada de 0 a 100, (DME 7,64 IC95% 0,48; 14,79) (103).

El estudio primario de Marengo se realizó en pacientes con osteoartritis de rodilla comparando la eficacia y tolerabilidad del dexketoprofeno y el diclofenaco. El objetivo principal de este estudio fue comparar el efectos del dexketoprofeno 25 mg tres veces al día por vía oral versus diclofenaco 50 mg tres veces al día por vía oral sobre el dolor, medido con la escala visual análoga, y sobre la capacidad funcional, ellos encontraron que el dexketoprofeno en esa dosis es al menos tan eficaz como diclofenaco 50 mg tres veces al día para el tratamiento a corto plazo del dolor en pacientes con osteoartritis de rodilla sin encontrar diferencia estadísticamente significativa DM -5,9 CI95%(-14,2; 2,3) (87).

Goregaonkar de los 273 pacientes incluidos en el estudio, durante el período de 4 semanas, ambos fármacos lornoxicam y diclofenaco proporcionaron un alivio sostenido significativo ($P < 0,05$) de los síntomas de la osteoartrosis en comparación con el valor inicial, la puntuación media del dolor (WOMAC) disminuyó un 90,6% (13,88; 84,47) frente a 1,30 (1,49); $P < 0,05$) en el grupo de lornoxicam y un 88,9% (14,15 (4,56) frente a 1,57 (1,49); $P < 0,05$) en el grupo de diclofenaco después de 4 semanas de tratamiento. Después de 4 semanas de tratamiento, la puntuación de dolor de la escala visual análoga disminuyó con respecto al valor inicial 83,1% (8,04 (2,70) frente a 1,36 (1,43); $P < 0,05$) en el grupo de lornoxicam y 79,3% (7,98 (2,98) frente a 1,65 (1,47); $P < 0,05$) en el grupo del diclofenaco. En comparación con la línea de base, la mejora calificada a las 2 semanas no fue diferente entre los 2 grupos. Comparativamente para el dolor no mostró diferencia, en la función física el lornoxicam mostró superioridad con una DM -1,65(-2,41;-0,88) (88).

Tabla 26. Desenlace de efectividad de dolor en osteoartritis

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Diclofenaco versus celecoxib	DM 13,00 (3,11; 22,89)	Baja ¹ ⊕⊕○○	Puljak, 2017
Diclofenaco versus celecoxib	DM -12,2 (-2,2; -22,1)	Alta ⊕⊕⊕⊕	McDonagh, 2020
Aceclofenaco versus acetaminofén	DME -0,32 (-0,63; -0,02)	Muy baja ² ⊕○○○	Patel, 2017
Aceclofenaco versus diclofenaco	DME -0,53 (-1,05; 0,00)	Muy baja ³ ⊕○○○	Patel, 2017

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Aceclofenaco versus piroxicam	DME 0,12 (-0,16; 0,40)	Muy baja ⁴ ⊕○○○	Patel, 2017
Tramadol versus naproxeno	DM -7,21 (-11,90;-2,51)	Muy baja ⁵ ⊕○○○	Busse, 2018
Celecoxib versus diclofenaco	MD -2,0 (-5,32; 1,32)	Moderada ⁶ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017
Celecoxib versus diclofenaco	DM 1,90 (-3,68; 7,48)	Moderada ⁷ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017
Celecoxib versus diclofenaco	DME -1,44 (-2,27; -0,60)	Muy baja ⁸ ⊕⊕○○	Huang, 2020
Celecoxib versus diclofenaco	DM -2,00 (-2,99; -1,00)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Dahlberg, 2009
Celecoxib versus tramadol	DM 39,60 (37,84;37,84)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Smith, 2016
Celecoxib versus tramadol	DM 12,20(10,44;13,95)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Smith, 2016
Celecoxib versus naproxeno	DM - 0,97 (-2,69; 0,76)	Muy baja ⁹ ⊕○○○	Patel, 2017
Celecoxib versus Naproxeno	DM 0,55 (-3,97; 5,07)	Muy baja ¹⁰ ⊕○○○	Patel, 2017
Celecoxib versus diclofenaco	DM 1,90 (-3,68; 7,48)	Moderada ¹¹ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017
Celecoxib versus naproxeno	DME -0,04 (-0,14; 0,05)	Muy baja ¹² ⊕○○○	Patel, 2017
Celecoxib versus naproxeno	DM -0,70(-1,04; -0,35)	Alta ⊕⊕⊕⊕	McDonagh, 2020
Celecoxib versus naproxeno	DM -0,30 (-0,47; -0,12)	Alta ⊕⊕⊕⊕	McDonagh, 2020
Celecoxib versus Naproxeno	DM -3,7 (-4,32;-3,07)	Alta ⊕⊕⊕⊕	McDonagh, 2020
Etoricoxib versus diclofenaco	DM -0,24(-0,34;0,82)	Baja ¹³	Gregori, 2018
Celecoxib versus tramadol	DM 48,50 (46,75;50,24)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Smith, 2016

Fuente: elaboración propia.

1. Riesgo muy serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza y tamaño de la muestra
2. Riesgo serio de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo. Riesgo muy serio de inconsistencia por alta heterogeneidad.
3. Riesgo serio de sesgo por ocultamiento poco claro en 3 estudios. Riesgo muy serio de inconsistencia por muy alta heterogeneidad. Se sospecha fuertemente sesgo de publicación
4. Riesgo muy serio de sesgo por 2 ECA con alto riesgo de sesgo. Riesgo serio de inconsistencia por moderada heterogeneidad.
5. Serio riesgo de sesgo porque no hay claridad de la aleatorización. Muy serio riesgo de imprecisión por tamaño de la muestra e intervalo de confianza amplio
6. Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
7. Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
8. Riesgo serio de sesgo al incluir 5 estudios que poseen un riesgo poco claro de sesgo. Muy serio riesgo de inconsistencia por alta heterogeneidad: X^2 de 73,27 ($I^2 = 94,5\%$). Se sospecha sesgo de publicación.
9. Riesgo muy serio de sesgo por 2 ECA con alto riesgo de sesgo. Riesgo de sesgo de publicación.
10. Riesgo muy serio de sesgo por 3 ECA con alto riesgo de sesgo. Riesgo de sesgo de publicación. Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza.
11. Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
12. Riesgo muy serio de sesgo por 5 ECA con alto riesgo de sesgo. Riesgo de sesgo de publicación

13. *Riesgo poco claro de sesgo por falta de información en la asignación aleatoria, falta de información sobre el enmascaramiento de la asignación y el seguimiento, y pérdida desigual de participantes por falta de eficacia o eventos adversos. Serio riesgo de imprecisión por intervalo de confianza amplio*

En cuanto a la efectividad de las moléculas en el control o reducción del dolor se encuentra medidas a favor del celecoxib y diclofenaco el primero con una certeza baja y el segundo con alta certeza de la evidencia, el aceclofenaco en comparación con el acetaminofén con evidencia muy baja es superior, igual que el tramadol, con medidas estadísticamente significativas con alta certeza de la evidencia, el celecoxib versus tramadol muestra reducción del dolor como se describe en la Tabla 26.

Efectividad dolor lumbar crónico mecánico no radicular

Tres RSL evaluaron los medicamentos de primera línea en el manejo del dolor crónico lumbar mecánico no radicular. Enthoven y colaboradores en 2016 realizaron una RSL que buscaba establecer si los AINE son más eficaces para el dolor lumbar crónico inespecífico y, de ser así, qué tipo de AINE es más eficaz. Dos estudios compararon diferentes tipos de AINE no selectivos para la disminución de la intensidad del dolor: ibuprofeno versus diclofenaco y piroxicam versus indometacina (90). Los ensayos no encontraron diferencias entre estos tipos de AINE, pero ambos ensayos tenían tamaños de muestra pequeños (90). Un ensayo no informó diferencias en la intensidad del dolor entre los grupos de tratamiento que utilizaron AINE selectivos o no selectivos (90). Este ensayo comparó el celecoxib y el diclofenaco para la reducción de la intensidad del dolor según la escala visual análoga en un seguimiento de 4 semanas, no encontrando diferencias (DEM: 2,51 IC95%:-1,50; 6,51) (90).

Miglionari y colaboradores en 2020 publicaron una RSL que buscó investigar la eficacia de varios compuestos farmacológicos para lograr el alivio del dolor y mejorar la discapacidad en pacientes con dolor lumbar crónico (109) . Se incluyó un estudio que comparó al acetaminofén a dosis de 1000 mg cada día con el celecoxib para la reducción del 50% del dolor en un seguimiento de 4 semanas, utilizando la escala de dolor del Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire (ODI) (109) . Con un RR 0,13 (IC95%: 0,02; 0,96) se evidenció que el celecoxib tiene mayor probabilidad de disminuir un 50% el dolor (109) . Asimismo, este estudio también comparó estos dos fármacos para evaluar la eficacia en el mejoramiento de la función física y de la calidad de vida en pacientes con dolor lumbar (109). No se encontraron diferencias en estos dos desenlaces (109). Este estudio tuvo un alto riesgo de sesgo y un tamaño muestral muy pequeño (109) . Se evaluaron AINE selectivos con no selectivos a través de un estudio que comparó la efectividad en la reducción del dolor del etoricoxib frente al Diclofenaco en un seguimiento de 4 semanas y utilizando la escala Low Back Pain Bothersomeness (109). El estudio no mostró diferencias en la comparación de efectividad (109).

Tabla 27. Desenlace de efectividad de dolor crónico mecánico lumbar

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Celecoxib versus Tramadol	RR 1,27 (1,12; 1,43)	Alta	Enthoven,2016

		⊕⊕⊕⊕	
Celecoxib versus Tramadol	RR 1,17 (1,04; 1,31)	Alta	Enthoven,2016
		⊕⊕⊕⊕	
Etoricoxib versus diclofenaco	DM -0,02 (-0,17;0,13)	Moderado ¹	Migliorini, 2020
		⊕⊕⊕○	
Etoricoxib versus diclofenaco	DM 2,51(-1,50; 6,51)	Moderado ²	Migliorini, 2020
		⊕⊕⊕○	

Fuente: elaboración propia.

1. Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio
2. Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio

Para el dolor lumbar se encuentran dos medidas a favor del celecoxib con alta certeza de la evidencia como se puede ver en la Tabla 27.

Efectividad para dolor osteomuscular mecánico general

McDonagh y colaboradores llevaron a cabo en 2020 una RSL con metaanálisis para evaluar los beneficios de los fármacos no opioides en ensayos controlados aleatorios de pacientes con tipos específicos de dolor crónico, entre ellos el dolor mecánico, considerando los efectos sobre el dolor, la función, la calidad de vida y los eventos adversos (108). Entre las comparaciones de interés para el posicionamiento en esta RSL, se incluyeron 7 ECA, con comparaciones cabeza a cabeza en pacientes con osteoartritis en rodilla y cadera que evaluaron la reducción del dolor en un seguimiento de 12 a 52 semanas (108). El acetaminofén no mejoró significativamente el dolor o la función a corto o mediano plazo, en todas las dosis (108). A corto plazo, el diclofenaco produjo una mejoría moderada sobre el celecoxib (DME: -12,2; IC95%: -22,10; -2,20) y una pequeña mejoría sobre el meloxicam a dosis de 3,75 mg al día, pero ningún efecto sobre el meloxicam a dosis de 7 mg o 15 mg al día (108). En el plazo intermedio, dos estudios encontraron que la mejoría en el dolor y la respuesta al tratamiento no fue diferente entre celecoxib y naproxeno o entre meloxicam y diclofenaco (108). Para el manejo del dolor a largo plazo, el celecoxib fue más efectivo que el naproxeno (DME: -0,30 IC95%: -0,47; -0,12) y que el diclofenaco (DME -2,00 IC95%: -2,99; -1,01) con un efecto superior muy pequeño medido en la escala análoga visual estandarizada de 0 a 100 (108). Finalmente, un único ECA encontró que el diclofenaco tuvo una mejoría moderada en la función sobre celecoxib cuando la escala WOMAC se categorizó (RR 2,06; IC95%: 1,37; 3,08) (108).

Tabla 28. Desenlace de efectividad de dolor osteomuscular mecánico general

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Tramadol versus Celecoxib	DM-0,90 (-1,54;-0,25)	Moderada ¹	Busse, 2018
		⊕⊕⊕○	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Codeína/Acetaminofén versus Tramadol	DM -0,7 (-0,88; -0,51)	Muy baja ² ⊕○○○	Jassal, 2020
--------------------------------------	------------------------	-------------------------------	--------------

Fuente: elaboración propia.

1. El riesgo de sesgo es serio por datos de resultado incompletos en 77% de los estudios
2. No hay claridad acerca de la generación de la secuencia de asignación. Así mismo, no se describe el método de ocultamiento de la asignación ni del cegamiento de los evaluadores. Serio riesgo en la evidencia indirecta dado que la dosificación no es extrapolable a las poblaciones. Serio riesgo de imprecisión por tamaño del efecto

Para el dolor osteomuscular general, donde los estudios no especifican poblaciones de enfermedades osteomusculares en particular si no que incluyen osteoartritis, lumbalgia, entre otros dolores de diferentes partes anatómicas, se encuentra que, a favor del diclofenaco se encuentra una medida con alta certeza en comparación con el celecoxib, a favor del celecoxib con alta certeza y con medidas significativas se encuentra cinco medidas comparando con diclofenaco naproxeno y tramadol como se describe en la Tabla 28.

Función física

Tabla 29. Desenlace función física

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Tramadol versus acetaminofén	DME: 0,73; IC 95% (-2,66; 4,12)	Baja ¹ ⊕⊕○○	Jung, 2018(95)
Tramadol versus aceclofenaco	DME: -0,76; IC 95% (-5,07;3,57)	Baja ² ⊕⊕○○	Jung, 2018(95)
Celecoxib versus tramadol	DM: 158 (152,4; 163,9)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Smith, 2016 (102)
Tramadol versus Diclofenaco	DM: 1,9 IC 95% (-4,59; 8,39)	Muy baja ³ ⊕○○○	Busse, 2018(89)
Tramadol versus Diclofenaco	DM 26,8; IC 95% (-144,93; 198,53)	Baja ⁴ ⊕○○○	Busse, 2018(89)
Tramadol versus Diclofenaco	DME: 0,25; IC 95% (-3,41; 3,91)	Muy baja ⁵ ⊕○○○	
Tramadol versus naproxeno	DME: -0,23 IC 95% (-3,29; 2,84)	Baja ⁷ ⊕⊕○○	Busse, 2018(89)
Aceclofenaco versus Acetaminofén	DM: -0,45 IC 95% (-0,75; -0,14)	Muy baja ⁸ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Acetaminofén versus celecoxib	DM -0,2 IC 95%: (-19,4; 3,5)	Muy baja ⁹ ⊕○○○	Migliorini, 2020(100)
Aceclofenaco versus Diclofenaco	DM: -0,46 IC 95% (-0,89; -0,04)	Muy baja ¹⁰ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)

Piroxicam versus aceclofenaco	DM: 0,07 IC 95% (-0,14; 0,27)	Baja ¹¹ ⊕⊕○○	Patel, 2017 (101)
Celecoxib versus tramadol	DM: 156 (151,2; 162,5)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Smith, 2016 (102)
Celecoxib versus naproxeno	DM: -0,4; IC 95% (-5,5; 4,7)	Moderada ¹² ⊕⊕⊕○	McDonagh, 2020(108)
Celecoxib versus naproxeno	DM: - 6,00 IC 95% (- 11,40; 0,60)	Moderada ¹³ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017 (107)
Etoricoxib versus celecoxib	DM: -1,32 IC 95% (-4,88; 2,23)	Moderada ¹⁴ ⊕⊕⊕○	Kim, 2017
Tramadol/acetaminofén versus celecoxib	DM: -7.5; IC 95% (-16,1; 1,1)	Muy baja ¹⁵ ⊕○○○	Busse, 2018(89)

- Riesgo poco claro de sesgo por reporte selectivo de desenlaces, sesgo de detección, y falta de enmascaramiento de la asignación (sesgo de desempeño). Además, riesgo alto de sesgo por relación con industria farmacéutica. Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio
- Riesgo poco claro de sesgo por reporte selectivo de desenlaces, sesgo de detección, y falta de enmascaramiento de la asignación (sesgo de desempeño). Además, riesgo alto de sesgo por relación con industria farmacéutica. Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio
- En todos los ítems evaluados tuvieron alto riesgo de sesgo (Aleatorización, ocultación, cegamientos con un 10% de pérdida de seguimiento). Serio riesgo de imprecisión por pequeño tamaño de muestra
- Muy serio riesgo de imprecisión por tamaño de la muestra y por no reportar medida del efecto
- El riesgo de sesgo fue bajo en el cegamiento de las evaluaciones de resultado (65,9%) y los datos de resultado incompletos (77,3%). No reportan heterogeneidad y no se puede acceder a diagramas. Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
- Riesgo poco claro de sesgo por reporte selectivo de desenlaces, sesgo de detección, y falta de enmascaramiento de la asignación (sesgo de desempeño). Además, riesgo alto de sesgo por relación con industria farmacéutica. Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio
- El riesgo de sesgo fue bajo en el cegamiento de las evaluaciones de resultado (65,9%) y los datos de resultado incompletos (77,3%)- Riesgo serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio
- 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Riesgo muy serio de inconsistencia por I²: 92. Riesgo de imprecisión por tamaño de la muestra
- No hay claridad o una explicación detallada del cegamiento del proceso ni de la generación de la secuencia. Riesgo de imprecisión por tamaño muy pequeño de la muestra.
- 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Riesgo muy serio de inconsistencia por una alta heterogeneidad: I² = 81%
- 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Riesgo serio de inconsistencia por una moderada heterogeneidad:
- Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
- Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
- Riesgo serio de imprecisión por tamaño del intervalo de confianza
- Alto riesgo de sesgo en los dominios: ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes y del personal, cegamiento de los evaluadores del resultado. Pequeño tamaño de la muestra

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia muy baja y baja, se evidencia que no hay diferencias en el mejoramiento de la función física en la comparación tramadol versus diclofenaco. Con una certeza de la evidencia baja, no se evidencian diferencias significativas en este mismo desenlace en la comparación tramadol versus naproxeno. Con una evidencia muy baja, no hay diferencias significativas en el mejoramiento de la función física entre el aceclofenaco y las demás comparaciones. Con certeza de la evidencia alta se encuentran dos medidas a favor del celecoxib comparativamente con el tramadol Tabla 29.

