

Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2017 Sep-Oct; 17(8):e7063 doi: 10.5867/medwave.2017.08.7063

¿Es la duloxetina una alternativa en el tratamiento de la artrosis?

Autores: Joaquín Ananías[1,2], Sebastián Irrázaval[2,3]

Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Traumatología y Ortopedia, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

E-mail: sirraz@med.puc.cl

Citación: Ananías J, Irrázaval S. Is duloxetine an alternative in the treatment of osteoarthritis?. *Medwave* 2017 Sep-Oct; 17(8):e7063 doi: 10.5867/medwave.2017.08.7063

Fecha de envío: 5/9/2017

Fecha de aceptación: 11/10/2017

Fecha de publicación: 18/10/2017

Resumen

INTRODUCCIÓN: Muchos pacientes con artrosis persisten con síntomas a pesar del tratamiento no quirúrgico. Se ha planteado el uso de duloxetina en estos casos, sin embargo, no está clara su real utilidad clínica. **MÉTODOS:** Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, reanalizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:** Identificamos cuatro revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen cuatro estudios aleatorizados. Concluimos que la duloxetina produce una leve mejoría del dolor y la funcionalidad en pacientes con artrosis, pero se asocia a efectos adversos frecuentes, por lo que el balance entre beneficios y riesgos probablemente no es favorable.

Problema

La artrosis es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial y motivo de consulta frecuente, tanto en atención primaria como a nivel de especialidad. La persistencia del dolor a pesar del tratamiento no quirúrgico suele ser una de las causas que motivan la consulta, sin que existan alternativas claramente establecidas para el manejo.

La duloxetina ha sido utilizada en diversas condiciones que cursan con dolor crónico, debido a sus efectos inhibitorios a nivel central, por lo que podría ser una alternativa terapéutica en pacientes con artrosis que persisten con dolor a pesar del tratamiento habitual. Sin embargo, su uso se asocia a efectos adversos, los que incluyen fatiga, somnolencia, constipación e hipertensión arterial.

Métodos

Para responder esta pregunta utilizamos Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y reanalizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using Epistemonikos*), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

Mensajes clave

- Duloxetina produce una leve mejoría del dolor y la funcionalidad en pacientes con artrosis, pero se asocia a efectos adversos frecuentes.
- Considerando que los efectos adversos son sustantivos, el balance entre beneficios y riesgos probablemente no es favorable.

Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemónikos más abajo.</p>	<p>Encontramos cuatro revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4] que incluyen cuatro estudios primarios, reportados en seis referencias [5],[6],[7],[8],[9],[10]. Todos corresponden a ensayos controlados aleatorizados.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Tres ensayos analizaron particularmente artrosis de rodilla [5],[6],[8] y uno no lo especificó [7]. Tres ensayos mencionaron un promedio de WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) entre 50 a 57 [5],[6],[8] y uno no lo mencionó [7]. El promedio de edad fue entre 61 y 69 años en los distintos ensayos. El porcentaje de mujeres fue en promedio entre 16 y 77% en los diferentes ensayos.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos utilizaron duloxetina por vía oral. Un ensayo utilizó dosis de 60 mg al día inicial, la cual fue aumentada a 120 mg al día a las 7 semanas en pacientes que reportaron una reducción del dolor menor al 30% [5]. Un ensayo utilizó dosis de 60 mg al día [6]. Un ensayo empleó una dosificación flexible entre 60 a 120 mg al día, teniendo como base un tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en dosis terapéutica [7]. Un ensayo aleatorizó a dos grupos distintos de pacientes. Uno utilizó 60 mg al día y el otro 120 mg al día [8].** Todos los ensayos permitieron el uso de analgesia concomitante. Todos los ensayos compararon contra placebo.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los desenlaces, de acuerdo con como fueron agrupados en las revisiones sistemáticas identificadas, fueron: efecto en la intensidad del dolor (analizado como disminución o mejoría), impresión global de mejoría reportada por el paciente, subescala de funcionalidad física del WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index), efectos adversos.</p>

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

** Esta información fue obtenida directamente desde los estudios primarios.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la duloxetina está basada en tres ensayos aleatorizados que incluyen 1011 pacientes [5],[7],[8]. Ninguna revisión identificada logró extraer los datos del ensayo restante de manera que pudiera ser incorporados a un metanálisis. Los tres ensayos evaluaron mejoría en el dolor, funcionalidad y efectos adversos. El resumen de los resultados es el siguiente:

- El uso de duloxetina produce una disminución del dolor de dudosa relevancia clínica en pacientes con artrosis. La certeza de la evidencia es alta.
- El uso de duloxetina produce una mejoría de la funcionalidad de dudosa relevancia clínica en pacientes con artrosis. La certeza de la evidencia es alta.
- La duloxetina se asocia a efectos adversos frecuentes. La certeza de la evidencia es alta.

