

Informe técnico para el posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico para el dolor crónico no oncológico osteomuscular mecánico

Generalidades de la condición de salud

El dolor osteomuscular mecánico (DOM) es una de las causas principales de dolor crónico no oncológico y de discapacidad laboral (1). Entre las principales causas de DOM se destacan el síndrome de dolor miofascial, el dolor lumbar crónico, el dolor cervical, las osteoartrosis principalmente de cadera y rodilla (1), 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) (2). Clínicamente se caracteriza por empeorar con la actividad física y presentar alivio temporal con el reposo (3). Se considera 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 mielínicas (4).

Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico

La terapia farmacológica es quizás uno de los recursos más importantes en el manejo del dolor; la base está constituida por dos grandes grupos de fármacos (5):

- Fármacos opiáceos (analgésicos mayores).

- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (analgésicos menores) (6).

Las herramientas farmacológicas más utilizadas son los AINE y el paracetamol. Para los pacientes con dolor musculoesquelético con afectación de múltiples articulaciones y sin contraindicaciones para este grupo de medicamentos, los AINE orales son medicamentos de primera línea apropiados. El acetaminofén o paracetamol se considera como primera línea en algunos tipos de dolor como osteoartrosis (7,8).

Mecanismo de acción

Analgésicos opioides

El 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 (9).

Antiinflamatorios no esteroideos (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 A₂ (10).

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 (9).

Paracetamol (Acetaminofén)

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 (10).

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) (11).

Esquemas de dosificación

En la **Tabla 1** se presenta la dosificación de los analgésicos empleados en el manejo del dolor crónico no oncológico de origen mecánico, de acuerdo con las líneas de tratamiento establecidas.

Tabla 1. Esquemas de dosificación

Medicamento	ATC	Dosificación
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO AGUDO)		
Indometacina	M01AB01	Mantenimiento: 25 mg c/6h. Hasta por 10 días
Ketorolaco	M01AB15	Dosis promedio 40 mg/día - Máximo 1 semana
Piroxicam	M01AC01	20 mg c/24 h. Uso por máximo 1 semana
Ácido mefenámico	M01AG01	Dosis promedio de 250 mg cada 6 h. 5-7 días máximo
Ácido tolfenámico	M01AG02	Dosis promedio de 200 mg c/8h. Máximo 7 días
Nimesulida	M01AX17	Dosis promedio de 100 mg al día. Asociado a falla hepática. Máximo por 5-7 días
PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO POR 3 SEMANAS)		
Paracetamol (acetaminofén)	N02BE01	500 mg c/6 horas o 1 g c/8h
Diclofenaco	M01AB05	100 mg c/24 h
Acemetacina	M01AB11	120 mg al día
Aceclofenaco	M01AB16	100 mg c/12h (sólidos orales convencionales)



Medicamento	ATC	Dosificación
		200 mg c/24 h (liberación modificada)
Lornoxicam	M01AC05	8 mg cada 12 horas, se puede hasta por 3 semanas
Meloxicam	M01AC06	Dosis promedio 7,5 mg una vez al día por 3 semanas
Ibuprofeno	M01AE01	Dosis promedio de 400 mg cada 8 horas, 2-3 semanas máximo
Naproxeno	M01AE02	250 mg c/12 h, 1 mes máximo con función renal conservada
Ketoprofeno	M01AE03	Dosis promedio de 150 mg día
Oxaprozina	M01AE12	Dosis promedio de 1200 mg
Dexibuprofeno	M01AE14	Se toma una dosis promedio de 800 mg/día
Dexketoprofeno	M01AE17	25 mg c/8h
Loxoprofeno	M01AE	Dosis habitual de 60 mg c/8h. No muy usual
Celecoxib	M01AH01	Dosis promedio de 200 mg día. Sin patología cardiovascular existente y reciente
Etoricoxib	M01AH05	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)
SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO (MANEJO POR CICLOS DE 10 DÍAS CADA MES)		
Ibuprofeno/Metocarbamol	M03BA53	Una tableta cada 8 horas; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días (dosis en base a metocarbamol)
Acetaminofén/Metocarbamol	M03BA53	Una tableta de 325mg/400 mg cada 6 horas; los relajantes musculares pueden emplearse de forma crónica en ciclos mensuales de 10 días
Naproxeno/Tiocolchicósido	M03BX55	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