4.2.3.2 Resultados de Seguridad

En la Tabla 30 se presentan los 17 estudios que aportaron datos, 10 midieron desenlaces de seguridad de los tratamientos.

Tabla 30. Estudios incluidos en la evaluación de seguridad

Estudio	Seguridad	Efectividad
Busse 2018	●	●
Enthoven, 2016	●	●
Gregori, 2018	●	●
Huang, 2021		●
Jassal, 2020	●	●
Jung, 2018		●
Kim, 2017	●	●
Kroon, 2018	●	
McDonagh, 2020		●
Migloniri, 2020	●	●
Patel, 2017	●	●
Puljak, 2017	●	●
Smith, 2016		●
Stewart, 2018		●
Freyenhagen, 2021 (2da Línea)	●	
Marenco, 2000		●
Goregaonkar, 2010		●

Fuente: elaboración propia.

Medidas del efecto en desenlaces de seguridad

A continuación, se presenta las medidas del efecto reportadas por lo estudios incluidos, cuando la medida de efecto es estadísticamente significativa se pone en **negrita** y en *cursiva* si tiene alta certeza de la evidencia; las medidas de color **rojo** corresponden a medidas obtenidas del metaanálisis en red.

Se reporta la certeza de la medida de la siguiente manera:

Alta	Moderada	Baja	Muy Baja
⊕⊕⊕⊕	⊕⊕⊕○	⊕⊕○○	⊕○○○

Eventos adversos serios

Tabla 31. Eventos adversos serios del etoricoxib

Eventos Adversos (EA)	Etoricoxib												
	RR 1,09 (0,7;1,6) ⊕⊕○○8	RR 0,98 (0,37; 2,61) ⊕⊕○○9	1,96 (0,28; 21,59) ⊕⊕○○8	1,05(0,51; 2,17) ⊕⊕○○9	DR 1 (-1,7; 1,7) ⊕⊕○○15	RR 0,9 (-0,9;3,2) ⊕⊕○○7	RR 0,78 (0,21;2,92) ⊕⊕○○9	RR 1,55 (0,06;37,7) ⊕⊕○○10	RR 1,31 (0,64;2,69) ⊕⊕○○8	RR 0,33 (0,03;3,12) ⊕⊕○○9	RR 1,96 (0,28;21,59) ⊕⊕○○9	RR 0,52 (0,11;2,51) ⊕⊕○○9	RR 0,6 (0,14;3,35) ⊕⊕○○9
Diclofenaco													
Naproxeno	RR 0,14 (0,03;0,59) ⊕⊕○○11	RR 5,66 (0,27;117,35) ⊕⊕○○11	RR 1,07 (0,98;1,05) ⊕⊕○○6										
Celecoxib	RR 3 (0,12;72,90) ⊕⊕○○5	RR1,03(0,06;16,38) ⊕⊕○○4											
Eventos Adversos (EA):	Hemorragia de vías digestivas		EA cardiovasculares (Stroke, IAM, ICC)			Trombosis venosa		Eventos adversos	Elevación enzimas hepáticas		Disfunción Renal		

1. Pareek, 2013
2. Beaulieu 2008
3. Kjaersgaard, 1990
4. Bingham 2007
5. Yoo, 2014
6. Gottesdiener, 2020
7. Zerbini, 2005
8. Baraf, 2008
9. Kim, 2017
10. Curtis, 2005
11. Reginster, 2007
12. Dahlberg, 2009
13. Puljak, 2018
14. Bingham, 2007
15. Migliorini, 2020
16. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias, OR: Odds Ratio, DR: Diferencia de riesgos

Fuente: elaboración propia.

Para los eventos adversos serios se evidencia una medida a favor del etoricoxib comparado con el naproxeno para la hemorragia de vías digestivas con moderada certeza de la evidencia (Tabla 31).

Tabla 32. Eventos adversos serios del celecoxib, diclofenaco, tramadol, aceclofenaco y naproxeno

Eventos Adversos (EA)	Diclofenaco	Celecoxib				Tramadol	Aceclofenaco		Naproxeno		
Diclofenaco		RR 0,2 (0,0;4,15) ⊕⊕⊕⊕12	OR 0,47 (0,17;1,25) ⊕⊕⊕⊕13	OR 0,14 (0,01;2,16) ⊕⊕⊕⊕12	RR: 0,2 (0,02;1,70) ⊕⊕○○13	RR 1,06 (0,48;2,38) ⊕⊕○○2	RR 0,71 (0,38;1,30) ⊕⊕⊕⊕1	RR 1,00 (0,14;7,08) ⊕⊕⊕⊕1			
Naproxeno		OR 0,37 (0,05;2,62) ⊕⊕⊕⊕9									
Etoricoxib	RR: 1,31 (0,64; 2,69) ⊕⊕⊕⊕8	RR: 1,03 (0,06; 16,38) ⊕⊕○○4	RR 7,00 (0,36;134,05) ⊕⊕⊕⊕1	RR 3,00 (0,12;72,90) ⊕⊕⊕⊕5					RR 1,07 (0,98;1,05) ⊕⊕○○6	RR 0,42 (0,15;1,21) ⊕⊕⊕⊕11	RR 5,66 (0,27; 117,35) ⊕⊕⊕⊕11

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Piroxicam							RR 0,56 (0,17;1,89) ⊕⊕○○16	RR 0,29 (0,08;1,03) ⊕⊕○○16			
Eventos Adversos (EA):	Hemorragia de vías digestivas	EA cardiovasculares (Stroke, IAM, ICC)			Trombosis venosa	Eventos adversos	Elevación enzimas hepáticas				

1. Pareek, 2013
2. Beaulieu 2008
3. Kjaersgaard, 1990
4. Bingham 2007
5. Yoo, 2014
6. Gottesdiener, 2020
7. Zerbini, 2005
8. Baraf, 2008
9. Kim, 2017
10. Curtis, 2005
11. Reginster, 2007
12. Dahlberg, 2009
13. Puljak, 2018
14. Bingham, 2007
15. Migliorini, 2020
16. Patel, 2017

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias, OR: Odds Ratio, DR: Diferencia de riesgos

Fuente: elaboración propia.

Para los eventos adversos serios no se evidencia diferencias entre los medicamentos comparados (Tabla 32).

Suspensión del tratamiento por eventos adversos

Tabla 33. Suspensión del tratamiento por eventos adversos del etoricoxib, tramadol, tapentadol, naproxeno y acetaminofén

Suspensión del tratamiento	Etoricoxib				Tramadol	Tapentadol	Naproxeno	Acetaminofén
Diclofenaco	RR 0,6 (0,14;3,35) ⊕○○○07	RR: 0,5 (0,43; 0,58) ⊕⊕⊕○02	DR 1,3 (-3,3; 5,9) ⊕⊕○○03	RR 0,33 (0,03; 3,12) ⊕○○○07	RR 1,06 (0,48; 2,38) ⊕○○○12			
Tramadol						OR: 0,31 (0,1; 0,9) ⊕○○○06		
Acetaminofén							RR: 1,3 (0,9; 1,4) ⊕○○○05	
Naproxeno								RR 1,3 (0,9; 1,4) ⊕⊕○○05

1. Yoo, 2014
2. Baraf, 2008
3. Zerbini, 2005
4. Enthoven, 2016
5. Williams, 1993
6. Freynhagen, 2021
7. Kim, 2017
8. Patel, 2017
9. Jung, 2018
10. Puljak
11. Busse, 2018
12. Beaulieu, 2008

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias, OR: Odds Ratio, DR: Diferencia de riesgos

1.

Fuente: elaboración propia.

Para la suspensión de tratamiento por los eventos adversos serios, se encontraron cuatro medidas, una a favor del etoricoxib con una moderada certeza de la evidencia comparado con el diclofenaco y para el tapentadol comparado con el tramadol,

como se observa en la Tabla 32; el celecoxib muestra superioridad comparado con el tramadol en este desenlace con alta certeza de la evidencia y la codeína más acetaminofén aumenta el riesgo de suspensión comparado con el acetaminofén (Tabla 33).

Tabla 34. Suspensión del tratamiento por eventos adversos del etoricoxib, tramadol, tapentadol, naproxeno y acetaminofén

Suspensión del tratamiento	Aceclofenaco			Celecoxib		Diclofenaco	Codeína/Acetaminofén
	Diclofenaco	RR 0,20 (0,01;4,03) ⊕○○○8	RR 1,00 (0,14;7,08) ⊕⊕⊕○8	RR 0,71 (0,38;1,30) ⊕⊕⊕○8	OR 1,44 (0,80; 2,61) ⊕⊕⊕○10		
Tramadol				(RR 0,83 (0,75; 0,91) ⊕⊕⊕⊕4			
Acetaminofén	RR: 1,05 (0,27;4,06) ⊕⊕⊕○						RR 2,87 (1,25; 6,56) ⊕○○○13
Naproxeno	RR 0,48 (0,17;1,39) ⊕⊕○●8			RR 0,81 (0,54; 1,23) ⊕○○○1			
Piroxicam	RR 0,95 (0,34;2,36) ⊕○○○8	OR 0,95 (0,32; 2,79) ⊕⊕○○8					
Etoricoxib				RR 7,00 (0,36; 134,05) ⊕⊕⊕○1	RR: 0,98 (0,95; 1) ⊕⊕⊕○10	DR 1,3 (-3,3; 5,9) ⊕⊕○○3	

1. Yoo ,2014
2. Baraf, 2008
- 3.Zerbini, 2005
- 4.Enthoven, 2016
- 5.Williams, 1993
6. Freynhagen, 2021
7. Kim, 2017
8. Patel, 2017
9. Jung, 2018
10. Puljak
11. Busse, 2018
12. Beaulie, 2008
13. Kjaersgaard, 1990

Abreviaturas: RR: riesgo relativo, DME: diferencia de medias estandarizada, DM: diferencia de medias, OR: Odds Ratio, DR: Diferencia de riesgos

Fuente: elaboración propia.

Seguridad para la primera línea de tratamiento

En cuanto a los efectos cardiovasculares y gastrointestinales, Dam Kim y colaboradores publicaron una RSL y metaanálisis en el año 2017 con el objetivo de estimar los riesgos cardiovasculares y gastrointestinales de etoricoxib en el tratamiento de la osteoartritis en comparación con otros fármacos AINE (104). Se incluyeron 5 ECA, a las 12 semanas mostraron que con el etoricoxib no hubo aumento de los eventos cardiovasculares en comparación con el diclofenaco (RR 1,09 IC 95% 0,70; 1,60) (104). Otra RSL que analizó los efectos gastrointestinales

fue la de Patel y colaboradores, encontraron menos eventos adversos gastrointestinales para el aceclofenaco que en las intervenciones de comparación como acetaminofén, naproxeno, diclofenaco y piroxicam (RR 0.69, IC95% 0.57, 0.83) (101).

En la RSL de Gregori, se incluyeron dos estudios que compararon los efectos cardiovasculares y gastrointestinales entre AINE (92). En el estudio de Reginster (118), que evaluó la incidencia de eventos gastrointestinales graves como hemorragia de vías digestivas durante un seguimiento de 82 semanas, no se encontraron diferencias en el riesgo al comparar etoricoxib con naproxeno (RR 0,42 IC95% 0,15; 1,21) (92). En el estudio de Dalhber (114), que comparó celecoxib con diclofenaco en un seguimiento de 52 semanas, no se encontraron diferencias en el riesgo de eventos cardiovasculares y gastrointestinales graves (92). El estudio de Migloniri no encontró diferencias en la incidencia de eventos adversos gastrointestinales severos, insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión arterial de Novo en la comparación del etoricoxib con el diclofenaco en un seguimiento de 4 semanas (109).

En cuanto a la asociación de falla renal con el consumo de AINE, solo un estudio incluido en la RSL de Kim incluyó este desenlace (96). El estudio de Baraf que comparó el celecoxib con el diclofenaco no encontró diferencias en la incidencia de cualquier grado de falla renal en un seguimiento de cuatro semanas (96).

Referente a la suspensión de la terapia, en la RSL de Puljak y colaboradores, la evidencia se consideró de baja calidad para los desenlaces de seguridad y proporcionó resultados no concluyentes para el número de participantes que se retiraron debido a eventos adversos (OR de Peto 0,97 IC95% 0,74; 1,27) (107). En el estudio de Patel, la incidencia de suspensión del aceclofenaco con las comparaciones no mostró diferencias (101).

Seguridad para segunda línea de tratamiento

Solo tres de las RSL incluidas incluyen evaluaciones de seguridad de los medicamentos de segunda línea. La RSL con metaanálisis en red de Freynhagen busco evaluar la seguridad relativa del tapentadol oral frente a otros analgésicos opioides para el dolor crónico moderado o severo en adultos (106). Dentro de las comparaciones y desenlaces de interés encontramos que existe una menor oportunidad de suspensión de la terapia por eventos adversos con el tapentadol oral al compararse con el tramadol oral (OR 0,30 IC95% 0,12; 0,95) (106). Por su parte, la RSL de Jassal y colaboradores incluyó un ECA que comparó la codeína en combinación con acetaminofén con el acetaminofén a altas dosis, encontrando que el riesgo de suspensión no fue diferente entre ambas terapias (RR 1,00 IC95% 0,70; 1,42) (110). La RSL de Enthoven y colaboradores evidencia que, en un seguimiento de seis semanas, el celecoxib a dosis de 400 mg cada día tiene menos riesgo de suspensión que el tramadol a dosis de 200 mg cada día (RR 0,83 IC95% 0,75, 0,91) (90).

Para las tecnologías incluidas en la primera línea de este posicionamiento, se incluyeron los resultados descritos por siete RSL. Asimismo, se incluyeron ECA que hicieran parte de las RSL, los metaanálisis y sus resultados. Para facilitar la

descripción, se presentan los resultados según los eventos adversos severos hallados en la búsqueda de la evidencia. Casi la totalidad de comparaciones de seguridad que se han evaluado son entre los inhibidores de la COX-2 y los AINE clásicos.

Descripción de los eventos adversos serios (sin discriminar)

A continuación, se describe la evidencia que da cuenta de los eventos adversos serios de las comparaciones de los medicamentos de primera línea. Estos eventos adversos no se discriminan según el tipo de condición y se presentan agrupados. Para la primera línea, se documentan dos RSL que estudian este desenlace (Tabla 35).

Tabla 35. Eventos adversos serios en tratamientos de primera línea

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus celecoxib	RR: 3,0 IC 95% (0,12; 72,90)	Muy baja ¹ ⊕○○○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib versus Diclofenaco	RR 0,90 IC 95% (-0,9; a 3,2)	Moderado ² ⊕⊕⊕○	Migloniri, 2020(100)

- ^{1.} Por riesgo de sesgo serio debido a fallas en el ocultamiento de la intervención en los ECA incluidos. Hay un muy serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño y el intervalo de confianza muy amplio
- ^{2.} Riesgo serio de imprecisión por el número de eventos

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia muy baja, no existen diferencias en el riesgo de eventos adversos serios en la comparación de etoricoxib y celecoxib. Con una certeza de la evidencia moderada, tampoco hay diferencias en el riesgo de eventos adversos serios en la comparación etoricoxib y diclofenaco.

Efectos adversos cardiovasculares serios

Dos de los estudios incluidos evalúan los efectos cardiovasculares severos sin discriminar el tipo de condición (Tabla 36):

Tabla 36. Eventos adversos cardiovasculares

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus Diclofenaco	RR: 1,09 IC 95% (0,70; 1,60)	Baja ¹ ⊕⊕○○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib (30 mg cada día) versus Diclofenaco	RR: 0,52 IC 95% (0,11; 2,51)	Muy baja ² ⊕○○○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib (60 mg cada día) versus Diclofenaco	RR: 0,33 IC 95% (0,03; 3,12)	Muy baja ² ⊕○○○	Kim, 2017 (104)

Etoricoxib (90 mg cada día) versus Diclofenaco	RR: 0,60 IC 95% (0,14; 3,35)	Muy baja ² ⊕○○○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib versus celecoxib	RR: 1,03 IC 95%: (0,06; 16,38)	Baja ³ ⊕⊕○○	Kim, 2017 (104)
Celecoxib versus Diclofenaco	Peto OR: 0,47 IC 95% (0,17; 1,25)	Moderado ⁴ ⊕⊕⊕○	Gregori, 2018 (104)

1. Por riesgo de sesgo serio debido a fallas en el ocultamiento de la intervención en los ECA incluidos. Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño
2. Por riesgo de sesgo muy serio debido falta de detalle de la secuenciación y aleatorización de las intervenciones en los ECA incluidos. Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño
3. Riesgo de sesgo poco claro, Riesgo serio de imprecisión por número de eventos
4. Riesgo serio de imprecisión por número de eventos

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia baja, el etoricoxib no tiene mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con el diclofenaco en un seguimiento de 12 semanas. Con una certeza de la evidencia muy baja, cuando se discrimina la dosis diaria del etoricoxib en 3 categorías (30, 60 y 90 mg) no existe mayor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con el diclofenaco en un seguimiento de 8 semanas.