Duloxetina para artrosis				
Pacientes	Personas con artrosis			
Intervención	Duloxetina			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto***		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN duloxetina	CON duloxetina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Dolor * (0 a 10 puntos)	3 puntos *****	2,12 puntos	--	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DM: 0,88 menos (Margen de error: 0,65 a 1,11 menos)			
Funcionalidad ** (0 a 100 puntos)	18 puntos *****	13,75 puntos	--	⊕⊕⊕⊕ Alta
	DM: 4,25 menos (Margen de error: 5,82 a 2,68 menos)			
Efectos adversos	73 por 1000	155 por 1000	RR 2,13 (1,43 a 3,17)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 82 pacientes más (Margen de error: 31 a 158 más)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95%.
 RR: Riesgo relativo.
 DM: Diferencia media
 GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Dolor: evaluado con escala numérica basada en la escala de Likert de cero a diez puntos (cero = sin dolor, diez = el peor dolor que pueda imaginar).
 **Cuestionario WOMAC consta de 24 preguntas donde el paciente debe evaluar cuanto dolor, rigidez o dificultad presenta al realizar cada una de las actividades que se detallan en el cuestionario. Las respuestas posibles son: ninguno, poco, bastante, mucho o muchísimo, y éstas entregan cero, uno, dos, tres y cuatro puntos respectivamente. El puntaje total va de cero a 96 puntos (siendo peor funcionalidad a mayor puntaje).
 ***Los riesgos **SIN duloxetina** están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo **CON duloxetina** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). Los efectos adversos incluyen: náuseas, fatiga, constipación, hiperhidrosis, somnolencia, mareos, diarrea, insomnio y boca seca.
 *****Se utilizó el promedio del estudio con mayor peso en el metanálisis [7].

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*
⊕⊕⊕⊕ Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.
⊕⊕⊕○ Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.
⊕⊕○○ Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.
⊕○○○ Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.
*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'. †Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

- Si bien la intención de este resumen era incluir artrosis en general, considerando todas las posibles articulaciones afectadas, los estudios encontrados se focalizan específicamente en artrosis de rodilla. Sin embargo, en ausencia de evidencia directa para las otras articulaciones, parece razonable extrapolar las conclusiones de este resumen.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

- Los desenlaces incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos para la toma de decisiones clínicas de acuerdo con la opinión de los autores del resumen. Además, realizamos una búsqueda en la iniciativa COMET (*Core Outcome Measures in Effectiveness Trials*) en la cual, se encontró un artículo [11] al respecto que señala que, como consenso, el grupo de desenlaces más relevantes incluye: dolor articular, funcionalidad, calidad de vida en relación con la salud, situación laboral, mortalidad, reoperación, readmisión hospitalaria y satisfacción global con el resultado del tratamiento.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

- Si bien el beneficio observado sobre dolor o funcionalidad es estadísticamente significativo, se trata de un efecto de pequeña cuantía, que se encuentra por debajo de las diferencias mínimamente importantes reportadas en la literatura [12].
- Considerando que los efectos adversos son sustantivos, el balance entre beneficios y riesgos probablemente no es favorable.

Consideraciones de recursos

- Si bien la duloxetina es un medicamento ampliamente disponible en la mayoría de los países del mundo, tiene en general un costo relativamente elevado. Teniendo en cuenta el escaso o nulo beneficio reportado, el aumento en los efectos adversos y el costo, el balance entre costo y beneficio es claramente desfavorable.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

- Dada la evidencia presentada en este resumen la mayoría de los pacientes y tratantes debiesen desestimar el uso de esta intervención.
- Sin embargo, frente a la ausencia de alternativas terapéuticas claramente efectivas, podría existir variabilidad en las decisiones clínicas tomadas por pacientes individuales.
- Las recomendaciones en contra del uso de esta intervención en las principales guías clínicas debieran hacer que la variabilidad sea menor en las decisiones tomadas por los clínicos.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