Medicamento	ATC	Dosificación
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	M03BX55	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
Acetaminofén/Tiocolchicósido	M03BX55	Se reporta dosis en base a acetaminofén 325 mg c/6 h; uso en ciclos de 10 días cada mes
Acetaminofén/Tizanidina	M03BX	Se reporta dosis en base a acetaminofén 325 mg c/6 h; uso en ciclos de 10 días cada mes
Ibuprofeno/Tizanidina	M03BX	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
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	M03BX	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
Tramadol	N02AX02	50 mg c/8h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales
		150 mg - 200 mg c/24 h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales
Tapentadol	N02AX06	100 mg c/12h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales
Codeína/Acetaminofén	N02AJ06	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide (8mg) c/8 h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales
Codeína/Ibuprofeno	N02AJ08	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide c/8 h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales. Dosis estimada en base a ibuprofeno
Tramadol/Acetaminofén	N02AJ13	Se recomienda usar la dosis más baja del opioide c/8 h. De acuerdo a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales (dosis calculada en base a acetaminofén)

Medicamento	ATC	Dosificación
Hidrocodona/Acetaminofén	N02BE51	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 a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales
Hidrocodona/Naproxeno	N02AJ	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 a concepto en panel se estima también utilización por ciclos mensuales

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (12), AEMPS (13), medicamentos a un clic (14); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

Efectividad y seguridad de las tecnologías

Teniendo en cuenta el alcance del posicionamiento se planteó la pregunta de investigación que orientó la evaluación de efectividad y seguridad siguiendo la estructura PICO (P: Población; I: Intervención; C: Comparadores; O: Desenlaces, del inglés *Outcome*) (

Tabla 2 y Tabla 3). Para la formulación de la pregunta de investigación se consultaron diferentes fuentes de la literatura (15), posteriormente se refinó con los expertos que hacen parte del grupo desarrollador y, por último se puso en consideración ante un panel de expertos temáticos.

Tabla 2. Pregunta de investigación en estructura PICOT para el tratamiento farmacológico de primera línea en el

osteomuscular mecánico.

Población	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular mecánico, 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 • Osteoartritis • Artritis crónica por virus de Chikunguña
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 <ul style="list-style-type: none"> ○ M01AB01 Indometacina ○ M01AB06 Diclofenaco ○ M01AB15 Ketorolaco

	<ul style="list-style-type: none"> ○ 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 ○ 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)

Evidencia que promueve Confianza

	<ul style="list-style-type: none"> • Western Ontario y McMaster (WOMAC) <p>Calidad de vida 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 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) • Beck Depression Inventory (BDI, BDI-1A, BDI-II) <ul style="list-style-type: none"> • Sueño <p>Parámetros de medida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BPI subescala de sueño <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

Tabla 3. Pregunta de investigación en estructura PICOT para tratamiento farmacológico de segunda línea en el dolor osteomuscular mecánico

Población	<p>Personas, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico de origen osteomuscular, mecánico, 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
------------------	---

Evidencia que promueve Confianza

Intervención (Tratamientos)

Tratamiento farmacológico:

Anilidas:

- N02BE01 Paracetamol

AINES en combinación con no psicodépticos: M03BA, A03DB – Combinaciones de AINES y/o Anilidas con relajantes musculares

- M03BA53 Ibuprofeno/Metocarbamol
- M03BA53 Acetaminofén/Metocarbamol
- M03BX55 Naproxeno/Tiocolchicosido
- M03BX55 Ibuprofeno/Tiocolchicosido
- M03BX55 Acetaminofén/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:

• **Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides**

- 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)

• **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 Parámetros de medida: <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) Calidad de vida Parámetros de medida: <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) Función física Parámetros de medida: <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) Parámetros de medida: <ul style="list-style-type: none">• 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)

Evidencia que promueve Confianza

- **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

Teniendo en cuenta que el objetivo del posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informando de la evidencia con respecto a una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos analgésicos, se utilizaron como comparadores las mismas intervenciones independiente del grupo al que pertenecieran. Esto fue puesto a consideración del panel de expertos y fue aprobado.

Se llevaron a cabo 2 revisiones sistemáticas de la literatura (una de RSL y otra de ECA) para buscar la evidencia sobre efectividad y seguridad de los medicamentos AINE, anilidas, relajantes musculares y combinaciones entre los mismos y de opioides débiles o moderados y de estos en combinación con analgésicos no opioides en las bases de datos, utilizando una sintaxis para cada uno de los grupos de posicionamiento. Los

terminos de búsqueda utilizados fueron los correspondientes a la población, intervención y comparadores; no se incluyeron los desenlaces en la búsqueda.