Con una certeza baja de la evidencia, la comparación de etoricoxib y celecoxib no mostró diferencias en eventos adversos cardiovasculares. En la evidencia presentada por la RSL de Gregori, con una certeza moderada, el celecoxib en comparación con el diclofenaco no tuvieron un riesgo diferente de generar eventos adversos de origen cardiovasculares un seguimiento de 12 semanas.

Todas las comparaciones presentadas, para este desenlace, presentan medidas del efecto con intervalos de confianza que cruzan el valor nulo lo que demuestra la ausencia de diferencias entre comparaciones

Existen evaluaciones de desenlaces cardiovasculares serios de forma discriminada. Se han hallado evaluaciones del riesgo de insuficiencia cardíaca congestivas (Tabla 37):

Tabla 37. Desenlace Insuficiencia cardíaca congestiva

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus naproxeno	RR: 0,96 IC 95%: (-0,34 1,56)	Muy baja ² ⊕○○○	Gregori, 2018 (104)

1. Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño
2. Riesgo muy serio de sesgo por poca claridad en el cegamiento, en el ocultamiento y en la secuenciación en algunos períodos del ECA. Riesgo serio de imprecisión por pocos eventos.

Fuente: elaboración propia.

Las comparaciones de etoricoxib con AINE clásicos como diclofenaco (certeza de la evidencia moderada) y naproxeno (certeza de la evidencia muy baja) no

mostraron diferencias en el riesgo de desarrollar ICC como evento adverso de la intervención.

A continuación, se evalúa el riesgo de infarto agudo de miocardio (Tabla 38):

Tabla 38. Desenlace Infarto Agudo de Miocardio

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Celecoxib versus Diclofenaco	RR: 0,4 IC 95%: (0,17; 1,20)	Moderada ¹ ⊕⊕⊕○	Gregori, 2018 (104)

¹. Riesgo serio de imprecisión por número de eventos

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia moderada, no se evidencia un riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca congestiva con la comparación de celecoxib versus diclofenaco en seguimientos de hasta 52 semanas.

Accidente cerebrovascular

Solo una RSL incluyó un ECA que evaluó el accidente cerebrovascular entre las comparaciones de interés (Tabla 39).

Tabla 39. Desenlace accidente cerebrovascular

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus Diclofenaco	OR: 0,98 IC 95: (0,37; 2,61)	Moderada ¹ ⊕⊕⊕○	Gregori, 2018 (104)

¹. Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia moderada, no existen diferencias en el riesgo de desarrollar accidente cerebrovascular como evento adverso de la comparación etoricoxib versus diclofenaco.

Efectos adversos gastrointestinales serios

Dos RSL incluyeron ECA que evalúan el riesgo de efectos adversos gastrointestinales serios. A continuación, se describen las mediciones dicotómicas de los estudios incluidos en la evaluación de hemorragia gastrointestinal grave como evento adverso de las comparaciones (Tabla 40):

Tabla 40. Desenlaces gastrointestinales serios

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Celecoxib versus Diclofenaco	OR: 0,14 IC 95: (0,01; 2,16)	Moderada ¹	Gregori, 2018 (104)

		⊕⊕⊕○	
Celecoxib versus naproxeno	OR: 0,37 IC 95% (0,05; 2,62)	Moderada ¹ ⊕⊕⊕○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib versus Diclofenaco	RR: 1,31 IC 95%: (0,64; 2,69)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Gregori, 2018 (104)
Etoricoxib versus naproxeno	RR: 0,14 IC 95%: (0,03; 0,59)	Muy baja ² ⊕○○○	Gregori, 2018 (104)

^{1.} Por riesgo serio de imprecisión por el número de eventos

^{2.} Riesgo muy serio de sesgo por poca claridad en el cegamiento, en el ocultamiento y en la secuenciación en algunos períodos del ECA. Riesgo serio de imprecisión por pocos eventos.

Fuente: elaboración propia.

Todas las comparaciones presentadas, para este desenlace, presentan medidas del efecto con intervalos de confianza que cruzan el valor nulo lo que demuestra la ausencia de diferencias entre comparaciones.

Disfunción renal

Solo una RSL incluyó un ECA que evaluó disfunción renal entre las comparaciones de interés. La definición de falla renal no es proporcionada por el estudio y se desconocen los criterios clínicos y paraclínicos del diagnóstico de esta, así como el estadio (Tabla 41).

Tabla 41. Desenlace disfunción renal

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus Diclofenaco	OR: 1,05 IC 95%: (0,51; 2,17)	Moderada ¹ ⊕⊕⊕○	Gregori, 2018 (104)

^{1.} Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia moderada, no existen diferencias en el riesgo de desarrollar falla renal aguda como evento adverso de la comparación etoricoxib versus diclofenaco.

Falla hepática

Las RSL incluyeron 2 ECA que evaluaron el desarrollo de falla hepática entre las comparaciones de interés. La definición de falla hepática no es proporcionada por los estudios y se desconocen los criterios clínicos y paraclínicos del diagnóstico de esta (Tabla 42).

Tabla 42. Desenlace falla hepática

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
-------------	------------------	-------------------------	---------

Etoricoxib versus celecoxib	OR: 1,04 IC 95%: (0,07; 16,58)	Baja ¹ ⊕⊕○○	Kim, 2017 (104)
Etoricoxib versus celecoxib	OR: 3,93 IC 95%: (0,04; 34,66)	Muy baja ² ⊕○○○	Kim, 2017 (104)

1. Hay un muy serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño y el intervalo de confianza muy amplio
2. Hay un serio riesgo de sesgo. Hay un muy serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño y el intervalo de confianza muy amplio

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia baja y muy baja, no se encontraron diferencias en el riesgo de desarrollar falla hepática cuando se usa etoricoxib versus celecoxib.

Suspensión del tratamiento

Tabla 43. Desenlace suspensión del tratamiento por eventos adversos

Comparación	Medida de efecto	Certeza en la evidencia	Estudio
Etoricoxib versus diclofenaco	OR: 0,5 IC 95%: (0,43; 0,51)	Moderada ¹ ⊕⊕⊕○	Gregori, 2018 (104)
Aceclofenaco versus acetaminofén	RR: 1,05 IC 95%: (0,27; 4,06)	Muy baja ² ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Aceclofenaco versus naproxeno	RR: 0,48 IC 95%: (0,17; 1,39)	Muy baja ³ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Aceclofenaco versus diclofenaco	RR: 1,00 IC 95%: (0,14; 7,08)	Muy baja ⁴ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Aceclofenaco versus piroxicam	RR: 0,95 IC 95%: (0,34; 2,36)	Muy baja ⁵ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Celecoxib versus naproxeno	OR: 1,4 IC 95%: (0,82; 2,60)	Moderado ⁶ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017(107)
Celecoxib versus diclofenaco	OR: 0,97; IC 95%: (0,74 a 1,27)	Moderado ⁶ ⊕⊕⊕○	Puljak, 2017 (107)
Diclofenaco versus Etoricoxib	RR: 1,3; IC 95%: (- 3,30 a 5,90)	Baja ⁷ ⊕⊕○○	Migloniri, 2020 (100)
Aceclofenaco versus Diclofenaco	RR: 0.20; IC 95%: (0,01 a 4,03)	Muy baja ⁸ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)
Aceclofenaco versus diclofenaco	RR: 0.71; IC 95% (0,38 a 1,30)	Muy baja ⁹ ⊕○○○	Patel, 2017 (101)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Aceclofenaco versus piroxicam		RR: 1,24 IC 95% (0,34; 4,48)	Muy baja ¹⁰ ⊕○○○	Patel, (101)	2017
Celecoxib versus diclofenaco		OR: 1,44 IC 95% (0,80; 2,61)	Moderado ¹¹ ⊕⊕⊕○	Puljak, (107)	2017
Celecoxib versus etoricoxib		RR: 0,98 IC 95% (0,95; 1)	Moderado ¹² ⊕⊕⊕○	Puljak, (107)	2017
Diclofenaco versus tramadol		RR: 1,06 IC 95% (0,48; 2,38)	Baja ¹³ ⊕⊕○○	Busse, (89)	2018
Naproxeno versus acetaminofén		RR: 1,3 IC 95% (0,9; 1,4)	Baja ¹⁴ ⊕⊕○○	Jung, 2018 (95)	
Celecoxib versus tramadol		RR: 0,83 IC 95% (0,75; 0,91)	Alta ⊕⊕⊕⊕	Enthoven, 2016(90)	

1. Hay un serio riesgo de imprecisión por el número de eventos pequeño
2. Serio riesgo de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Muy serio riesgo de inconsistencia. Muy serio riesgo de inconsistencia por número de eventos e intervalo de confianza muy amplio.
3. Serio riesgo de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Muy serio riesgo de inconsistencia.
4. Serio riesgo de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Muy serio riesgo de inconsistencia. Muy serio riesgo de inconsistencia por número de eventos e intervalo de confianza muy amplio.
5. Serio riesgo de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Muy serio riesgo de inconsistencia. Muy serio riesgo de inconsistencia por número de eventos e intervalo de confianza muy amplio.
6. Serio riesgo de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, resto de ECA riesgo bajo. Muy serio riesgo de inconsistencia. Muy serio riesgo de inconsistencia por número de eventos e intervalo de confianza muy amplio.
7. Muy serio riesgo de imprecisión por intervalo de confianza muy amplio y poco número de eventos.
8. Riesgo serio de sesgo por ocultamiento poco claro en dos estudios. Riesgo muy serio de imprecisión por intervalo de confianza amplio y poco número de eventos
9. Riesgo serio de sesgo por ocultamiento poco claro en dos estudios.
10. Riesgo serio de sesgo por 5 ECA con riesgo poco claro de sesgo, 4 con riesgo bajo. Riesgo muy serio de imprecisión por número de eventos y el intervalo de confianza amplio
11. Riesgo serio de imprecisión por número de eventos
12. Riesgo serio de imprecisión por número de eventos
13. Riesgo muy serio de imprecisión por tamaño de la muestra pequeño
14. Riesgo serio de sesgo por poca claridad en la secuenciación de 1 ECA. Riesgo serio de imprecisión por tamaño de la muestra

Fuente: elaboración propia.

Con una certeza de la evidencia alta, existe un 83% menos de riesgo de suspender la terapia por eventos adversos con celecoxib frente al diclofenaco en un seguimiento de 4 semanas. Con una certeza muy baja, la incidencia de suspensión del aceclofenaco con las comparaciones no mostró diferencias. Con una certeza moderada, no existen diferencias para el número de participantes que se retiraron debido a eventos adversos en la comparación celecoxib versus naproxeno. A su vez, una certeza moderada tampoco hay diferencias en el riesgo de suspensión entre celecoxib y etoricoxib.

Una certeza baja sugiere que no hay diferencias en el riesgo de suspensión entre diclofenaco y tramadol. Con una certeza alta, el celecoxib tiene un riesgo menor de aproximadamente 17% de suspensión frente al tramadol (Tabla 43).

Los resultados de efectividad y seguridad fueron presentados a los expertos clínicos mediante el segundo panel de expertos, el detalle de este se presenta en el documento anexo “informe de participación consolidado”.

4.2.4 Panel de expertos

4.2.4.1 Objetivo

Presentar y validar los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad del posicionamiento conforme a su experiencia y conocimiento.

4.2.4.2 Metodología

Se realizó una reunión virtual de presentación y validación de evaluación de efectividad y seguridad del posicionamiento, el día 15/09/2021, a las 6:00 PM, por la plataforma Zoom, (el detalle de este espacio participativo se encuentra en el documento anexo “informe de participación consolidado”). A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico, las preguntas de investigación, los estudios incluidos, los resultados de efectividad y seguridad producto de la revisión sistemática de la literatura, con su respectiva evaluación de calidad de los estudios incluidos, así como las tecnologías encontradas.

4.2.4.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos con experiencia en neurocirugía, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, anestesiología pediátrica, medicina del dolor y cuidados paliativos, expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (Informe participación consolidado) se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

4.2.4.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de las preguntas de investigación final.
- Presentación de los resultados de efectividad y seguridad, así como la evaluación de la calidad de los mismos

Un experto clínico concluye que la evidencia muestra efectividad de los medicamentos que frecuentemente no son usados tradicionalmente y frecuentemente en Colombia, por tanto se atribuye la falta de evidencia estadísticamente significativa como en número de estudios para estas tecnologías como por ejemplo el naproxeno. Se aclara por parte del equipo de epidemiología que verdaderamente hay poca evidencia de este medicamento en el posicionamiento de interés, esto puede ser influenciado por intereses de industrias farmacéuticas, sin embargo, se sugiere tener en cuenta la evidencia encontrada

como su experiencia a clínica para el posicionamiento. Se finaliza el panel con aceptación y avalan la evidencia demostrada en el panel.

5 Evaluación económica

Del conjunto de grupos terapéuticos a evaluar en el posicionamiento terapéutico, aquellos con registro INVIMA y con evidencia de efectividad y seguridad en la literatura fueron el grupo de AINES derivados del ácido acético de tipo sistémico, compuesto por diclofenaco y aceclofenaco y el grupo de los AINES coxibs con celecoxib y etoricoxib.

Para la evaluación económica de estos dos grupos fue realizado un modelo económico de tipo árbol de decisión con el cual se determinaron los resultados de costo-efectividad para cada conjunto de tecnologías mencionadas. Debido a las limitaciones en la evidencia disponible para algunos de los medicamentos y el no evidenciar diferencias ni estadística ni clínicamente relevantes, el análisis se centro en los eventos de seguridad, lo cual fue validado por el panel de expertos clínicos.

Para los demás medicamentos en los restantes grupos de AINES y de opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides, no se halló evidencia para poder realizar el análisis evaluación económica en cada grupo aun teniendo en cuenta la gran cantidad de condiciones subyacentes de salud, a saber: dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso), dolor mecánico crónico de rodilla, dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie, dolor mecánico crónico de cadera, dolor poliarticular mecánico crónico, dolor mecánico crónico de la articulación temporomaxilar, otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial), dolor mecánico articular de manos y osteoartritis.

5.1 Metodología

5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión se plantea como una pregunta de investigación económica, de acuerdo a los lineamientos del manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (119), cuyos componentes fueron presentados, discutidos y refinados con expertos clínicos invitados a participar de este proceso. Considerando que los principios activos prescritos en la práctica clínica dependen de la línea del tratamiento, se formularan dos preguntas para el desarrollo de la evaluación económica:

- ¿Cuál es la razón de costo-efectividad de la indometacina, piroxicam, ácido mefenámico, ácido tolfenámico, nimesulida, paracetamol, diclofenaco, acetaminofeno, aceclofenaco, lornoxicam, meloxicam, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, oxaprozina, dexibuprofeno, dexketoprofeno, loxoprofeno, celecoxib y etoricoxib como tratamiento de primera línea para los pacientes adultos mayores de 18 años con dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico ?
- ¿Cuál es la razón de costo-efectividad del tramadol, tapentadol, codeína/acetaminofén, codeína/ibuprofeno, tramadol/acetaminofén,

hidrocodona/acetaminofén, hidrocodona/naproxeno
ibuprofeno/metocarbamol, ibuprofeno/ticolchicósido,
ibuprofeno/ciclobenzaprina, ibuprofeno/tizanidina, naproxeno/
tiocolchicósido, acetaminofén/ tiocolchicósido, acetaminofén/metocarbamol y
acetaminofén/tizanidina como tratamiento de segunda línea para los
pacientes adultos mayores de 18 años con dolor crónico osteomuscular
mecánico no oncológico?

5.1.1.1 Población objetivo

El dolor osteomuscular mecánico crónico se relaciona con la presencia de patologías tales como dolor lumbar y cervical (sin radiculopatía), dolor miofascial, de hombro, de codo, de rodilla, de pie/tobillo, de cadera, poliarticular, crónico de la articulación temporomaxilar, otras espondilosis y osteoartrosis.

De acuerdo con estudios de prevalencia de enfermedades reumáticas en Colombia en pacientes mayores de 18 años, se estima que el 64% de los pacientes son mujeres mayores de 46 años, las patologías osteomusculares mecánicas asociadas son malestar musculoesquelético no específico (16,09%) y lumbalgia mecánica (7,24%) (120).

Específicamente, a nivel mundial, el dolor crónico de cuello tiene una prevalencia de entre 4,8% y 79,5% (con una media de 25,8%), dependiendo de la zona geográfica, afectando mayoritariamente a mujeres entre los 35 y 49 años (121). Concerniente al dolor lumbar, su prevalencia global fue de 7,50% en 2017, concentrándose en mujeres entre los 45 y 49 años (122). En cuanto a la osteoartritis, se estima una prevalencia global del 16% en adolescentes y adultos mayores de 15 años (123).

El manejo farmacológico para el dolor lumbar se enfoca en la prescripción de AINE a bajas dosis, poniendo especial cuidado en el monitoreo del paciente con el fin de minimizar la aparición de efectos adversos; en el caso de contraindicaciones en el uso de AINE o como terapia de segunda línea, se recomienda opioides débiles en periodos cortos de tiempo (124).

En el caso de la osteoartritis se aconseja la prescripción de paracetamol para el alivio del dolor y AINE como terapia de primera línea, para la terapia farmacológica de segunda línea se debe considerar la adición de opioides (125). Concerniente al dolor articular temporomandibular, se aconseja como terapia de primera línea el uso de AINE por un periodo inicial de 10 a 14 días. Los opioides se recomiendan como terapia de segunda línea para el manejo del dolor severo y por un periodo de tiempo corto (126).

En la Tabla 44 se definen los grupos terapéuticos a partir de las líneas de tratamiento para el manejo del dolor no oncológico de origen mecánico para pacientes mayores de 18 años, con las condiciones de salud mencionadas previamente.