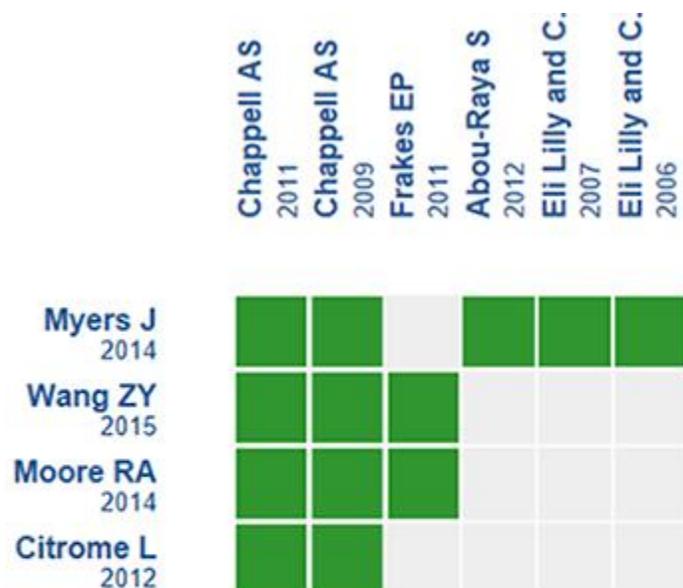
- Las revisiones incluidas en este resumen difieren entre sí. Una revisión [1] concluye no haber encontrado diferencias entre duloxetina y otros tratamientos vía oral de segunda línea. Dos revisiones [2],[3] reportan que la duloxetina sería mejor que el placebo en disminuir el dolor, mejorar la funcionalidad y que tendría efectos adversos considerados aceptables para el tratamiento del dolor por artrosis. Finalmente, otra revisión [4] determina que el efecto de la duloxetina en el manejo del dolor es conservador y que probablemente el efecto que genera está influenciado por la experiencia en la práctica clínica del profesional que indica el tratamiento (los autores basan esta conclusión en que la distribución del efecto no fue normal, pocos pacientes tuvieron respuesta promedio y los promedios no son un descriptor apropiado).
- Las conclusiones de este resumen discrepan parcialmente con las principales guías internacionales sobre artrosis: la guía de la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) [13] señala que duloxetina sería útil como tratamiento para artrosis de rodilla en pacientes sin ninguna comorbilidad y en aquellos pacientes con artrosis en múltiples articulaciones. La guía de la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* (AAOS) [14] no menciona el uso de duloxetina para artrosis.

¿Puede que cambie esta información en el futuro?

- La probabilidad que las conclusiones de este resumen cambien con futuros estudios es baja, debido a la alta certeza de la evidencia existente.
 - Existe al menos un ensayo publicado que no está incluido en las revisiones sistemáticas identificadas [15]. Nuevas revisiones incorporando este ensayo podrían aportar nuevos antecedentes.
 - No identificamos ensayos en curso en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Duloxetina para la artrosis](#)

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares

metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí (<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>)

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos (www.epistemonikos.org).

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Referencias

1. Myers J, Wielage RC, Han B, Price K, Gahn J, Paget MA, et al. The efficacy of duloxetine, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and opioids in osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Mar 11;15:76 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Wang ZY, Shi SY, Li SJ, Chen F, Chen H, Lin HZ, et al. Efficacy and Safety of Duloxetine on Osteoarthritis Knee Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Med.* 2015 Jul;16(7):1373-85 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
3. Citrome L, Weiss-Citrome A. A systematic review of duloxetine for osteoarthritic pain: what is the number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed? *Postgrad Med.* 2012 Jan;124(1):83-93 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Moore RA, Cai N, Skljarevski V, Tölle TR. Duloxetine use in chronic painful conditions--individual patient data responder analysis. *Eur J Pain.* 2014 Jan;18(1):67-75 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain Pract.* 2011 Jan-Feb;11(1):33-41 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Helmii M. Duloxetine for the management of pain in older adults with knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Age Ageing.* 2012 Sep;41(5):646-52 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011 Dec;27(12):2361-72 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009 Dec;146(3):253-60 | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
9. Eli Lilly and Company. Duloxetine vs. Placebo in the Treatment of Osteoarthritis Knee Pain. 2007 | [Link](#) |
10. Eli Lilly and Company. Duloxetine Versus Placebo for Osteoarthritis Knee Pain. 2006 | [Link](#) |
11. COMET Initiative. Defining an International Standard Set of Outcome Measures for Patients With Hip or Knee Osteoarthritis: Consensus of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Hip and Knee Osteoarthritis Working Group. *Arthritis Care and Research.* 2016;68(11):1631-39 | [CrossRef](#) |
12. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):29-33
13. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014 Mar;22(3):363-88
14. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013 Sep;21(9):577-9
15. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, He D, Wang CN, Dueñas H, Skljarevski V, Yue L. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Jun;25(6):832-838. | [CrossRef](#) |

Correspondencia a:

[1] Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Centro de Innovación UC Anacleto Angelini
Avda. Vicuña Mackenna 4860
Macul
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.