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores de forma independiente analizando títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos (BC y EV). Este proceso se realizó utilizando la herramienta Rayyan®. Los desacuerdos fueron resueltos entre los dos sin necesidad de intervención de un tercer evaluador.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de los estudios a través de la lectura del texto completo con el fin de confirmar que cumplieran con los criterios de elegibilidad específicos (inclusión y exclusión) de acuerdo con la pregunta de evaluación formulada. Cinco revisores de manera individual y pareada realizaron la selección por texto completo (NO, FS, AC, BC, MC y EV) y un revisor verificó los estudios excluidos (BC). Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso entre los revisores, no fue necesario un tercer revisor. La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se realizó mediante la herramienta ROBIS en el caso de las revisiones sistemáticas y Rob2 para los ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad para inclusión en la evaluación de efectividad y seguridad fueron:

Evidencia que promueve Confianza

- revisiones sistematicas.
- 2 ensayos clínicos aleatorizados.

A continuación, se presentan de forma categorizada por desenlace los resultados encontrados en los estudios incluidos. Las premisas para leer los cuadros son:

	Diferencia estadísticamente significativa entre los medicamentos comparados
Negrita	Diferencia estadísticamente significativa entre los medicamentos comparados con alta certeza de la evidencia
Texto rojo	Evidencia de metanálisis en red
	Sin diferencia estadísticamente significativa entre los medicamentos comparados
Certeza:	Alta Moderada Baja Muy Baja
	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕○ ⊕⊕○○ ⊕○○○

Los estudios encontrados se usaron para evaluar cinco desenlaces de efectividad (dolor, función física, calidad de vida, sueño y angustia) y dos de seguridad (eventos adversos graves y suspensión de tratamiento por eventos adversos), las columnas representan la intervención de interés.

Desenlaces de efectividad
Desenlace 1: Dolor

Tabla 4: Reduccion del dolor con celecoxib

Dolor	Celecoxib
--------------	-----------



Tramadol	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	MD 75 (66.49 - 77.90) ⊕⊕⊕⊕9	DM 158 (152.4, 163.9) ⊕⊕⊕⊕9	DME 0.79 (-1.23, 2.83) ⊕⊕⊕⊕17
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	SDM -0.17 (-0.31, -0.04) ⊕⊕⊕⊕18	DM 1.90 (-3.68, 7.48) ⊕⊕⊕⊕20	DME 0.51 (-1.57, 2.64) ⊕⊕⊕⊕19	MD -2.0 (-5.32, 1.32) ⊕⊕⊕⊕20		
Etoricoxib	DME -0.82 (-3.17, 1.54) ⊕⊕⊕⊕17	DM 0.55 (-3.97, 5.07) ⊕⊕⊕⊕28	SDM -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	MD -4.6 (-5.49, -3.70) ⊕⊕⊕⊕11	SDM -0.11 (-0.45, 0.23) ⊕⊕⊕⊕18						
Acetoclofenaco	DME 0.52 (-3.35, 4.41) ⊕⊕⊕⊕17							
Indometacina	SDM -0.22 (-0.47, 0.04) ⊕⊕⊕⊕18							

Se encuentra una reducción a favor del celecoxib en 16 comparaciones reportadas, en su mayoría contra el tramadol (una de ellas resultado de red), y once de ellas con alta certeza de la evidencia.

Tabla 5. Reducción del dolor con acetaminofén, diclofenaco y acetoclofenaco

Evidencia que promueve Confianza

Dolor	Acetaminofen			Diclofenaco			Acetoclofenaco				
Naproxeno	DM 0.32 (-0.39, 1.03) ⊕⊕⊕⊕	DM 0.53 (-0.3, 1.37) ⊕⊕⊕⊕	DME: -0.65 (-2.55, 1.27) ⊕⊕⊕⊕				SMD -0.76 (-4.75, 3.23) ⊕⊕⊕⊕	DM: -4.7 (-4.35, 1) ⊕⊕⊕⊕			
Diclofenaco	SMD 0.11 (-2.24, 2.47) ⊕⊕⊕⊕						DME -0.53 (-1.05, 0.00) ⊕⊕⊕⊕	SMD 0.03 (-3.28, 3.27) ⊕⊕⊕⊕	MD 1.02 (1.2, 0.84) ⊕⊕⊕⊕	DM 1.05 (1.18, 0.86) ⊕⊕⊕⊕	DM 1.01 (1.2, 0.86) ⊕⊕⊕⊕
Celecoxib				DM 12.2 (2.2, 22.1) ⊕⊕⊕⊕	DM 13.00 (3.11, 22.89) ⊕⊕⊕⊕	SMD 0.51 (-1.57, 2.64) ⊕⊕⊕⊕					
Indometacina						SDM -0.04 (-0.32, 0.24) ⊕⊕⊕⊕					
Acetoclofenaco	DM 7.64 (0.44, 14.85) ⊕⊕⊕⊕	SMD 0.12 (-3.91, 4.14) ⊕⊕⊕⊕									
Etoricoxib	SMD -1.22 (-4.05, 1.61) ⊕⊕⊕⊕			SMD -1.33 (-4.46, 1.77) ⊕⊕⊕⊕			SMD -1.34 (-5.85, 3.17) ⊕⊕⊕⊕				
Tramadol						DM 0.39 (8.5) ⊕⊕⊕⊕					
Acetaminofen							DME -0.32 (-0.63, -0.02) ⊕⊕⊕⊕				
Piroxicam							DME 0.12 (-0.16, 0.40) ⊕⊕⊕⊕				