Tabla 44. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica

Población	Condición de salud	Grupo terapéutico	Grupo farmacológico
Pacientes adultos, hombres y mujeres, mayores de 18 años con dolor crónico (mayor a tres meses de duración) no oncológico de origen osteomuscular mecánico que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor	<ul style="list-style-type: none"> Dolor lumbar mecánico (sin radiculopatía). Dolor mecánico cervical crónico (sin radiculopatía). Dolor miofascial crónico. Dolor mecánico crónico de hombro (hombro doloroso). Dolor mecánico crónico de codo (codo doloroso). Dolor mecánico crónico de rodilla. Dolor articular mecánico crónico de tobillo/pie. Dolor mecánico crónico de cadera. Dolor poliarticular mecánico crónico. Dolor mecánico crónico de la articulación temporomaxilar. Otras espondilosis (dolor mecánico del esqueleto axial). Dolor mecánico articular de manos. Osteoartrosis. 	Primera línea	AINES - Derivados del ácido acético
			AINES - Derivados del ácido propiónico
			AINES - Oxicams AINES - Fenamatos AINES - Coxibs AINES - Otros AINES Anilidas
		Segunda Línea	Combinaciones de Anilidas y/o AINES con relajantes musculares Otros opioides
			Opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides

Fuente: elaboración propia.

5.1.1.2 Alternativas de comparación

Las alternativas de comparación se definen de acuerdo con las líneas de tratamiento, tal como se indica en la Tabla 45. La primera línea de tratamiento se centra en el uso de AINES y anilidas, mientras que la segunda línea de tratamiento incluye, además de los grupos ya mencionados, los opioides en combinación con otros analgésicos no opioides y combinaciones de analgésicos y/o antiinflamatorios con relajantes musculares. Los grupos terapéuticos fueron definidos en el panel de expertos. Para cada grupo terapéutico los comparadores son las mismas intervenciones, es decir los principios activos que conforman cada grupo.

Tabla 45. Alternativas de comparación por grupo terapéutico

Línea de tratamiento	Grupo farmacológico	Medicamento	Observaciones
Primera línea	AINES - Derivados del ácido acético	Indometacina	Tratamiento agudo por un tiempo de uso por de 5-7 días.
	AINES - Oxicams	Piroxicam	
	AINES - Fenamatos	Ácido mefenámico	
		Ácido tolfenámico	
	AINES - Otros AINES	Nimesulida	Tratamiento crónico por un
	Anilidas	Paracetamol (Acetaminofén)	
AINES - Derivados del ácido acético	Diclofenaco	Acemetacina	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Línea de tratamiento	Grupo farmacológico	Medicamento	Observaciones
	AINES - Oxicams	Aceclofenaco	tiempo de 2-3 semanas máximo.
		Lornoxicam	
		Meloxicam	
	AINES - Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno	
		Naproxeno	
		Ketoprofeno	
		Oxaprozina	
		Dexibuprofeno	
		Dexketoprofeno	
		Loxoprofeno	
	AINES – Coxibs	Celecoxib	
Etoricoxib			
Segunda línea	Combinaciones de Anilidas y/o AINES con relajantes musculares	Ibuprofeno/Metocarbamol	Tratamiento crónico (121 días)
		Acetaminofén/Metocarbamol	
		Naproxeno/Tiocolchicósido	
		Ibuprofeno/Tiocolchicósido	
		Acetaminofén/Tiocolchicósido	
		Acetaminofén/Tizanidina	
		Ibuprofeno/Tizanidina	
		Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	
	Otros opioides	Tapentadol (sólidas orales de liberación modificada)	
		Tramadol	
	Opioides en combinación con otros analgésicos y/o antiinflamatorios no opioides	Codeína/Acetaminofén	
		Codeína/Ibuprofeno	
		Tramadol/Acetaminofén	
		Hidrocodona/Acetaminofén	
		Hidrocodona/Naproxeno	

Fuente: elaboración propia.

De un total de 35 tecnologías para posicionar en dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico, se obtuvo evidencia de efectividad y seguridad de seis principios activos en cuatro grupos farmacológicos para conducir el análisis económico de posicionamiento terapéutico: el grupo 1 fue compuesto por diclofenaco y aceclofenaco; el grupo 2 contiene al celecoxib y etoricoxib; el grupo 3 compuesto por naproxeno; y el grupo 4 compuesto por piroxicam. Debido a que el naproxeno y piroxicam eran los únicos del grupo farmacológico para los cuales se encontró evidencia, estos últimos dos medicamentos no pudieron ser evaluados económicamente.

5.1.1.3 Desenlaces

El dolor osteomuscular restringe frecuentemente el autocuidado e independencia del paciente, debido a la pérdida de la movilidad, destreza y dolor (127). En particular, el dolor mecánico crónico y padecimiento de la osteoartritis incide en la calidad de vida del paciente, mediante la afectación del estado de ánimo del paciente, fatiga y disminución general de la función física (122,128).

De acuerdo con las recomendaciones del Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud (119), se propone como desenlace principal los AVAC asociados con la experiencia o no de eventos en salud vinculados al uso de las distintas tecnologías bajo comparación puesto que se espera que la calidad de vida del paciente se incremente como consecuencia tanto de la no experimentación de dichos eventos como de la reducción del dolor.

5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento

En general no se identifica evidencia que demuestre que las patologías asociadas al dolor crónico osteomuscular mecánico afecten la esperanza de la vida del paciente, sino la calidad de vida del mismo (122,128). Por otro lado, el análisis de los desenlaces se dará en un periodo de 3 semanas (21 días), siguiendo las recomendaciones de práctica clínica relacionadas con la prescripción de AINES, opioides y combinaciones de opioides con analgésicos/antiinflamatorios para el manejo del dolor origen osteomuscular mecánico (124–126). En el caso base, no se emplea una tasa de descuento, pues el periodo de análisis es inferior a un año, tal y como recomienda el manual de evaluaciones económicas en salud del IETS (119).

5.1.1.5 Perspectiva

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

5.1.2 Métodos de modelación

5.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica

Las búsquedas se realizaron en los repositorios bibliográficos de Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, International HTA Database (INAHTA), NICE, PubMed y Ovid (EMBASE y Medline). En las cuales, se emplearon términos libres y controlados relacionados con la enfermedad y las tecnologías evaluadas. Se encontraron 1.200 referencias, de las cuales 198 fueron duplicados, quedando para selección por título y resumen 1.002 referencias. Una vez examinados el título y el resumen, las anteriores se redujeron a 84 para selección por texto completo. Finalmente, se seleccionaron 12 para tamización. En el Anexo 9 y el Anexo 10 se presentan los protocolos de búsqueda realizados en cada repositorio y el flujograma PRISMA con el avance en la síntesis del proceso de selección, respectivamente (119).

Se identificaron e incluyeron 12 estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en la revisión de evidencia económica sobre el dolor mecánico (129,130,139,140,131–138), todos ellos relacionados con el tratamiento de esa clase de dolor y algunos de

los distintos fármacos de comparación en el posicionamiento. Ningún estudio incluyó los comparadores incluidos en el alcance del posicionamiento terapéutico.

Los modelos considerados en la revisión de la literatura se caracterizan por tener perspectiva del tercer pagador y tres horizontes temporales de evaluación: de corto plazo, entre tres meses y un año (132,134,136,141,142), 5 años (129–131,133) y entre 21 años y la expectativa de vida del paciente (135,137,139).

Los estudios fueron análisis de costo-efectividad de algunos COXIB, principalmente celecoxib y etoricoxib, para el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante.

Los modelos de largo plazo, con un horizonte temporal mayor a un año, fueron de tipo Markov. En términos generales, un paciente se puede encontrar en alguno de los siguientes estados, definidos por las siguientes características:

- Si se está utilizando o no un AINE.
- Si se está utilizando o no un medicamento inhibidor de bomba de protones.
- Si se ha experimentado o no un evento gastrointestinal en el pasado y cuál ha sido la severidad del mismo.
- Si se ha experimentado o no un evento de infarto al miocardio en el pasado.
- Si se ha experimentado o no reducción del dolor y el nivel de dicha reducción, considerando que el dolor con el que los pacientes entran al modelo suele estratificarse en tres niveles: leve, moderado y severo.

En los modelos de corto plazo, con un horizonte temporal menor a un año, unos estudios usaron técnicas de modelación de Markov (134) y otros árboles de decisiones (132,136,138). En términos generales, estos modelos comparten las características enunciadas en el párrafo anterior.

Los resultados de los distintos estudios, son muy variados y dependen de diferentes factores como la no inclusión de todos los comparadores relevantes, que no se haya realizado una revisión sistemática de la evidencia para los resultados de línea de base, en algunos casos el papel de los efectos adversos no está claro en el modelo y en otros no está claro cómo se tuvo en cuenta la heterogeneidad y cómo se agruparon los estudios que sirvieron de insumos, los distintos tipos de análisis de sensibilidad y los supuestos que sustentan los modelos, entre otros.

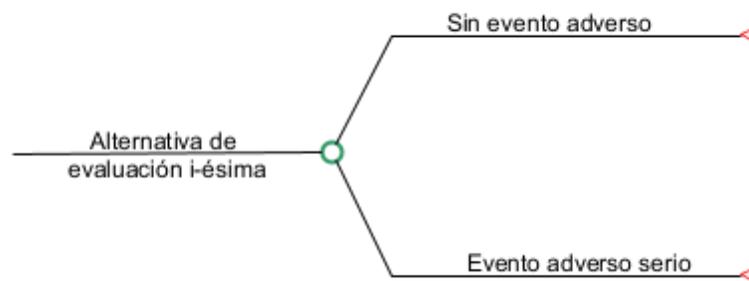
El estudio de Chen y colaboradores presenta un modelo de Markov diseñado para ejecutarse en dos formas diferentes: la completa, que incluye un ciclo inicial de cambio de fármaco y la sencilla, que no tiene un ciclo inicial ni la oportunidad de que el paciente cambie de AINE (129). En la versión completa, para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis el celecoxib en segunda línea (después de probar inicialmente el ibuprofeno) está dominado por la estrategia 'No COX-2' (es decir, ibuprofeno seguido de diclofenaco, si es necesario) y está asociado tanto con un mayor costo como con un menor nivel de eficacia (129). El uso de celecoxib de primera línea es más prometedor porque el efecto incremental es positivo (aunque muy pequeño), pero el aumento del costo es considerable, lo que genera una RICE superior a GBP 130.000 por AVAC ganado. Los medicamentos COX-2 que tienen

una RICE relacionados con el uso de primera línea que están por debajo de GBP 50000 por AVAC son etoricoxib, meloxicam y valdecoxib. Una estrategia de uso de segunda línea de medicamentos COX-2 parece muy poco atractiva desde el punto de vista de la costo-efectividad para todos los medicamentos considerados. También se presentan resultados para pacientes de alto riesgo y riesgo promedio.

5.1.2.2 Modelo de decisión

Con base en los estudios mencionados anteriormente, se propone el modelo de decisión presentado en la Figura 4, usado tanto para los medicamentos de primera línea como los de segunda línea de tratamiento. El modelo es tipo árbol de decisión en población mayor de 18 años con diagnóstico de DCNO osteomuscular mecánico que recibe el i-ésimo tratamiento. Una vez se inicia el i-ésimo tratamiento pueden ocurrir dos eventos descritos como los primeros brazos del árbol de decisión: el paciente experimenta un evento adverso serio o no presenta ningún evento adverso.

Figura 4. Modelo de decisión



Fuente: elaboración propia.

En el modelo los eventos adversos gastrointestinales que se tienen en cuenta son: hemorragia, perforación gastrointestinal y los no gastrointestinales (toxicidad hepática, infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca).

El modelo se sustenta en varios supuestos:

- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí, incluidos los eventos adversos que llevan a la terminación del tratamiento. Es decir, experimentar un evento adverso A no condiciona la experiencia de otro evento adverso B.
- Se asume que la probabilidad de desarrollar un evento adverso es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos. Con la escogencia de la máxima probabilidad se cubre la posibilidad de experimentar cualquiera de los eventos adversos considerados.
- Dada la estructura de árbol de decisión del modelo, no se consideran las interacciones temporales entre los distintos cursos de acción ni se modelan las interacciones entre pacientes o poblaciones de pacientes o entre los diferentes cursos de acción.

En los análisis de sensibilidad probabilísticos, los parámetros asociados con la reducción del dolor y eventos adversos siguen una distribución $Beta(\alpha, \beta)$:

$$\alpha = \frac{(1-P)P^2}{(Min-Max)/(2*1,96)^2} \text{ y } \beta = \frac{P(1-P)}{(Max-Min)/(2*1,96)^2} - \alpha$$

En relación con los costos de los diferentes eventos, estos siguen una distribución $Triangular(Inf, Med, Sup)$. En estas distribuciones, P indica el valor puntual que toma un parámetro, Min y Max corresponden a los valores mínimo y máximo que esos parámetros pueden tomar en la distribución beta. Inf , Med y Sup corresponden a los valores inferior, medio y superior que los distintos costos pueden tomar y que entran en la distribución triangular.

5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usó las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia, respectivamente (143,144). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11.

5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 46 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019¹¹ y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica¹². Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514

¹¹ Resolución en la que se adoptan los valores máximos de recobro/cobro, aplicables al reconocimiento y pago de servicios y tecnologías de salud no financiadas con cargo a la UPC a partir del 1 de enero de 2020.

¹² Nota técnica consultada en el documento “Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020”.

de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. En el Anexo 11 se detalla la metodología del cálculo de los precios. En la Tabla 47 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4.

Tabla 46. Costos unitarios de los medicamentos incluidos en las alternativas de evaluación

Principio activo	Clasificación.F.F.V.A / Forma de reconocimiento	Unidad de Medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR	Precio VRNT**
Acetofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 12,5	\$ 13,7	\$ 19,2	NR	\$ 28,3	\$ 18,6
Acetofenaco	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 22,3	\$ 24,3	\$ 27,7	NR	\$ 28,3	\$ 25,7
Acemetacina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 25,4	\$ 25,4	\$ 25,4	NR	\$ 46,2	\$ 46,2
Acetaminofén	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 7,8	\$ 9,5	\$ 14,0	NR	\$ 24,1	NR
Acetaminofén	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 0,4	\$ 0,5	\$ 0,5	NR	NR	NR
Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	mg	\$ 5,3	\$ 5,4	\$ 5,4	NR	NR	NR
Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,04	\$ 0,05	\$ 0,09	NR	NR	NR
Acetaminofén/Metocarbamol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,6	\$ 1,6	\$ 1,8	NR	\$ 1,9	NR
Acetaminofén/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 6,9	\$ 8,4	\$ 9,4	NR	\$ 7,5	NR
Acetaminofén/Tizanidina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,6	\$ 1,8	\$ 2,2	NR	\$ 2,1	NR
Ácido mefenámico	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,4	\$ 0,4	\$ 0,4	NR	\$ 0,4	NR
Ácido tolfenámico	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 16,3	\$ 16,4	\$ 17,1	NR	\$ 15,8	\$ 14,3
Celecoxib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,6	\$ 1,9	\$ 1,9	\$ 7,1	\$ 1,5	\$ 1,5
Codeína/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5,5	\$ 6,8	\$ 24,9	NR	\$ 7,2	NR
Codeína/Diclofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 32,3	\$ 37,3	\$ 47,6	NR	\$ 46,2	\$ 45,8
Codeína/Ibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 6,2	\$ 6,4	\$ 6,7	NR	\$ 6,1	\$ 4,8
Dexibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4,5	\$ 4,7	\$ 5,3	NR	NR	NR
Dexketoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 63,9	\$ 76,5	\$ 77,6	NR	\$ 82,8	NR

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Diclofenaco	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 4,4	\$ 5,0	\$ 7,1	NR	NR	NR
Diclofenaco	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 69,7	\$ 69,7	\$ 69,7	NR	NR	NR
Diclofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,5	\$ 0,5	\$ 0,7	NR	NR	NR
Diclofenaco	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 4,7	\$ 5,1	\$ 5,7	NR	\$ 29,0	\$ 27,9
Etoricoxib	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8,7	\$ 8,9	\$ 19,9	NR	\$ 30,5	\$ 24,7
Hidrocodona/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 67,6	\$ 96,1	\$ 284,4	NR	\$ 201,9	NR
Hidrocodona/Ibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8,6	\$ 9,7	\$ 11,0	NR	\$ 11,7	\$ 11,1
Hidrocodona/Naproxeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 380,4	\$ 380,4	\$ 380,4	NR	\$ 380,5	\$ 376,0
Ibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,0	\$ 0,0	\$ 0,0	NR	\$ 0,4	NR
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,1	\$ 3,1	\$ 3,2	NR	\$ 3,5	NR
Ibuprofeno/Metocarbamol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,7	\$ 0,8	\$ 0,9	NR	\$ 2,1	NR
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	mg	\$ 2,7	\$ 3,7	\$ 5,2	NR	NR	NR
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,2	\$ 3,6	\$ 4,8	NR	\$ 5,9	NR
Ibuprofeno/Tizanidina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 7,2	\$ 7,2	\$ 7,2	NR	\$ 3,9	NR
Indometacina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2,9	\$ 3,0	\$ 3,1	NR	\$ 3,2	\$ 3,2
Ketoprofeno	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 11,7	\$ 12,8	\$ 14,0	NR	\$ 73,9	\$ 65,5
Ketoprofeno	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 138,5	\$ 141,8	\$ 150,0	NR	\$ 174,8	\$ 149,0
Ketoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,3	\$ 1,4	\$ 1,6	NR	\$ 1,2	\$ 1,2
Ketoprofeno	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 32,0	\$ 43,5	\$ 67,3	NR	\$ 71,3	\$ 62,5
Ketorolaco	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 20,7	\$ 22,4	\$ 29,0	NR	\$ 54,0	\$ 32,4
Ketorolaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 238,9	\$ 238,9	\$ 238,9	NR	\$ 7,6	\$ 7,6
Lornoxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 343,8	\$ 343,8	\$ 343,8	NR	\$ 400,0	\$ 351,6