El acetaminofén evidencia diferencias en el control del dolor al compararse con el acetoclofenaco con alta certeza de la evidencia. El diclofenaco muestra mejor control del dolor en dos comparaciones cuando se evaluo con el celecoxib, alta certeza de la evidencia, para el acetoclofenaco se encuentran que es

mejor en cuatro comparaciones, tres con el diclofenaco y una con alta certeza de la evidencia con el acetaminofén (Tabla 5).

Tabla 6. Desenlace 1: Reduccion del dolor con naproxeno, etoricoxib, codeína plus acetaminofén, nimesulida y lornoxicam

Dolor	Naproxeno	Etoricoxib			Codeína/ Acetaminofen	Nimesulida	Lornoxicam
Naproxeno		DM-0.43 (-31.0, -30.16) ⊕⊕⊕○7	DM -0.24(-0.34,0.82) ⊕⊕○⊕7	SDM -0.02 (-0.19, 0.15) ⊕⊕○○18			
Diclofenaco	SMD -0.07 (-0.30, 0.16) ⊕○○○18	SMD 0.76 (-1.53, 3.07) ⊕○○○17	DM -0.02 (-0.17,0.13) ⊕⊕⊕○24	DM 2.51(-1.50, 6.51) ⊕⊕⊕○8	SDM -0.09 (-0.24,0.05) ⊕○○○18	SDM -0.06 (-0.37, 0.25) ⊕○○○18	DM-0.29 (-0.64, 0.06) ⊕⊕⊕○25
Celecoxib		DM -1.63 (-5.37,2.10) ⊕⊕⊕○6	RR 0.74 (0.49, 1.12) ⊕⊕⊕○6				
Indometacina	DME -0.12 (-0.47,0.24) ⊕⊕○○18	SDM -0.14 (-0.45,0.18) ⊕○○○18				SDM -0.11 (-0.51,0.31) ⊕○○○18	
Nimesulida	SMD -0.01 (-0.23, 0.20) ⊕⊕○○18	DM -0.03 (-0.30, 0.24) ⊕⊕○○18					
Etoricoxib	SMD -0.57 (-3.12, 1.98) ⊕○○○17						
Tramadol	SMD 1.04, (3.21 -1.14) ⊕⊕○○				DM -0.7 (-0.88, -0.51) ⊕⊕○○4		

Para la codeína más acetaminofén se encuentra una disminución del dolor comparado con el tramadol con baja certeza de la evidencia, Para el naproxeno, lornoxicam y nimesulida no se encontraron diferencias. El etoricoxib muestra mayor reducción del dolor comparado con el naproxeno con moderada certeza.

Tabla 7. Reduccion del dolor con tramadol, Dexketoprofeno,

Evidencia que promueve Confianza

tramadol plus acetaminofén y piroxicam

Dolor	Tramadol				Dexketoprofeno	Tramadol/ Acetaminofen
Naproxeno	SMD -1.04 (-3.21, 1.14) ⊕⊕○○17	DM -7,21 (-11.90,-2.51) ⊕○○○1				DM-7.2 (-11.9-2.5) ⊕○○○14
Diclofenaco	DM 1.9 (-4.59,8.39) ⊕○○○1	MD 0.3 (0.8,5) ⊕⊕⊕○2	MD 1.4 (0 a 5.8) ⊕⊕⊕○2	SMD -0.27 (-3.08, 2.55) ⊕○○○17	DM -5.9 (-14.2, 2.3) ⊕⊕⊕○26	
Celecoxib						DM 0.9 (1.54,0.25) ⊕⊕○○15
Aceclofenaco	SMD -0.28 (-4.61, 4.04) ⊕⊕○○17					
Etoricoxib	SMD -1.60 (-4.65, 1.41) ⊕○○○17					
Acetaminofen	SMD -0.39 (-2.91, 2.15) ⊕⊕○○17					

La evidencia no mostro diferencias entre las moléculas del dexketoprofeno, para el tramadol más acetaminofén hay dos medidas que muestran ser mejores con baja y muy baja certeza de la evidencia, comparada con el celecoxib y con el naproxeno, para el tramadol se encuentra una medida a favor comparada con el naproxeno con muy baja certeza.

Desenlace 2 Funcion fisica

Tabla 8: Funcion fisica: para el celecoxib, aceclofenaco y lornoxicam

Función física	Celecoxib				Aceclofenaco	Lornoxicam
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		



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) ⊕○○○		
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	MD 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
Aceclofenaco	DME -1.27 (-4.58, 2.01) ⊕⊕⊕○9						
Piroxicam					MD 0.07 (-0.14, 0.27) ⊕⊕⊕○10		

El desenlace de la función física nos muestra que se encontró cuatro comparaciones entre moléculas, el celecoxib comparado con el tramadol con alta certeza y con el naproxeno con certeza moderada donde es mejor el control a favor del celecoxib, para el aceclofenaco dos medidas estadísticamente significativas a favor una 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 9. Funcion física para el tramadol, acetaminofén, piroxicam, etoricoxib y tramadol plus acetaminofén

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, 2.83) ⊕⊕⊕○9			DME -0.96 (-3.22, 1.30) ⊕⊕⊕○9	DM -0.1 (-0.36, 0.29) ⊕⊕⊕○10	

Evidencia que promueve Confianza

	2.84 ⊕⊕○○9			1.29 ⊕⊕○○9		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 (-1.19, 0.79) ⊕○○○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

La evidencia no mostro diferencias entre las diferentes moléculas. El etoricoxib comparado con el celecoxib si mejora, certeza moderada.

Tabla 10. Desenlace 2: Funcion física para el naproxeno y diclofenaco

Función física	Diclofenaco	Naproxeno
Tramadol	DM: -1,9 (-4.59, 8.39) ⊕⊕○○1	
Etoricoxib	DME -0.60 (-4.25, 3.04) ⊕○○○9	DME -0.13 (-3.17, 2.93) ⊕○○○9
Diclofenaco		DME 0.48 (-2.14, 3.11) ⊕⊕○○9
Aceclofenaco		DM:-0.03 (-0.36; 0.29) ⊕⊕⊕○10

La evidencia no mostro diferencias entre las diferentes moléculas.

Desenlace 3: Sueño

Tabla 11. Desenlace sueño para el tramadol y celecoxib

Sueño	Tramadol	Celecoxib



Diclofenaco	DM 0.5 (-0.05,1.05) ⊕⊕⊕⊕⊕1	
Tramadol		MD 0.8 (0.39,1.20) ⊕⊕⊕⊕⊕2

En cuanto el sueño pocos estudios lo miden y se encontró dos medidas, que mostraron superioridad el celecoxib contra el tramadol con una alta certeza en la evidencia.

Desenlace 4: Angustia

Tabla 12. Desenlace angustia para el tramadol más acetaminofen

Angustia	Tramadol/Acetaminofén
Celecoxib	MD -0.2 (-2.50,2.1) ⊕⊕⊕⊕⊕1

Para el desenlace de angustia no evidenció diferencias entre las moléculas comparadas.

Desenlace 5: Calidad de vida

Tabla 13. Calidad de vida para el celecoxib y acetaminofén

Calidad de vida	Celecoxib					Acetaminofén
	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	
Tramadol						
Celecoxib						DM: -0.4 (-17.6, 27.1) ⊕⊕⊕⊕⊕1

Para la calidad de vida, se encuentran tres medias significativas a favor del celecoxib en su comparación con el tramadol con el score de SF-36 con su componentes físicos y mentales con alta certeza de la evidencia.

Evidencia que promueve Confianza

Desenlaces de seguridad

Desenlace 1: Eventos adversos serios

Tabla 14. Eventos adversos serios para el etoricoxib

Med Intervención	Diclofenaco	Naproxeno	Celecoxib
Etoricoxib	RR 1.09 (0.7,1.6) ⊕⊕⊕⊕⊕8	RR 0.14 (0.03,0.59) ⊕⊕⊕⊕⊕11	RR 3 (0.12,72.90) ⊕⊕⊕⊕⊕5
	RR 0.98 (0.37; 2.61) ⊕⊕⊕⊕⊕9	RR 5.66 (0.27,117.35) ⊕⊕⊕⊕⊕11	RR1.03(0.06,16.38) ⊕⊕⊕⊕⊕4
	1.96 (0.28, 21.59) ⊕⊕⊕⊕⊕8	RR 1.07 (0.98,1.05) ⊕⊕⊕⊕⊕6	
	1.05(0.51, 2.17) ⊕⊕⊕⊕⊕9	Eventos Adversos (EA):	
	DR 1 (-1.7, 1.7) ⊕⊕⊕⊕⊕15	Hemorragia de vías digestivas	
	RR 0.9 (-0.9,3.2) ⊕⊕⊕⊕⊕7	EA cardiovasculares (Stroke, IAM, ICC)	
	RR 0.78 (0.21,2.92) ⊕⊕⊕⊕⊕9	Eventos adversos	
	RR 1.55 (0.06,37.7) ⊕⊕⊕⊕⊕10	Trombosis venosa	
	RR 1.31 (0.64,2.69) ⊕⊕⊕⊕⊕8	Disfunción Renal	
	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			