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Meloxicam	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 581,4	\$ 639,2	\$ 713,6	NR	\$ 155,7	\$ 51,0
Meloxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 258,0	\$ 259,5	\$ 265,7	NR	\$ 7,7	\$ 7,5
Naproxeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,7	\$ 0,7	\$ 0,7	NR	NR	NR
Naproxeno/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8,4	\$ 9,9	\$ 11,6	NR	\$ 10,7	NR
Nimesulida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,6	\$ 1,7	\$ 2,1	NR	\$ 1,4	\$ 1,3
Oxaprozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,4	\$ 3,9	\$ 4,5	NR	\$ 5,3	\$ 4,7
Piroxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 8,7	\$ 8,7	\$ 8,7	NR	\$ 10,4	\$ 10,4
Tapentadol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 31,9	\$ 34,1	\$ 35,9	\$ 37,2	NR	\$ 37,3
Tapentadol	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 29,8	\$ 31,3	\$ 33,1	\$ 34,3	NR	\$ 34,6
Tramadol	Inyectables de liberación convencional	mg	\$ 4,7	\$ 5,1	\$ 6,4	NR	NR	NR
Tramadol	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 1,1	\$ 1,3	\$ 2,1	NR	NR	NR
Tramadol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2,5	\$ 2,8	\$ 3,1	NR	\$ 2,0	\$ 2,0
Tramadol	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 49,3	\$ 56,1	\$ 75,3	NR	\$ 76,2	\$ 67,3
Tramadol/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,6	\$ 0,7	\$ 3,1	NR	\$ 0,9	NR
Tramadol/Diclofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 51,7	\$ 63,7	\$ 64,7	NR	\$ 63,3	\$ 52,9
Ácido acetilsalicílico	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,1	\$ 0,1	\$ 0,2	NR	NR	NR
Ácido acetilsalicílico	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 8,4	\$ 8,7	\$ 9,0	NR	\$ 9,1	\$ 8,9
Amlodipino	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,2	\$ 4,1	\$ 7,0	NR	NR	NR
Apixabán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 764,2	\$ 790,5	\$ 821,8	NR	NR	NR
Bisoprolol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 97,2	\$ 103,8	\$ 110,4	\$ 120,9	NR	NR
Candesartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 35,4	\$ 38,0	\$ 45,9	\$ 60,5	NR	\$ 57,1
Carvedilol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4,0	\$ 4,6	\$ 6,9	\$ 41,0	NR	\$ 24,8

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Dabigatrán etexilato	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 20,2	\$ 21,2	\$ 22,9	\$ 32,6	NR	\$ 23,1
Dapaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 357,0	\$ 379,6	\$ 399,8	NR	NR	NR
Empaglifozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 148,7	\$ 157,6	\$ 178,1	NR	NR	NR
Enalapril	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1,7	\$ 1,9	\$ 2,9	NR	NR	NR
Eplerenona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 72,0	\$ 77,4	\$ 94,3	\$ 126,5	NR	\$ 47,4
Espironolactona	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2,3	\$ 2,7	\$ 5,2	NR	NR	NR
Furosemida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,5	\$ 0,6	\$ 2,0	NR	NR	NR
Hidroclorotiazida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,5	\$ 0,5	\$ 0,8	NR	NR	NR
Losartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,6	\$ 0,7	\$ 2,0	NR	NR	NR
Metoprolol succinato	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0,3	\$ 0,3	\$ 0,3	\$ 8,4	NR	NR
Metoprolol succinato	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 7,1	\$ 7,8	\$ 9,7	\$ 10,6	NR	\$ 10,7
Rivaroxabán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 342,6	\$ 347,9	\$ 348,5	NR	NR	\$ 321,1
Rosuvastatina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 10,5	\$ 12,4	\$ 30,8	NR	NR	NR
Valsartán	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3,7	\$ 4,4	\$ 5,2	\$ 8,6	NR	\$ 6,5
Valsartán/Sacubitrilo	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 45,1	\$ 45,9	\$ 47,3	\$ 74,8	\$ 211,1	NR
Warfarina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 101,7	\$ 107,0	\$ 135,6	NR	NR	NR
Loxoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 11,5	\$ 32,7	\$ 46,7	NR	NR	NR

*Circular 10/2020.

**Precio establecido en la normativa de presupuestos máximo y obtenido de la Nota Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social.

Fuente: elaboración propia. a partir de los datos del SISMED.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Tabla 47. Costos del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico

Grupo terapéutico	Manejo	Principio activo	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior		
Primera línea	Agudo (7 días)	Piroxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.223	\$ 1.223	\$ 1.223		
		Ácido mefenámico	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 2.641	\$ 2.684	\$ 2.743		
		Ácido tolfenámico	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 66.318	\$ 66.318	\$ 66.318		
		Nimesulida	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.009	\$ 1.009	\$ 1.009		
		Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.808	\$ 1.952	\$ 3.934		
	Tratamiento por 3 semanas (21 días)	Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	\$ 222.233	\$ 226.656	\$ 228.868		
		Indometacina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 6.142	\$ 6.392	\$ 6.555		
		Diclofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.063	\$ 1.134	\$ 1.467		
		Diclofenaco	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 9.862	\$ 10.689	\$ 12.051		
		Acemetacina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 64.125	\$ 64.125	\$ 64.125		
		Aceclofenaco	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 52.585	\$ 57.543	\$ 80.723		
		Aceclofenaco	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 93.870	\$ 101.913	\$ 116.284		
		Lornoxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 115.500	\$ 115.500	\$ 115.500		
		Meloxicam	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.215	\$ 1.215	\$ 1.215		
		Ibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 396	\$ 402	\$ 405		
		Naproxeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 7.003	\$ 7.107	\$ 7.172		
		Ketoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 3.829	\$ 3.829	\$ 3.829		
		Ketoprofeno	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 100.934	\$ 137.012	\$ 211.924		
		Oxaprozina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 86.318	\$ 97.336	\$ 114.551		
		Dexibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 75.056	\$ 79.495	\$ 89.721		
		Dexketoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 100.627	\$ 120.463	\$ 122.144		
		Celecoxib	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 6.446	\$ 6.446	\$ 6.446		
		Loxoprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 371.304	\$ 1.059.480	\$ 1.512.108		
		Etoricoxib	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 10.907	\$ 11.195	\$ 25.079		
		Ibuprofeno/Metocarbamol	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 131.135	\$ 135.296	\$ 156.347		
		Segunda línea	Tratamiento anual por 10 días cada mes (120 días)	Acetaminofén/Metocarbamol	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 375.166	\$ 395.915	\$ 420.446
				Naproxeno/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 506.983	\$ 596.668	\$ 643.338
				Ibuprofeno/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 456.793	\$ 520.552	\$ 688.904
Acetaminofén/Tiocolchicósido	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 1.076.477	\$ 1.169.750	\$ 1.169.750		
Acetaminofén/Tizanidina	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 249.574	\$ 286.717	\$ 327.787		
Ibuprofeno/Tizanidina	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 568.066	\$ 568.066	\$ 568.066		
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 442.767	\$ 448.689	\$ 460.535		
Tramadol	Líquidas orales de liberación convencional			\$ 3.492	\$ 4.246	\$ 6.742		
Tramadol	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 6.165	\$ 6.165	\$ 6.165		
Tramadol	Sólidas orales de liberación modificada			\$ 155.406	\$ 176.612	\$ 237.147		
Tapentadol	Sólidas orales de liberación modificada			\$ 125.339	\$ 131.480	\$ 138.920		
Codeína/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 2.794	\$ 3.413	\$ 3.608		
Codeína/Ibuprofeno	Sólidas orales de liberación convencional normal			\$ 77.349	\$ 77.349	\$ 77.349		

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
 para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Grupo terapéutico	Manejo	Principio activo	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
		Tramadol/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 11.615	\$ 14.840	\$ 19.402
		Hidrocodona/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 21.285	\$ 30.283	\$ 63.608
		Hidrocodona/Naproxeno	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 119.826	\$ 119.826	\$ 119.826

Fuente: elaboración propia. a partir de los datos del SISMED, los precios regulados y el valor máximo de recobro/cobro.

En la Tabla 47 se presenta el costo del tratamiento farmacológico anual para cada grupo terapéutico, calculado a partir de las dosis reportadas en la sección 3.4. Loxoprofeno no reporto precios en el SISMED para el año 2020 por lo que se revisaron precios internacionales con el fin de obtener el valor en precios por mg.

5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

Se consideraron estimar el costo de aquellos eventos en salud que representan un impacto significativo en los resultados y que son diferenciales entre cada una de las alternativas de comparación. Se tuvieron en cuenta los costos asociados con los perfiles de seguridad de los medicamentos, ya que en términos de efectividad no se evidenciaron diferencias clínicamente relevantes (sección 4). Allí, se identificaron como eventos en salud clínica y económicamente relevantes: la hemorragia por vías digestivas, la perforación gastrointestinal, la toxicidad hepática, la insuficiencia cardíaca congestiva y el infarto agudo al miocardio (que incluyó el manejo posterior en el primer año).

Los costos de los eventos en salud se construyeron para un periodo anual, y se presentan el resumen en la Tabla 48 y el detalle en el Anexo 11. Metodología del cálculo de los costos unitarios de medicamentos y procedimientos.

Tabla 48. Costo anual de los eventos en salud

Evento en salud	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Hemorragia gastrointestinal	\$ 3.772.639	\$ 7.609.065	\$ 15.785.716
Perforación gastrointestinal	\$ 4.054.223	\$ 8.189.321	\$ 17.009.416
Infarto al miocardio	\$ 5.168.631	\$ 8.082.422	\$ 17.454.175
Post – IAM primer año	\$ 2.751.163	\$ 3.131.781	\$ 5.143.682
Insuficiencia cardíaca	\$ 25.267.018	\$ 29.946.056	\$ 50.587.182
Toxicidad hepática	\$ 419.501	\$ 492.270	\$ 666.158

Fuente: elaboración propia.

5.1.4 Probabilidades de transición

De acuerdo con el modelo de decisión (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), se requiere de las probabilidades relacionadas con la ocurrencia de eventos adversos, discriminando entre los que son serios de los que no lo son. Teniendo en cuenta que los estudios primarios ofrecen información sobre los eventos adversos de los distintos medicamentos y para las diferentes condiciones de salud subyacentes, se tomaron los estudios bases que surgieron de la revisión sistemática de literatura (Sección **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En la Tabla 49 y Tabla 50 se reportan tales probabilidades.

Tabla 49. Fuentes de las probabilidades de transición

Fuente de las Probabilidades	Evento Adverso	Medicamento
Curtis 2005	Insuficiencia cardíaca	Diclofenaco
Dahlberg 2006	Infarto agudo al miocardio	Celecoxib
		Diclofenaco
	Insuficiencia cardíaca	Celecoxib
	Hemorragia en las vías digestivas	Celecoxib
		Diclofenaco
Bingham 2007	Infarto agudo al miocardio	Etoricoxib
Regin 2007	Insuficiencia cardíaca	Etoricoxib
	Hemorragia en las vías digestivas	Etoricoxib
Patel 2017	Hemorragia en las vías digestivas	Aceclofenaco
	Toxicidad hepática	Aceclofenaco
Puljak 2017	Toxicidad hepática	Celecoxib
		Diclofenaco

Fuente: elaboración propia.

Tabla 50. Probabilidades de transición asociadas a los eventos adversos

Estado de salud	Media	LI	LS
Gastrointestinales			
Aceclofenaco	0,01674	0,00000	0,04151
Diclofenaco	0,00009	0,00000	0,00194
Celecoxib	0,00000	0,00000	0,00000
Etoricoxib	0,00029	0,00000	0,00358
Cardiovasculares			
Aceclofenaco infarto agudo al miocardio	0,00000	0,00000	0,00000
Aceclofenaco insuficiencia cardíaca	0,00000	0,00000	0,00000
Diclofenaco infarto agudo al miocardio	0,00051	0,00000	0,00485
Diclofenaco insuficiencia cardíaca	0,00000	0,00000	0,00000
Celecoxib infarto agudo al miocardio	0,00023	0,00000	0,00315
Celecoxib insuficiencia cardíaca	0,00023	0,00000	0,00315
Etoricoxib infarto agudo al miocardio	0,00018	0,00000	0,00273
Etoricoxib insuficiencia cardíaca	0,00000	0,00000	0,00000
Hepáticos			
Aceclofenaco	0,00512	0,00000	0,01889
Diclofenaco	0,00126	0,00000	0,00811
Celecoxib	0,00126	0,00000	0,00811
Etoricoxib	0,00000	0,00000	0,00000

Fuente: elaboración propia.

5.1.5 Desenlaces y valoración

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud, y siguiendo la recomendación del manual metodológico (119), se propuso emplear los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada.

Para obtener las ponderaciones de utilidad se realizó una búsqueda en la base de datos del *CEA Registry* de la Universidad de *Tufts*, en la cual se encontraron ponderaciones basadas en preferencias para la condición de salud de interés de la evaluación económica. Bajo las palabras claves “osteoarthritis” y “joint pain” se obtuvieron 9 resultados, de los cuales 8 fueron excluidos por abordar una población diferente a la considerada o ser condiciones de salud muy específicas.

También se identificaron las fuentes de las ponderaciones de utilidad utilizadas en las evaluaciones económicas incorporadas en la síntesis de la evidencia y, usando la técnica bola de nieve, fue encontrado un estudio primario de donde procedían las estimaciones. Posteriormente, estos estudios fueron agrupados con los obtenidos del *CEA Registry* y fueron eliminados los resultados duplicados, obteniendo un total de dos fuentes primarias para las ponderaciones de utilidad. De este modo se obtuvieron los valores asociados el tratamiento del dolor mecánico.

Los principales eventos adversos asociados con los AINES se relacionan con la irritación del tubo digestivo, la mayoría de las veces de carácter leve y sin síntomas. Sin embargo, estos eventos adversos en ocasiones pueden tornarse en muy graves, provocando dolor, ardor e incluso, sangrado de la mucosa del aparato digestivo. Con base en los estudios revisados y la gran variedad de dolores musculoesqueléticos y las condiciones de base que los causan, el presente estudio de posicionamiento se ha propuesto que un conjunto de ponderaciones de utilidad apropiado puede ser el propuesto por Maetzel et al. (131) para osteoartritis y artritis reumatoide, que también puede acompañarse de los propuestos por Rosen et. al. (145) y Michael et. al. (137). Estas ponderaciones de utilidad se presentan en la Tabla 51.

Tabla 51. Ponderaciones de utilidad

Estudio	Condición de salud	Condición de salud	Utilidad			Observaciones
			Media	LI	LS	
Maetzel et al. (131)	Artritis y osteoartritis	No eventos	0.688	0.636	0.740	Ponderaciones potencialmente trasladables a otras condiciones
		Perforación, ulcera o sangrado (manejo ambulatorio)	0.380	0.320	0.448	
		Perforación, ulcera o sangrado (manejo hospitalario)	0.312	0.184	0.440	
Sullivan et al. (146)	Enfermedad cardiovascular	Infarto agudo al miocardio	0.640	0.512	0.768	

Luengo - Fernandez et al. (147)	Enfermedad cardiovascular	Insuficiencia cardiaca	0.700	0.560	0.840	
---------------------------------------	------------------------------	------------------------	-------	-------	-------	--

Fuente: elaboración propia.

5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad (λ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la $RICE < \lambda$ (148).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (149). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (150).

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentan en términos de un gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, como se mencionó anteriormente, para este análisis se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Específicamente, se usó la aplicación de los modelos a través del entorno y lenguaje de programación con enfoque estadístico Microsoft R Open versión 4.0.2, con el uso del paquete *Heemod* versión 0.14.4 este paquete es especializado para ejecutar modelos desarrollados en evaluaciones económicas en salud.

5.2 Resultados

5.2.1 Caso base

A continuación, se presentan los resultados del caso base para cada grupo terapéutico.

5.2.1.1 Grupo 1. Diclofenaco y aceclofenaco

Los resultados del caso base muestran que diclofenaco es una opción dominante pues tiene menores costos y un perfil de riesgos, medidos en AVAC, menor que el aceclofenaco. Desde la perspectiva del análisis económico de evaluación de tecnologías, la posición de los fármacos en este grupo es: primero diclofenaco y segundo aceclofenaco (ver Tabla 52).

Tabla 52. Resultados CE del grupo 1 – Análisis de costo efectividad incremental – diclofenaco y aceclofenaco

Estrategia	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE	Posición
Diclofenaco	\$ 4.269	0,688003					Sí	1
Aceclofenaco	\$ 298.238	0,683195	\$ 293.968	0,0048076	\$ 61.146.542	Diclofenaco	No	2

Fuente: elaboración propia.

5.2.1.2 Grupo 2. Etoricoxib y celecoxib

En la comparación entre los ANIES coxibs, celecoxib es una alternativa que domina etoricoxib pues tiene costos menores y AVAC mayores y, por lo tanto, es la opción costo-efectiva (Tabla 53), y por tanto se ubica en la primera posición.

Tabla 53. Resultados del grupo 2 – Análisis de costo efectividad incremental – etoricoxib y celecoxib

Estrategia	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE	Posición
Celecoxib	\$ 19.350	0,6880604					Sí	1
Etoricoxib	\$ 335.857	0,6879207	\$ 316.506	0,0001397	\$ 2.265.614.302	Celecoxib	No	2

Fuente: elaboración propia.

5.2.2 Análisis de sensibilidad

En las siguientes secciones se presentan los análisis determinísticos y probabilísticos para cada uno de los grupos terapéuticos.