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 15. Eventos adversos serios para el celecoxib, diclofenaco y tramadol

Eventos Adversos	Diclofenaco	Celecoxib	Tramadol

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
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		
Eventos Adversos (EA):	Hemorragia de vías digestivas	Elevación enzimas hepáticas		EA cardiovasculares (Stroke, IAM, ICC)		

No existe evidencia para la comparación entre las combinaciones encontradas.

Tabla 16. Eventos adversos serios para el celecoxib, diclofenaco y tramadol

Eventos Adversos	Aceclofenaco		Naproxeno		
Diclofenaco	RR 0.71 (0.38, 1.30) ⊕⊕⊕⊕1	RR 1.00 (0.14, 7.08) ⊕⊕⊕⊕1			
Etoricoxib			RR 1.07 (0.98, 1.05) ⊕⊕⊕⊕6	RR 0.42 (0.15, 1.21) ⊕⊕⊕⊕11	RR 5.66 (0.27, 117.35) ⊕⊕⊕⊕11
Piroxicam	RR 0.56 (0.17, 1.89) ⊕⊕⊕⊕16	RR 0.29 (0.08; 1.03) ⊕⊕⊕⊕16			
Eventos adversos	Elevación enzimas hepáticas		Hemorragia de vías digestivas		

No existe evidencia para la comparación entre las combinaciones encontradas.

Desenlace 2: Suspensión del tratamiento por eventos adversos serios

Tabla 17. Suspensión del tratamiento por eventos adversos serios para el etoricoxib, tramadol, tapentadol, naproxeno y acetaminofen

Evidencia que promueve Confianza

Suspensión del tratamiento	Etoricoxib				Tramadol	Tapentadol	Naproxeno	Acetaminofén
Diclofenaco	RR 0,6 (0,14; 3,35) ⊕⊕⊕⊕7	RR: 0.5 (0.43, 0.58) ⊕⊕⊕⊕2	DR 1.3 (-3.3 a 5.9) ⊕⊕⊕⊕3	RR 0,33 (0,03; 3,12) ⊕⊕⊕⊕7	RR 1.06 (0.48 a 2.38) ⊕⊕⊕⊕12			
Tramadol						OR: 0.31 (0.1, 0.9) ⊕⊕⊕⊕6		
Acetaminofén							RR: 1.3 (0.9; 1.4) ⊕⊕⊕⊕5	
Naproxeno								RR 1.3 (0.9 a 1.4) ⊕⊕⊕⊕5

Para la suspensión de tratamiento por los eventos adversos serios, se encontró más riesgo de presentar este desenlace con el etoricoxib con una moderada certeza de la evidencia comparado con el diclofenaco y para el tapentadol comparado con el tramadol.

Tabla 18. Suspensión del tratamiento por eventos adversos serios para el celecoxib, aceclofenaco, diclofenaco y codeína plus acetaminofen

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) ⊕⊕⊕⊕0					RR 2.87 (1.25 a 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	

El celecoxib muestra superioridad comprado 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 sólo.

Evaluación económica

El análisis se realizó orientado al tratamiento en primera línea de acuerdo con la historia natural de la condición, teniendo en cuenta la seguridad en términos de el desarrollo de eventos adversos (hiponatremia y reacciones psiquiátricas), ya que no se identificaron diferencias a nivel de efectividad que fueran estadísticamente significativas o clínicamente relevantes. Por otro lado, para la segunda línea no se realizó un posicionamiento terapéutico, sin embargo, se tuvo en cuenta para los costos de la finalización de la primera línea.

Dependiendo de la intensidad del tratamiento se tomo el costo de los diferentes grupos terapéuticos. En la

Tabla 19 se presentan los costos del tratamiento farmacológico para primera línea con manejo agudo de 7 días y en la Tabla 20

Evidencia que promueve Confianza

muestra el costo de tratamiento para un manejo de tres semanas.

Tabla 19. Primera línea - costos del tratamiento farmacológico manejo agudo

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Piroxicam	SOLCN	\$ 1.223	\$ 1.223	\$ 1.223
Ácido mefenámico	SOLCN	\$ 2.641	\$ 2.684	\$ 2.743
Ácido tolfenámico	SOLCN	\$ 66.318	\$ 66.318	\$ 66.318
Nimesulida	SOLCN	\$ 1.009	\$ 1.009	\$ 1.009
Acetaminofén	SOLCN	\$ 1.808	\$ 1.952	\$ 3.934

*SOLCN=Sólidas orales de liberación convencional normal
*SOLCA= Sólidas orales de liberación convencional acelerada
*SOLM= Sólidas orales de liberación modificada
*LOLC= Líquidas orales de liberación convencional

Tabla 20. Primera línea - costos del tratamiento farmacológico manejo 3 meses

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Indometacina	SOLCN	\$ 6.142	\$ 6.392	\$ 6.555
Diclofenaco	SOLCN	\$ 1.063	\$ 1.134	\$ 1.467
Diclofenaco	SOLM	\$ 9.862	\$ 10.689	\$ 12.051
Acemetacina	SOLCN	\$ 64.125	\$ 64.125	\$ 64.125
Aceclofenaco	SOLCN	\$ 52.585	\$ 57.543	\$ 80.723
Aceclofenaco	SOLM	\$ 93.870	\$ 101.913	\$ 116.284
Lornoxicam	SOLCN	\$ 115.500	\$ 115.500	\$ 115.500
Meloxicam	SOLCN	\$ 1.215	\$ 1.215	\$ 1.215
Ibuprofeno	SOLCN	\$ 396	\$ 402	\$ 405
Naproxeno	SOLCN	\$ 7.003	\$ 7.107	\$ 7.172
Ketoprofeno	SOLCN	\$ 3.829	\$ 3.829	\$ 3.829

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Ketoprofeno	SOLM	\$ 100.934	\$ 137.012	\$ 211.924
Oxaprozina	SOLCN	\$ 86.318	\$ 97.336	\$ 114.551
Dexibuprofeno	SOLCN	\$ 75.056	\$ 79.495	\$ 89.721
Dexketoprofeno	SOLCN	\$ 100.627	\$ 120.463	\$ 122.144
Celecoxib	SOLCN	\$ 6.446	\$ 6.446	\$ 6.446
Loxoprofeno	SOLCN	\$ 371.304	\$ 1.059.480	\$ 1.512.108
Etoricoxib	SOLCN	\$ 10.907	\$ 11.195	\$ 25.079
Ibuprofeno/Metocarbamol	SOLCN	\$ 131.135	\$ 135.296	\$ 156.347

*SOLCN= Sólidas orales de liberación convencional normal
 *SOLCA= Sólidas orales de liberación convencional acelerada
 *SOLM= Sólidas orales de liberación modificada
 *LOLC= Líquidas orales de liberación convencional

La segunda línea se tuvo en cuenta para los costos de la terminación de la primera línea. En la **Tabla 21** se encuentran los costos del tratamiento farmacológico anual en segunda línea.

Tabla 21. Segunda línea - Costos del tratamiento farmacológico anual por cada 10 días al mes

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Naproxeno/Tiocolchicósido	SOLCN	\$ 506.983	\$ 596.668	\$ 643.338
Ibuprofeno/Tiocolchicósido	SOLCN	\$ 456.793	\$ 520.552	\$ 688.904
Acetaminofén/Tiocolchicósido	SOLCN	\$ 1.076.477	\$ 1.169.750	\$ 1.169.750
Acetaminofén/Tizanidina	SOLCN	\$ 249.574	\$ 286.717	\$ 327.787
Ibuprofeno/Tizanidina	SOLCN	\$ 568.066	\$ 568.066	\$ 568.066
Ibuprofeno/Ciclobenzaprina	SOLCN	\$ 442.767	\$ 448.689	\$ 460.535
Tramadol	LOLC	\$ 3.492	\$ 4.246	\$ 6.742
Tramadol	SOLCN	\$ 6.165	\$ 6.165	\$ 6.165
Tramadol	SOLM	\$ 155.406	\$ 176.612	\$ 237.147

Evidencia que promueve Confianza

Esquema	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
Tapentadol	SOLM	\$ 125.339	\$ 131.480	\$ 138.920
Codeína/Acetaminofén	SOLCN	\$ 2.794	\$ 3.413	\$ 3.608
Codeína/Ibuprofeno	SOLCN	\$ 77.349	\$ 77.349	\$ 77.349
Tramadol/Acetaminofén	SOLCN	\$ 11.615	\$ 14.840	\$ 19.402
Hidrocodona/Acetaminofén	SOLCN	\$ 21.285	\$ 30.283	\$ 63.608
Hidrocodona/Naproxeno	SOLCN	\$ 119.826	\$ 119.826	\$ 119.826