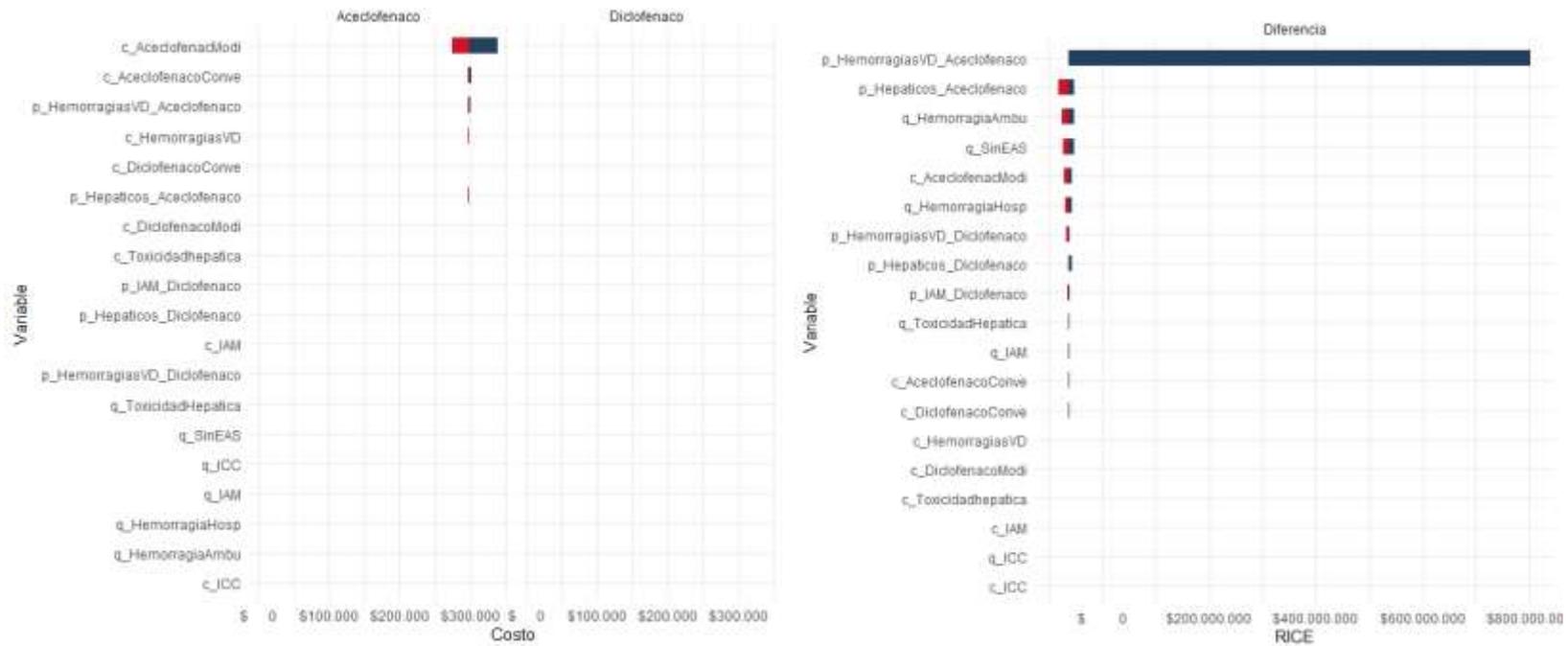
5.2.2.1 Grupo 1. Diclofenaco y aceclofenaco

El análisis de sensibilidad determinístico muestra que variaciones en el costo del aceclofenaco es el que más aporta a la incertidumbre de los resultados del grupo

1, confirmando que una variable relevante en estas tecnologías es el costo de las de las mismas, en la medida en que son similares en función de su efectividad y seguridad, a excepción de la ocurrencia de hemorragias de vías digestivas con la toma del aceclofenaco. Los costos del tratamiento farmacológico prácticamente no influyen en las variaciones de los resultados en términos de la RICE entre las alternativas de estudio. Así, la mayor incertidumbre en los resultados de costo-efectividad en la comparación entre diclofenaco y aceclofenaco están asociados a los eventos adversos gastrointestinales y el costo del aceclofenaco (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

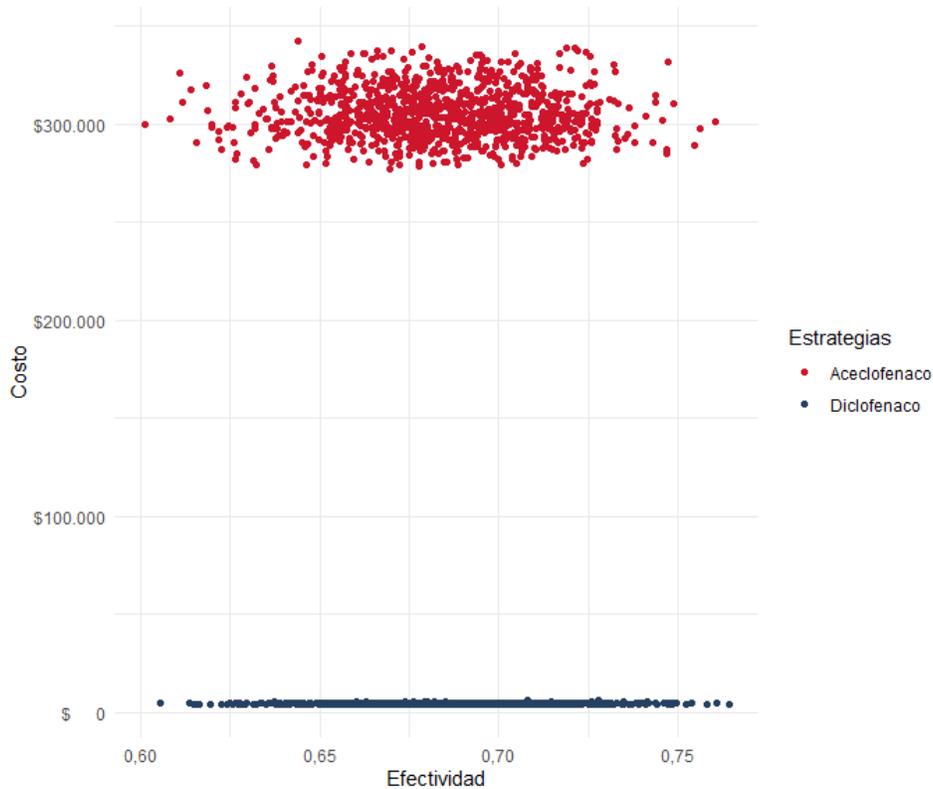
De otra parte, se observa en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** que para las dos tecnologías bajo comparación la dispersión de las simulaciones de efectividad es la misma, pues la nube de puntos cubre todo el eje horizontal. En cambio, las diferencias en costos son nítidas: las simulaciones muestran una clara estratificación entre diclofenaco en la parte baja y aceclofenaco en la parte alta del eje de costos. Es de notar también que la dispersión de los costos es diferencial, la más baja para diclofenaco. Así, son más las diferencias en costos las subyacen a los resultados de costo-efectividad que las atribuibles a diferencias en la calidad de vida asociada al perfil de seguridad de las dos tecnologías.

Figura 5. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado – diclofenaco y aceclofenaco



Fuente: elaboración propia.

Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión – diclofenaco y aceclofenaco

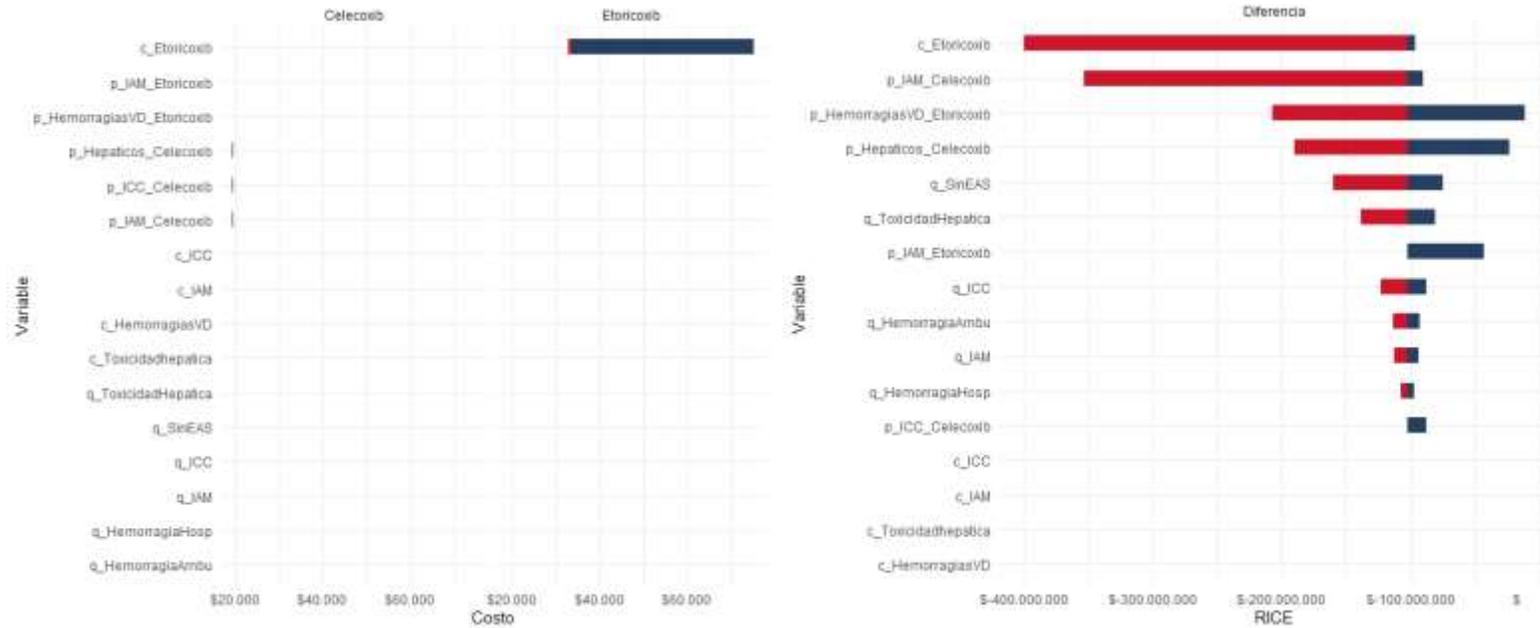


Fuente: elaboración propia.

5.2.2.2 Grupo 2. Etoricoxib y celecoxib

El costo del etoricoxib, probabilidad de ocurrencia de eventos adversos gastrointestinales y hepáticos, relacionados con la administración de celecoxib, son los valores que más tienen incidencia en los costos y en la razón incremental de costo efectividad. Por su parte, los costos de los eventos adversos son los que menos afectan a la razón incremental de costo efectividad, tal como se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

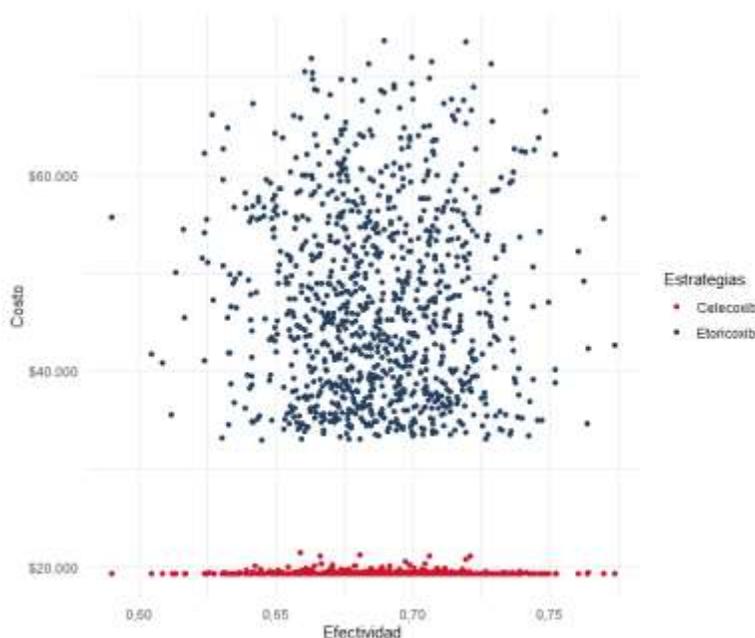
Figura 7. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado – celecoxib y etoricoxib



Fuente: elaboración propia.

El análisis de sensibilidad probabilístico confirma la dominancia de celecoxib sobre etoricoxib: las 1000 simulaciones del modelo muestran celecoxib tienen costos y AVAC no sólo superiores a etoricoxib, también más concentrados, de manera que la incertidumbre asociada a los resultados obtenidos por celecoxib es menor a la de etoricoxib, como se puede ver en **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

Figura 8. Análisis de sensibilidad probabilístico: diagrama de dispersión – celecoxib y etoricoxib



Fuente: elaboración propia.

5.2.3 Conclusiones y discusión

De un total de 35 tecnologías para posicionar en dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico se obtuvo evidencia de efectividad y seguridad de seis principios activos en cuatro grupos para conducir el análisis económico de posicionamiento terapéutico: el grupo 1 fue compuesto por diclofenaco y aceclofenaco; el grupo 2 contiene al celecoxib y etoricoxib; el grupo 3 compuesto por naproxeno; y el grupo 4 compuesto por piroxicam. Debido a que el naproxeno y piroxicam eran los únicos del grupo farmacológico, dichos medicamentos no pudieron ser evaluados.

En el primer grupo la opción costo-efectiva fue el diclofenaco, en el segundo el celecoxib, medicamentos que ocupan la primera posición de acuerdo con el análisis económico de evaluación realizado.

Los resultados de la evaluación económica fueron presentados a los expertos miembros del panel mediante un panel de expertos, el detalle de este se presenta en el documento anexo “informe de participación consolidado”.

6 Valoración del posicionamiento terapéutico

6.1 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 11 de noviembre del 2021 a través de la plataforma zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión durante la cual se aclararon, además, dudas con respecto a estos datos.

6.1.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (Especialista en anestesiología y reanimación, Máster en Cuidado Paliativo, Fellow en intervencionismo en dolor crónico y cuidados paliativos, master en tratamiento del dolor, especialista en medicina física y rehabilitación, especialista en geriatría, magíster en Ciencias Biológicas, especialista en anestesiología pediátrica, especialista en gerencia en salud ocupacional, máster en estudio y tratamiento del Dolor, especialista en neurocirugía, Fellow en investigación en trauma, PhD en Ciencias de la educación, Doctor Honoris Causa en emergencia y cuidado prehospitalario), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (dos epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un ingeniero matemático). En el documento adjunto se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

6.1.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

6.1.3 Discusión

Dentro del desarrollo de la búsqueda sistemática de la literatura no se encontró las moléculas reportadas en la Tabla 15 para el dolor crónico osteomuscular de origen mecánico, las cuales reportan evidencia en base de estudios de moléculas comparaciones activas y en su mayoría con placebo. Y no con moléculas activas como lo exige este posicionamiento; lo cual limita dar un veredicto sobre su uso en este posicionamiento. En general, la gran mayoría de la evidencia cuenta con una certeza moderada a baja de la evidencia. La molécula que tuvo mayor cantidad de evidencia y que tenía una valoración de la calidad con alta certeza fue el celecoxib, seguido para el aceclofenaco. En cuanto a costo-efectividad para los AINES derivados del ácido acético se sugiere como primera posición el diclofenaco y de segunda posición al aceclofenaco, para los coxibs la primera posición se sugiere para el celecoxib y segunda opción el etoricoxib. Para la segunda línea de tratamiento de las moléculas que se encontró las moléculas que se encontró con medias más confiables en cuanto a seguridad y efectividad fueron codeína/Acetaminofén, seguido del tramadol.

6.1.4 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a un formulario en google docs en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la Figura 9 se presentan los formularios enviados a los expertos.

Figura 9. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico

<p>Formulario para posicionamiento para primera línea de tratamiento</p> 	<p>Formulario para posicionamiento para segunda línea de tratamiento</p>  <table border="1"><thead><tr><th></th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th></tr></thead><tbody><tr><td>Tramadol/Acetaminofén</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr><tr><td>Codeína/Acetaminofén</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr><tr><td>Tramadol</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr><tr><td>Tapentadol</td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td><td><input type="radio"/></td></tr></tbody></table>		1	2	3	4	Tramadol/Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Codeína/Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tapentadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	1	2	3	4																						
Tramadol/Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																						
Codeína/Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																						
Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																						
Tapentadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																						

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Opioides	<input type="radio"/>									
Opioides	<input type="radio"/>									
Derivados	<input type="radio"/>									
Anticonvulsivos	<input type="radio"/>									
Anestésicos	<input type="radio"/>									
Neurolepticos	<input type="radio"/>									
Hipnóticos	<input type="radio"/>									
Laxantes	<input type="radio"/>									
Derivados	<input type="radio"/>									

Fuente: elaboración propia

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (151). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (152), Saari (153), Dummett (154), García y Martínez (155,156), entre otros.