*SOLCN= Sólidas orales de liberación convencional normal
 *SOLCA= Sólidas orales de liberación convencional acelerada
 *SOLM= Sólidas orales de liberación modificada
 *LOLC= Líquidas orales de liberación convencional

Para modelar el curso natural de la condición se construyó un árbol de decisión con dos brazos, el paciente puede presentar eventos adversos serios o por el contrario no experimentar eventos adversos, como se presenta en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

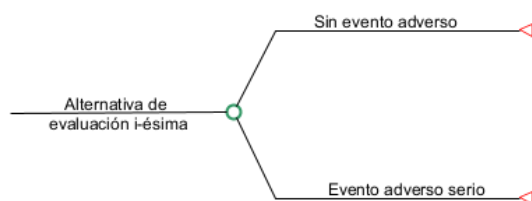
El modelo se sustenta en varios supuestos:

- 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.

- El valor de referencia del umbral de costo-efectividad, se encuentra entre un PIB per cápita equivalente a \$ 19.910.146 y tres PIB per cápita de \$ 59.730.438.

Figura 1. Modelo de decisión.



Fuente: elaboración propia.

Por medio del modelo de decisiones, se obtuvieron resultados del análisis de costo-efectividad (ACE) para cada una de las comparaciones en la que se encontró evidencia. Los resultados se muestran a continuación por grupo de evidencia:

Tabla 22. Resultados ACE del grupo 1 – Análisis de costo efectividad incremental – diclofenaco y aceclofenaco

Estrategia	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	ACE
Diclofenaco	\$ 4.269	0,688003				Sí
Aceclofenaco	\$ 298.238	0,683195	\$ 293.968	0,004	\$ 61.146.542	No

Fuente: elaboración propia.

Evidencia que promueve Confianza

Los resultados del caso base muestran que diclofenaco es una opción dominante respecto a aceclofenaco ya que diclofenaco presenta menores costos y mayores AVAC que aceclofenaco.

Tabla 23. Resultados ACE del grupo 2 – Análisis de costo efectividad incremental – etoricoxib y celecoxib

Estrategia	Costos esperados	AVAC esperados	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	ACE
Celecoxib	\$ 19.350	0,6881				Sí
Etoricoxib	\$ 335.857	0,6879	\$ 316.506	0,0001	\$ 2.265.614.302	No

Fuente: elaboración propia.

En la comparación entre los ANIES coxibs, celecoxib es una alternativa que domina a Etoricoxib debido a que celecoxib presenta menores costos y mayores AVAC que su comparador.

Valoración del posicionamiento terapéutico y recomendación

Posterior al análisis de los insumos presentados, el comité de valoración de posicionamiento determinó lo siguiente:

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación, basado en los resultados de efectividad, seguridad y evaluación económica de los medicamentos que cuentan con indicación y registro sanitario Invima, además de los medicamentos que se encontró con indicación para este tipo

de dolor en la literatura y guías de práctica clínica, la cual se presentan a continuación:

Tabla 24. 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

Tabla 25. 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

destacar que este posicionamiento se logra teniendo en cuenta exclusivamente con los medicamentos que tenían indicación por registro sanitario y además contaban con evidencia científica

Conclusiones

- 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 acogiéndose 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

Evidencia que promueve Confianza

- 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 **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** 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 (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). El ranking final de primera y segunda línea, se presentan en la **Tabla 24** y **Tabla 25**. De varias moléculas no se encontró evidencia científica por lo cual no se realiza el posicionamiento de estos tratamientos.

Referencias

1. Flynn DM. Chronic Musculoskeletal Pain: Nonpharmacologic, Noninvasive Treatments. *Am Fam Physician*. 2020 Oct 15;102(8):465–77.
2. 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/>
3. 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>

Evidencia que promueve Confianza

4. EI- 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>
5. 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>
6. 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>
7. Wolters Kluwer. UpToDate® [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
8. 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&id=S2448-87712017000400077
9. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmacología básica y clínica. 2010. 915–937 p.
10. Portolés A; Lizasoain, J; Leza, J.C.; Moro, M.A.; PLM. Velazquez-Farmacología Básica y Clínica. 18a Edició. Editorial médica Panamericana; 2008. 1369 p.



11. Martín S, Bermejo P, Marcos E. Relajantes musculares. Revisión. *Farm Espac Salud*. 2008;22(8):6.
12. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
13. 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.
14. Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Medicamentos a un clic.
15. 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>
16. 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.
17. 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).
18. 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).
19. 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).
20. 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).
21. 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).
22. 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).
23. 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).