6.2 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Tabla 54. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico para tratamiento de primera línea

Experto	Acetaminofén	Diclofenaco	Naproxeno	Celecoxib	Aceclofenaco	Nimesulida	Etoricoxib	Lornoxicam	Dexketoprofeno
1	1	3	2	6	7	9	5	8	4
2	1	5	4	8	3	2	9	6	7
3	3	1	5	2	4	6	7	8	9
4	1	3	4	2	7	5	6	8	9
5	2	2	2	3	1	3	1	2	1
Posición final (Regla de Borda)	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5	Posición 6	Posición 7	Posición 8	Posición 9

Fuente: elaboración propia

Tabla 55. Resultados de la votación individual y final para el posicionamiento terapéutico para tratamiento de segunda línea

Experto	Tramadol	Tramadol/acetaminofén	Codeína/Acetaminofén	Tapentadol
1	2	3	1	4
2	1	3	4	2
3	1	2	4	3
4	1	2	3	4
5	2	1	1	2
Posición final (Regla de Borda)	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4

6.3 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

Tabla 56. Posicionamiento terapéutico de primera línea

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
Primera línea	Acetaminofén	Posición 1
	Diclofenaco	Posición 2
	Naproxeno	Posición 3
	Celecoxib	Posición 4
	Aceclofenaco	Posición 5
	Nimesulida	Posición 6
	Etoricoxib	Posición 7
	Lornoxicam	Posición 8
	Dexketoprofeno	Posición 9

Fuente: elaboración propia

Tabla 57. Posicionamiento terapéutico de segunda línea

Línea de tratamiento	Tecnología	Posición
Segunda línea	Tramadol	Posición 1
	Tramadol/acetaminofén	Posición 2
	Codeína/Acetaminofén	Posición 3
	Tapentadol	Posición 4

Fuente: elaboración propia

De acuerdo con lo anterior, las moléculas que no se posicionaron dado que en la suficiente y extensa búsqueda de la literatura no arrojaron resultado, se nombran a continuación, aclarando que no se sugiere ordenamiento ni de prioridad de uso sobre alguna en particular.

Tabla 58. Moléculas que no se posicionaron para el tratamiento terapéutico de primera línea

Línea de tratamiento	Tecnología
----------------------	------------

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

Primera línea	Piroxicam
	Meloxicam
	Ketorolaco
	Ibuprofeno
	Dexibuprofeno
	Acemetacina
	Indometacina
	Ketoprofeno
	Oxaprozina
	Ácido mefenámico
	Ácido tolfenámico

Fuente: elaboración propia

Tabla 59. Moléculas que no se posicionaron para el tratamiento terapéutico de segunda línea

Línea de tratamiento	Tecnología
Segunda línea	Codeína/Ibuprofeno
	Hidrocodona/Acetaminofén (5mg/325mg)
	Hidrocodona/Naproxeno (5mg/250mg)
	Acetaminofén/Tiocolchicosido
	Naproxeno/Tiocolchicosido
	Ibuprofeno/Tiocolchicosido
	Acetaminofén/Tizanidina
	Ibuprofeno/Tizanidina
	Acetaminofén/Metocarbamol
	Ibuprofeno/Metocarbamol
	Ibuprofeno/Ciclobenzaprina

Fuente: elaboración propia

6.4 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

- El principal limitante de este documento respecto a las tecnologías, es que solo se posicionaron aquellas que tienen una indicación aprobada por el Invima en Colombia para este tipo de dolor. Siguiendo la metodología de búsqueda de evidencia, los medicamentos encontrados en la literatura, guías de práctica clínica y recomendaciones de los expertos clínicos en los paneles, incluyen medicamentos con antecedentes de uso en la práctica clínica, sin embargo, no cuentan con autorización de uso en Colombia otorgado por la autoridad competente en la indicación evaluada. Es así, como siendo imparciales y acogiendo con la evidencia, se incluyó todas las tecnologías en la evaluación de efectividad y seguridad, con el fin de evaluar todas las opciones recomendadas por expertos, literatura e indicaciones Invima en Colombia para evitar sacar conclusiones que pudieran introducir dudas o preferencias en los tratamientos. En los demás apartados, incluyendo el ejercicio de posicionamiento, solo se hace alusión exclusivamente a los medicamentos que cuentan con Indicación Invima en la condición de salud. De lo anterior se concluye que no se está sugiriendo el uso de moléculas por fuera de la indicación autorizada por la entidad competente, y que su uso representa una práctica no legal en el territorio colombiano.
- La búsqueda de la literatura de las tecnologías incluidas comparativamente entre las mismas intervenciones tiene varias limitaciones, la mayor parte de estudios se desarrollan en comparación con placebo, muchas guías y protocolos de manejo se basan en estos estudios para dar recomendaciones de manejo, lo cual limitó en gran parte la evaluación de efectividad, seguridad y evaluación económica de muchas moléculas incluidas en la pregunta PICO.
- La guía de práctica clínica más reciente publicada por NICE recomienda el paracetamol, la ketamina, corticosteroides, combinaciones de anestésicos con corticosteroides y antipsicóticos para el dolor primario crónico, sin embargo no encuentran moléculas que demuestre superioridad estadística para el manejo de del dolor crónico osteomuscular. Para la población puntual de osteoartritis, identifican una eficacia reducida del paracetamol en el tratamiento de la osteoartritis en comparación con lo que se pensaba anteriormente, sin embargo recomiendan que los profesionales de la salud deben considerar ofrecer paracetamol para aliviar el dolor además de los tratamientos básicos (2,157), es posible que se requiera una dosificación regular, varios de los estudios incluidos en este posicionamiento incluyen este tratamiento dentro del manejo crónico como alternativa de rescate en reagudización del dolor (158–164).
- Las guías sugieren que al ofrecer tratamiento con un inhibidor de COX-2/AINE oral, la primera opción debe ser un AINE estándar o un inhibidor de COX-2. En cualquier caso se recomienda se prescriba conjuntamente con inhibidores de la bomba de protones, eligiendo el que tenga el menor costo de adquisición (2).

- De este posicionamiento se puede sugerir que todos los AINE / inhibidores de la COX-2 orales tienen efectos analgésicos de magnitud similar, pero varían en su potencial toxicidad gastrointestinal, hepática y cardiorrenal; por lo tanto, al elegir el agente y la dosis, tenga en cuenta los factores de riesgo individuales del paciente, incluida la edad. Al recetar estos medicamentos, se debe considerar la evaluación apropiada y/o el monitoreo continuo de estos factores de riesgo.
- Se recomienda recetar AINE orales para el dolor crónico a la dosis efectiva más baja durante el período de tiempo más corto posible.
- Debe considerarse los opioides débiles (con o sin paracetamol) para controlar el dolor solo si un AINE está contraindicado, no se tolera o ha sido ineficaz.
- El uso de opioides no tiene un beneficio clínico significativo en el tratamiento del dolor lumbar crónico sin ciática. Por tanto, puede provocar efectos secundarios innecesarios para la persona, riesgo de dependencia y uso inadecuado de los recursos.
- Este posicionamiento encontró evidencia estadísticamente significativa con alta certeza a favor del celecoxib como primera línea de manejo por lo cual se sugirió como primera opción de los coxibs, para los derivados del ácido acético por costo efectividad se sugirió el uso del diclofenaco como primera opción de manejo, seguido del aceclofenaco.
- Para segunda línea de manejo en el grupo de los opioides se posicionó la codeína/acetaminofén, seguido del tramadol.
- Con base en la evidencia clínica y la experiencia de expertos clínicos se decide en el panel la posición de manera ordinal como se describe en la Tabla 54 la primera línea liderando el acetaminofén seguido del diclofenaco y naproxeno, para la segunda línea se define en primera posición el tramadol, seguido de tramadol/acetaminofén y codeína/acetaminofén (Tabla 55). El ranking final de primera y segunda línea, se presentan en la Tabla 56 y Tabla 57 De varias moléculas no se encontró evidencia científica por lo cual no se realiza el posicionamiento de estos tratamientos (Tabla 58 y Tabla 59).

Finalmente, el presente documento corresponde a un ejercicio amplio y suficiente de evaluación de la efectividad, seguridad y análisis económico de las tecnologías para la condición en salud específica. Sin embargo, se debe recordar que durante los insumos para el posicionamiento se sintetizó información sobre tecnologías sin aprobación específica para la condición por el INVIMA. Esta información se plasmó para minimizar el riesgo de sesgo de información y permitir un ejercicio amplio y suficiente de análisis de evidencia de las alternativas disponible en el país, sin embargo, esto no constituye una autorización para su uso en la condición, ya que todo uso de tecnología sanitaria en Colombia debe hacerse de acuerdo con la normativa vigente y a la aprobación explícita para su uso por parte del ente regulador INVIMA.

7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. National Institute for Healthcare and Clinical Excellence. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. NICE Guidel [Internet]. 2021;(April):NICE guideline [NG193]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng193/resources/chronic-pain-primary-and-secondary-in-over-16s-assessment-of-all-chronic-pain-and-management-of-chronic-primary-pain-pdf-66142080468421>
3. CIE-11 - CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad [Internet]. World Health Organization. 2021 [cited 2021 Jul 8]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
4. Flynn DM. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments. Am Fam Physician. 2020 Oct 15;102(8):465–77.
5. R D, B S. Multimodal Treatment of Chronic Pain. Med Clin North Am [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];100(1):55–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614719/>
6. Malik KM, Beckerly R, Imani F. Musculoskeletal disorders a universal source of pain and disability misunderstood and mismanaged: A critical analysis based on the U.S. model of care. Anesthesiol Pain Med. 2018;8(6).
7. Sifuentes-Giraldo WA, Morell-Hita JL. Protocolo diagnóstico del dolor crónico musculoesquelético. Med. 2017 Mar 1;12(27):1609–13.
8. Koechlin H, Whalley B, Welton NJ, Locher C. The best treatment option(s) for adult and elderly patients with chronic primary musculoskeletal pain: A protocol for a systematic review and network meta-analysis. Syst Rev. 2019;8(1).
9. OO B, JL J, DA V der W, JC H, NE F, J P. Effective treatment options for musculoskeletal pain in primary care: A systematic overview of current evidence. PLoS One [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Jul 10];12(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28640822/>
10. Rico MA. Fisiopatología del dolor musculoesquelético crónico. Medwave [Internet]. 2008 Sep 1 [cited 2021 Jul 8];8(08). Available from: </link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/1654>
11. Martín Mola E, Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ. Evaluación del dolor musculoesquelético crónico en la población adulta española y su manejo en Atención Primaria: actitudes, percepción del estado de salud y uso de recursos sanitarios. Semer - Med Fam. 2005;31(11).

12. Globe G, Farabaugh RJ, Hawk C, Morris CE, Baker G, Whalen WM, et al. Clinical Practice Guideline: Chiropractic Care for Low Back Pain. *J Manipulative Physiol Ther* [Internet]. 2016;39(1):1–22. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L607904611&from=export>
13. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi J V., Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther* 2021 101 [Internet]. 2021 Feb 11 [cited 2021 Jul 8];10(1):181–209. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40122-021-00235-2>
14. GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Erratum: Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Vol. 390, *The Lancet*. 2017; 2017.
15. JWS V, CG M, K W, J VZ, CB M, L D, et al. Low back pain. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Jul 9];4(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30546064/>
16. Nguyen C, Lefèvre-Colau MM, Kennedy DJ, Schneider BJ, Rannou F. Low back pain. *Lancet*. 2018 Dec 15;392(10164):2547.
17. Clark S, Horton R. Low back pain: a major global challenge. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2302.
18. R B, M van T, B Ö, LM C, A W, M S, et al. Low back pain: a call for action. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2018 Jun 9 [cited 2021 Jul 9];391(10137):2384–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29573871/>
19. JB G, JJ H-C, RG N, MA P, JO A, A J, et al. Prevalence of low back pain in Latin America: a systematic literature review. *Pain Physician* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2021 Jul 9];17(5):379–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25247896/>
20. Gross AR, Paquin JP, Dupont G, Blanchette S, Lalonde P, Cristie T, et al. Exercises for mechanical neck disorders: A Cochrane review update. *Man Ther*. 2016 Aug 1;24:25–45.
21. Cohen SP. Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Neck Pain. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 9];90:284–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.09.008>
22. S I, K A, K K, T S, T H, M M, et al. Shoulder pain has most impact on poor quality of life among various types of musculoskeletal pain in middle-aged and elderly people: Yakumo study. *Mod Rheumatol* [Internet]. 2020 May 3 [cited 2021 Jul 9];30(3):568–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31132288/>

23. Chronic Pain: Colombia - Expertscape.com [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://expertscape.com/ex/chronic+pain/c/co>
24. Vicente-Herrero MT, Casal Fuentes ST, Espí-López GV, Fernández-Montero A. Low back pain in workers. Occupational risk and related variables. *Rev Colomb Reumatol*. 2019 Oct 1;26(4):236–46.
25. CB O, CG M, RZ P, AC T, CC L, JF C, et al. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview. *Eur Spine J* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];27(11):2791–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29971708/>
26. Chou R, Côté P, Randhawa K, Torres P, Yu H, Nordin M, et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities. *Eur Spine J*. 2018 Sep 1;27:851–60.
27. J N, N R, C P van W, A K, R S. Thinking beyond muscles and joints: therapists' and patients' attitudes and beliefs regarding chronic musculoskeletal pain are key to applying effective treatment. *Man Ther* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Jul 9];18(2):96–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23273516/>
28. Eccleston C, Fisher E, Cooper TE, Grégoire MC, Heathcote LC, Krane E, et al. Pharmacological interventions for chronic pain in children: an overview of systematic reviews. *Pain*. 2019 Aug 1;160(8):1698–707.
29. Chapter 3. The General Musculoskeletal Examination | Systematic Musculoskeletal Examinations | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.uniandes.edu.co:8443/content.aspx?sectionid=41842862&bookid=384#55741177>
30. Tests for Musculoskeletal Disorders - Bone, Joint, and Muscle Disorders - MSD Manual Consumer Version [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/bone,-joint,-and-muscle-disorders/diagnosis-of-musculoskeletal-disorders/tests-for-musculoskeletal-disorders>
31. JJ W, P C, DA S, K R, H Y, S V, et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) Collaboration. *Eur J Pain* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Jul 9];21(2):201–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27712027/>
32. Chapter 6. Approach to the Patient with Hand, Wrist, or Elbow Pain | CURRENT Diagnosis & Treatment: Rheumatology, 3e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Jul 9]. Available from: <https://accessmedicine-mhmedical-com.ezproxy.uniandes.edu.co:8443/content.aspx?sectionid=42584889&book>

id=506#42585531

33. Durán J, Zitko P, Barrios P, Margozzini P. Chronic Musculoskeletal Pain and Chronic Widespread Pain in Chile. *JCR J Clin Rheumatol*. 2020;Publish Ah(00):1–7.
34. Will JS, Bury DC, Miller JA. Mechanical Low Back Pain. *Am Fam Physician* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Jul 9];98(7):421–8. Available from: www.aafp.org/afp
35. J B, L S, J L, M R, R S. Biomarkers for Musculoskeletal Pain Conditions: Use of Brain Imaging and Machine Learning. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144827/>
36. AL R, PN U, HL G, P S, CE B. Wrist Arthroscopy in Children and Adolescent With Chronic Wrist Pain: Arthroscopic Findings Compared With MRI. *J Pediatr Orthop* [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 9];37(5):e321–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28594695/>
37. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJE, Ostelo RWJG, Guzman J, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2015 Feb 18 [cited 2021 Jul 9];350. Available from: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h444>
38. A D. Managing Osteoarthritis and Other Chronic Musculoskeletal Pain Disorders. *Med Clin North Am* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 9];100(1):143–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26614724/>
39. C E, TE C, E F, B A, NM W. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2017 Aug 2 [cited 2021 Jul 9];8(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28770976/>
40. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 4;166(7):514–30.
41. Balter LJT, Wiwe Lipsker C, Wicksell RK, Lekander M. Neuropsychiatric Symptoms in Pediatric Chronic Pain and Outcome of Acceptance and Commitment Therapy. *Front Psychol*. 2021 Apr 9;12.
42. AN G, LDCM C, MJ H, FS S, GVFO G, MO A, et al. McKenzie Method of Mechanical Diagnosis and Therapy was slightly more effective than placebo for pain, but not for disability, in patients with chronic non-specific low back pain: a randomised placebo controlled trial with short and longer term follow-up. *Br J Sports Med* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jul 9];52(9):594–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28701365/>
43. C L, RF H. Pediatric Chronic Pain: Biopsychosocial Assessment and

- Formulation. *Pediatrics* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];138(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940762/>
44. BW L, PR F, SW D, KM K, C H-W, KJ M, et al. Managing Chronic Pain in Children and Adolescents: A Clinical Review. *PM R* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2021 Jul 9];7(11 Suppl):S295–315. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568508/>
 45. Birnie KA, Ouellette C, Do Amaral T, Stinson JN. Mapping the evidence and gaps of interventions for pediatric chronic pain to inform policy, research, and practice: A systematic review and quality assessment of systematic reviews. *Can J Pain*. 2020 Jan 1;4(1):129–48.
 46. Fisher E, Law E, Dudeney J, Palermo TM, Stewart G, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 29;2018(9).
 47. Battell E, Hathway GJ. Pain relief in children and adolescents. *Pain*. 2019 Aug 1;160(8):1687–8.
 48. Vega E, Beaulieu Y, Gauvin R, Ferland C, Stabile S, Pitt R, et al. Chronic non-cancer pain in children: We have a problem, but also solutions. *Minerva Anesthesiol*. 2018 Sep 1;84(9):1081–92.
 49. Thomas JM. Pharmacotherapy for treating chronic pain in children: A need for pragmatic idealism. *Paediatr Anaesth*. 2020 Feb 1;30(2):86–8.
 50. Malik NA. Revised definition of pain by “international association for the study of pain”: Concepts, challenges and compromises. Vol. 24, *Anaesthesia, Pain and Intensive Care*. 2020.
 51. Classification of Chronic Pain, Second Edition (Revised) | International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [cited 2021 Aug 13]. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/free-ebooks/classification-of-chronic-pain-second-edition-revised/>
 52. Garnica J. “Manual de prácticas de Farmacología Clínica.” Univ Nac Autónoma México Esc Nac Enfermería y Obstet. 2016;1(1):3–15.
 53. Uriah Guevara-López A, Covarrubias-Gómez A, Hernández-Ortiz A, Nacional de Ciencias Médicas Nutrición I, Subirán S. Parámetros para el manejo del dolor agudo MG Parámetros de práctica para el manejo del dolor agudo. *Cir Ciruj*. 2005;73:393–404.
 54. Fernández PL. Tratamiento farmacológico del dolor [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid - Facultad de medicina; 1996. p. 207–41. Available from: <https://revistas.ucm.es/index.php/CLUR/article/download/CLUR9596110207A/1487>
 55. Isla A, Mozas M, Cortázar JF, Arizmendi L, Manuel P, Torre F, et al. Avances

- en el tratamiento farmacológico del dolor crónico. Opioides [Internet]. Bilbao; 2006 [cited 2021 Aug 12]. p. 7. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-medica-bilbao-316-pdf-S0304485807745948>
56. Wolters Kluwer. UpToDate ® [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
 57. García-Andreu. J. Manejo básico del dolor agudo y crónico. Anest en México [Internet]. 2017 [cited 2021 Aug 12];29(1):77–85. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712017000400077
 58. Brunton L, Chabner BA, Knollman B. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. Fraga J de L, editor. México D.F.: Mc Graw Hill; 2012. 1623–1663 p.
 59. Alberto Berrocoso Martínez, Muñoz L de A, Baraza AA. Abordaje del dolor crónico no oncológico. Rev Clínica Med Fam [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 12];11(3). Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2018000300154
 60. Cleotilde Velasco, Plaza ES de. Tratamiento Farmacológico de los desórdenes Temporomandibulares [Internet]. Acta Odontológica Venezolana. 2003 [cited 2021 Aug 12]. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652003000200013
 61. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
 62. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 315 del 2020 [Internet]. 2020. p. 1–2. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 0315 de 2020.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%200315%20de%202020.pdf)
 63. Mujahid OM, Dey S, Iqbal J, Mistry T, Kalbande J, Khetarpal M. The Indian Society for Study of Pain, Cancer Pain Special Interest Group Guidelines on Pharmacological Management of Cancer Pain (Part I). 2020;(Part I):131–3.
 64. Raffa RB, Elling C, Tzschentke TM. Does ‘Strong Analgesic’ Equal ‘Strong Opioid’? Tapentadol and the Concept of ‘ μ -Load.’ Adv Ther 2018 3510 [Internet]. 2018 Sep 11 [cited 2021 Aug 12];35(10):1471–84. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-018-0778-x>
 65. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
 66. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937 p.
 67. Florez J. Farmacología Humana. 6a edición. S.A. EE, editor. 2014. 1197 p.

68. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios. España: Ministerio de sanidad - Gobierno de España; 2017.
69. Asociación latinoamericana de cuidados paliativos (ALCP). Uso de opioides en tratamiento del dolor - Manual para latinoamérica. 2009. p. 112.
70. Bio Ciencias ; Cardoso-Ortiz R, López-Luna J, Lor MA, Cuevas-Flores KB, Flores De La Torre MR, Covarrubias JA. Opioids: Pharmacology and epidemiology. Rev Bio Ciencias. 2020;7:955.
71. Portolés A; Lizasoain, J; Leza, J.C.; Moro, M.A; PLM. Velazquez-Farmacología Básica y Clínica. 18a Edició. Editorial médica Panamericana; 2008. 1369 p.
72. Solomon D. AINE: farmacología y mecanismo de acción. UpToDate. 2021.
73. Cátedra extraordinaria del dolor. Farmacología de los analgésicos no opiáceos (AINEs). España;
74. Martín S, Bermejo P, Marcos E. Relajantes musculares. Revisión. Farm Espac Salud. 2008;22(8):6.
75. Waldman HJ. Centrally acting skeletal muscle relaxants and associated drugs. J Pain Symptom Manage. 1994;9(7):434–41.
76. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
77. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic.
78. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Aug 16];150:124–33. Available from: <http://zefq-journal.com/article/S1865921719301953/fulltext>
79. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. Bogotá D.C. Colombia; 2020.
80. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
81. Che X, Cash R, Ng SK, Fitzgerald P, Fitzgibbon BM. A Systematic Review of the Processes Underlying the Main and the Buffering Effect of Social Support on the Experience of Pain. Clin J Pain [Internet]. 2018;34(11):1061–76. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L624866905&from=export>

82. DC H, N H, JP J, DA S, R I, JC C, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 16];14(4):429–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669367/>
83. JP J, R F, B D, R I, A B, N H, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 16];14(4):417–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21669366/>
84. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials | Cochrane Bias [Internet]. [cited 2021 Aug 16]. Available from: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
85. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014 Sep 24 [cited 2021 Aug 16];349. Available from: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5630>
86. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med J*. 2014 Sep;349:g5630.
87. Marengo JL, Pérez M, Navarro FJ, Martínez FG, Beltrán J, Salvatierra D, et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Investig*. 2000;19(4).
88. Goregaonkar A, Mathiazhagan KJ, Shah RR, Kapoor PS, Taneja P, Sharma A, et al. Comparative assessment of the effectiveness and tolerability of lornoxicam 8 mg BID and diclofenac 50 mg TID in adult indian patients with osteoarthritis of the hip or knee: A 4-week, double-blind, randomized, comparative, multicenter study. *Curr Ther Res - Clin Exp*. 2009;70(1).
89. Busse JW, Wang L, Kamaleldin M, Craigie S, Riva JJ, Montoya L, et al. Opioids for chronic noncancer pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448–60.
90. Enthoven WTM, Roelofs PDDM, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non - steroidal anti - inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(2).
91. Freynhagen R, Elling C, Radic T, Sohns M, Liedgens H, James D, et al. Safety of tapentadol compared with other opioids in chronic pain treatment: network meta-analysis of randomized controlled and withdrawal trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2021;37(1):89–100. Available from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007315741&from=export>

92. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Jama FG-, 2018 undefined. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *jamanetwork.com*. 2018;320(24):2564–79.
93. Huang H, Luo M, Liang H, Pan J, Yang W, Zeng L, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med [Internet]*. 2021 Feb 23 [cited 2021 Aug 16];22(2):352–62. Available from: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/22/2/352/5892885>
94. Jassal M, Egan G, Dahri K. Opioid Prescribing in the Elderly: A Systematic Review. *J Pharm Technol [Internet]*. 2020;36(1):28–40. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629111628&from=export>
95. Jung S-Y, Jang EJ, Nam SW, Kwon HH, Im SG, Kim D, et al. Comparative effectiveness of oral pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a network meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2018;28(6):1021–8.
96. Kim D, Cho S-K, Nam SW, Kwon HH, Jung S-Y, Jeon CH, et al. Cardiovascular and gastrointestinal effects of etoricoxib in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *J Rheum Dis*. 2017;24(5):293–302.
97. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2017;(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2>
98. Kroon FPB, Carmona L, Schoones JW, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD open [Internet]*. 2018;4(2):e000734. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/848f3ca96d2cfa5945d514a5284fd49390ea282f>
99. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. 2020. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/17929d48f10074900e1729f9f86d41a097f64b18>
100. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Betsch M, Catalano G, Driessen A, et al. The pharmacological management of chronic lower back pain. *Expert Opin Pharmacother [Internet]*. 2021;22(1):109–19. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med18&NEWS=N&AN=32885995>

101. Patel PB, Patel TK. Efficacy and safety of aceclofenac in osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Rheumatol*. 2017;4(1):11.
102. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, Katz JN, Losina E. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthr Cartil*. 2016;24(6):962–72.
103. Stewart M, Cibere J, Sayre EC, Kopec JA. Efficacy of commonly prescribed analgesics in the management of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2018;38(11):1985–97.
104. Yang J-H, Suk K-S, Lee B-H, Jung W-C, Kang Y-M, Kim J-H, et al. Efficacy and safety of different aceclofenac treatments for chronic lower back pain: prospective, randomized, single center, open-label clinical trials. *Yonsei Med J*. 2017;58(3):637–43.
105. Huang H, Pan J, Yang W, Chen H, Liang G, Zeng L, et al. Celecoxib vs diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(15).
106. Freynhagen R, Elling C, Radic T, Sohns M, Liedgens H, James D, et al. Safety of tapentadol compared with other opioids in chronic pain treatment: network meta-analysis of randomized controlled and withdrawal trials. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2021;37(1):89–100. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007315741&from=export>
107. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009865.pub2>
108. McDonagh MS, Selph SS, Buckley DI, Holmes RS, Mauer K, Ramirez S, et al. Nonopioid Pharmacologic Treatments for Chronic Pain [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2020. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/17929d48f10074900e1729f9f86d41a097f64b18>
109. Migliorini F, Maffulli N, Eschweiler J, Tingart M, Baroncini A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and gabapentinoids for chronic lumbar pain: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med Bull* [Internet]. 2021;138(1):85–95. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013329581&from=export>
110. Jassal M, Egan G, Dahri K. Opioid Prescribing in the Elderly: A Systematic Review. *J Pharm Technol* [Internet]. 2020;36(1):28–40. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629111628&from=export>
111. Kroon FPB, Carmona L, Schoones JW, Kloppenburg M. Efficacy and safety of non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment for hand

- osteoarthritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *RMD open* [Internet]. 2018;4(2):e000734. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/848f3ca96d2cfa5945d514a5284fd49390ea282f>
112. Mayrhofer F. Efficacy and long-term safety of dexibuprofen [S(+)-ibuprofen]: A short-term efficacy study in patients with osteoarthritis of the hip and a 1-year tolerability study in patients with rheumatic disorders. *Clin Rheumatol*. 2001;20(SUPPL. 1).
 113. Migliorini F, Maffulli N, Baroncini A, Eschweiler J, Tingart M, Quack V. Opioids for chronic low back pain management: a Bayesian network meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2021;14(5):635–41. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med18&NEWS=N&AN=33706636>
 114. Gregori D, Giacobelli G, Minto C, Barbetta B, Jama FG-, 2018 undefined. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Journal* [Internet]. 2018 [cited 2021 Aug 3];320(24):2564–79. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2719308>
 115. Hong J-Y, Song K-S, Cho JH, Lee JH. An updated overview of low back pain management in primary care. *Asian Spine J*. 2017;11(4):653.
 116. Boulkedid R, Abdou AY, Desselas E, Monégat M, de Leeuw TG, Avez-Couturier J, et al. The research gap in chronic paediatric pain: A systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Pain (United Kingdom)* [Internet]. 2018;22(2):261–71. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619150666&from=export>
 117. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 2020;173(9):730–8.
 118. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, Herrero-Beaumont G, Bruyère O, Rannou F, et al. Safety of oral non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(1):15–24.
 119. Salud I de ET en. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS; 2014.
 120. Londoño, John; Pelaez-Ballestas, Ingris; Cuervo, Francy; Angarita, Ignacio; Giraldo, Rodrigo; Rueda, Juan Camilo; Ballesteros, Jesus; Baquero, Roberto; Forero, Elías; Cardiel, Mario; Saldarriaga, Eugenia; Vasquez, Andrés; Arias, Sofia; Valero, Lina; Gonza AM. Prevalencia de la enfermedad reumática en

- Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol.* 2018;25(4):245–56.
121. Hoy, DG; Protani, M; Buchbinder R. The epidemiology of neck pain. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2010;24(6):783–92.
 122. Wu, A; March, L; Zheng, X; Huang, J; Wang, X., Zhao, J; Blyth, F. M; Smith, E; Buchbinder, R; Hoy D. Global low back pain prevalence and years lived with disability from 1990 to 2017: estimates from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2020;8(6).
 123. Cui, A; Li, H; Wang, D; Zhong, J; Chen, Y; Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine.* 2020;29–30.
 124. The National Institute for Health and Care - NICE. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. 2016.
 125. The National Institute for Health and Care - NICE. Osteoarthritis: care and management. 2014.
 126. Gauer, Robert; Semidey M. Diagnosis and Treatment of Temporomandibular Disorders. *Am Fam Physician.* 2015;91(6):378–86.
 127. Cimmino, Marco; Ferrone, Carmela; Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(2):173–83.
 128. Llopart-Carles, N; García-López SR-GJ. Disability-adjusted life expectancy lost due to pain severity and usual analgesic treatment among older adults with osteoarthritis in Spain. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(5):1285–95.
 129. Chen Y, Jobanputra P, Barton P, Bryan S, Fry-Smith A, Harris G, et al. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv).* 2008 Aug;12(11).
 130. Bessette L, Risebrough N, Mittmann N, Roussy J-P, Ho J, Zlateva G. Cost-utility of celecoxib use in different treatment strategies for osteoarthritis and rheumatoid arthritis from the Quebec healthcare system perspective. *J Med Econ.* 2009 Aug;12(3):246–58.
 131. Maetzel A, Krahn M, Naglie G. The cost effectiveness of rofecoxib and celecoxib in patients with osteoarthritis or rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug;49(3):283–92.
 132. Moore A, Phillips C, Hunsche E, Pellissier J, Crespi S. Economic Evaluation of Etoricoxib versus Non-Selective NSAIDs in the Treatment of Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis Patients in the UK: *Pharmacoeconomics.* 2004 Aug;22(10):643–60.
 133. Chirikov V V, Walker C, Stephens JM, Schepman P, Chambers R, Bakir M, et al. Evaluating the Cost-Effectiveness of Celecoxib versus Ibuprofen and

- Naproxen in Patients with Osteoarthritis in United Arab Emirates Based on the PRECISION Trial. *Clin Outcomes Res.* 2021 Aug;Volume 13:409–20.
134. Nasef SA, Shaaban AA, Mould-Quevedo J, Ismail TA. The cost-effectiveness of celecoxib versus non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton-pump inhibitors in the treatment of osteoarthritis in Saudi Arabia. *Health Econ Rev.* 2015 Dec;5(1):13.
 135. Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG. Value of Information in the Osteoarthritis Setting. *Pharmacoeconomics.* 2011 Mar;29(3):225–37.
 136. McCabe CJ, Akehurst RL, Kirsch J, Whitfield M, Backhouse M, Woolf AD, et al. Choice of NSAID and Management Strategy in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. *Pharmacoeconomics.* 1998;14(2):191–9.
 137. Loyd M, Rublee D, Jacobs P. An economic model of long-term use of celecoxib in patients with osteoarthritis. *BMC Gastroenterol.* 2007 Dec;7(1):25.
 138. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo JF, Torres-González R, Goycochea-Robles MV, Pacheco-Domínguez RL, Sánchez-García S, et al. Cost-effectiveness analysis for joint pain treatment in patients with osteoarthritis treated at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS): Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) vs. cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Cost Eff Resour Alloc.* 2008 Dec;6(1):21.
 139. Katz JN, Smith SR, Collins JE, Solomon DH, Jordan JM, Hunter DJ, et al. Cost-effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of knee osteoarthritis in older patients with multiple comorbidities. *Osteoarthr Cartil.* 2016 Mar;24(3):409–18.
 140. Yen Z-S, Lai M-S, Wang C-T, Chen L-S, Chen S-C, Chen W-J, et al. Cost-effectiveness of treatment strategies for osteoarthritis of the knee in Taiwan. *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1797–803.
 141. Kamath CC, Kremers HM, Vanness DJ, O'Fallon WM, Cabanela RL, Gabriel SE. The Cost-Effectiveness of Acetaminophen, NSAIDs, and Selective COX-2 Inhibitors in the Treatment of Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Value Heal.* 2003 Mar;6(2):144–57.
 142. Ooba N, Yamaguchi T, Kubota K. The impact in Japan of regulatory action on prescribing of dopamine receptor agonists: analysis of a claims database between 2005 and 2008. *Drug Saf.* 2011;34(4):329–38.
 143. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Pages - SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
 144. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Trámites en Línea - Consultas Públicas [Internet]. [cited 2020 Oct 26]. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_enc

abcum.jsp

145. Rosen J, Niazi F, Dysart S. Cost-Effectiveness of Treating Early to Moderate Stage Knee Osteoarthritis with Intra-articular Hyaluronic Acid Compared to Conservative Interventions. *Adv Ther.* 2020 Jan;37(1):344–52.
146. Sullivan PW G V. Preference-based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Mak.* 2006;26(4):410–20.
147. Luengo-Fernandez R, Gray AM BL. Quality of life after TIA and stroke: ten-year results of the Oxford vascular study. *Neurology.* 2013;81(18):1588–95.
148. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2015. 445 p.
149. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud. 2014.
150. DANE. Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.
151. Borda J. Mémoire sur les élections au scrutin. París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
152. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice.* 1981;36(1):153–8.
153. Saari D. Basic geometry of voting. Berlín: Springer-Verlag; 1995.
154. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare.* 1998;15:289–296.
155. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice.* 2002 Jul;112(1/2):167–84.
156. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.
157. Healey EL, Afolabi EK, Lewis M, Edwards JJ, Jordan KP, Finney A, et al. Uptake of the NICE osteoarthritis guidelines in primary care: a survey of older adults with joint pain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018;19(1):1–9.
158. Bingham CO, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology.* 2007;46(3).
159. Dahlberg LE, Holme I, Høye K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol.* 2009;38(2).
160. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual MLG, Fleming RRB. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: A double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther.* 2011;18(3).

161. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: A randomized, double-blind, Double-dummy Trial. *J Int Med Res.* 2012;40(4).
162. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res.* 2001;29(6).
163. McKenna F, Weaver A, Fiechtner JJ, Bello AE, Fort JG. COX-2 specific inhibitors in the management of osteoarthritis of the knee: A placebo-controlled, randomized, double-blind study. *J Clin Rheumatol.* 2001;7(3).
164. Schnitzer TJ, Dattani ID, Seriola B, Schneider H, Moore A, Tseng L, et al. A 13-week, multicenter, randomized, double-blind study of lumiracoxib in hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol.* 2011;30(11).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico
para el dolor crónico osteomuscular mecánico no oncológico

CID: PMC5335881