



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 017-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018 EFICACIA Y SEGURIDAD DE TAPENTADOL EN COMPARACIÓN CON TERAPIA DE SOPORTE EN PACIENTES CON DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO SEVERO, REFRACTARIO O INTOLERANTE A TRATAMIENTO CONVENCIONAL FÍSICO Y FARMACOLÓGICO

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Mayo, 2018



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Luis Emmanuel Wong Espejo – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
6. María Luisa Soriano Soriano – Médica Anestesióloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de tapentadol en comparación con terapia de soporte en pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 017-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú, 2018.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

ACP	American College of Physicians
ASIPP	American Society of Interventional Pain Physicians
AVAC	Años Ajustado por la Calidad de Vida
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DCI	Denominación común internacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos insumos y drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Association
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
FBSS	Failed back surgery syndrome
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation
IASP	International Association for the Study of Pain
LP	Liberación prolongada
MA	Metaanálisis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
RS	Revisión sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium

CONTENIDO

<u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u>	5
<u>II. INTRODUCCIÓN</u>	9
<u>A. ANTECEDENTES</u>	9
<u>B. ASPECTOS GENERALES</u>	10
<u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TAPENTADOL</u>	12
<u>III. METODOLOGÍA</u>	14
<u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	14
<u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	14
<u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u>	15
<u>IV. RESULTADOS</u>	16
<u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	16
<u>B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	19
<u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA</u>	19
<u>ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA</u>	22
<u>iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS</u>	25
<u>iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS</u>	26
<u>V. DISCUSIÓN</u>	32
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	35
<u>VII. RECOMENDACIONES</u>	37
<u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	38
<u>IX. ANEXOS</u>	42
<u>ANEXO N.º 01: CONDICIONES DE USO</u>	42

I. RESUMEN EJECUTIVO

- El dolor neuropático puede definirse como un dolor que aparece debido a una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, por lo que, consiste en un conjunto de síntomas y no en un diagnóstico per se. La prevalencia de dolor neuropático se encuentra entre 7 % y 10 % a nivel global. Las personas manifiestan presentar alodinia, hiperalgesia, anestesia dolorosa y alteración positiva o negativa de la sensibilidad.
- Para el tratamiento del dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico, incluyendo opioides débiles (tramadol) y fuertes (oxicodona y morfina), EsSalud sólo cuenta con terapias de soporte invasivas, como las infiltraciones locales, bloqueos nerviosos, estimulaciones eléctricas, entre otras opciones. Sin embargo, dada la poca evidencia de su eficacia y su agresividad, las terapias de soporte invasivas se consideran el último escalón (cuarto escalón) en el manejo del dolor según la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), por lo que, se plantea el uso de tapentadol como una alternativa farmacológica, más aún si se tiene en cuenta que este se considera como un medicamento dentro del tercer escalón de manejo del dolor junto con oxicodona y morfina.
- El medicamento tapentadol de liberación prolongada (LP) es un analgésico opioide fuerte de acción central, agonista del receptor μ e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, indicado para dolor severo agudo o en dolor neuropático en adultos que requieren uso de opioides de largo plazo, y de efecto prolongado. Debido a que tapentadol presenta este doble mecanismo de acción (agonista del receptor μ e inhibidor de recaptación de noradrenalina), este se convierte en una alternativa de tratamiento en pacientes que ya han recibido opioides fuertes, como oxicodona o morfina, ya que estos sólo actúan sobre los receptores μ .
- Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico, en comparación con terapias de soporte invasivos. La pregunta PICO consiste en determinar si se debe emplear otro opioide fuerte, tapentadol, o se debe emplear terapias de soporte invasivas.
- Basado en la revisión de la evidencia disponible hasta abril 2018, con respecto al uso de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo y refractario o intolerante al tratamiento convencional físico y farmacológico, no

se identificó evidencia que encajara de manera directa con la pregunta PICO de interés. Es decir, no se identificaron estudios donde se compara directamente (*“head-to-head”*) tapentadol con terapias de soporte invasivas en pacientes refractarios a otras terapias. Por lo tanto, se decidió incluir evidencia que evalúa: 1) el uso de tapentadol en dolor neuropático crónico severo en comparación con placebo, 2) el uso de tapentadol como terapia de reemplazo en comparación con opioides fuertes en dolor neuropático crónico severo, y 3) el uso de terapias de soporte invasivas en dolor neuropático crónico severo en comparación con placebo.

- Por un lado, se incluyó el estudio de Buynak et al., 2010 que compara el efecto y seguridad de tapentadol frente a placebo en el manejo de dolor lumbar crónico y fue analizado en la GPC de la Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas para el Dolor (ASIPP, por sus siglas en inglés), las ETS del Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés) y de la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés). Por otro lado, se incluyó el estudio de Gálvez et al., 2013 dado que realiza una comparación del nivel del dolor neuropático crónico en pacientes que anteriormente recibieron morfina con el nivel del dolor al recibir tapentadol. Finalmente, se incluyeron dos revisiones sistémicas (RS), el estudio de Dworkin et al., 2013 que analiza el manejo del dolor neuropático crónico mediante un manejo intervencionista y el estudio de Finnerup et al., 2015 que evalúa la farmacoterapia para el dolor neuropático en adultos.
- Las guías de práctica clínica (GPC) de la ASIPP y de la Sociedad Canadiense del Dolor (CPS, por sus siglas en inglés) refieren que no existe evidencia clara sobre la eficacia de tapentadol para el manejo de dolor neuropático crónico. Las GPC refieren que los estudios evaluados no presentan una calidad adecuada, debido a su heterogeneidad, con respecto a la población de estudio, el tiempo de seguimiento y el medicamento comparador. Por otro lado, en relación con las terapias de soporte invasivas, las guías mencionan que no existe evidencia que permita dilucidar su utilidad en el dolor neuropático crónico en pacientes que hayan fallado a opioides fuertes.
- Con respecto a las tres evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) incluidas en el presente documento, existen conclusiones divergentes. Por un lado, la CADTH y la del Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés) no recomiendan el uso de tapentadol en caso de dolor neuropático de difícil tratamiento en pacientes en cuidado no paliativo, ni con dolor no específico, al ser comparado con oxicodona, placebo y tramadol. Sin embargo, en la actualidad CADTH hace referencia a un nuevo reporte, que se encuentra en revisión final, donde sí se indica el uso de tapentadol para el manejo del dolor severo que requiere de tratamiento con analgésicos opioides de larga duración de manera diaria y continua, que sea sensible al tratamiento

con opioides, y en quienes el resto de las alternativas sean inadecuadas. Por otro lado, el Consorcio Escocés de Medicamentos (SMC, por sus siglas en inglés) indica el uso de tapentadol de LP para el manejo de dolor crónico severo que sólo puede ser manejado con opioides, y con falla terapéutica a sulfato de morfina. Se observa que las ETS de SMC, 2011 y de CADTH, 2018 cuya población objetivo son pacientes con antecedente de falla terapéutica a morfina, similar a lo que ocurre en la población de la pregunta PICO de interés del presente documento, sí recomiendan el uso de tapentadol.

- Se encontraron dos revisiones sistemáticas (RS), la RS de Finnerup et al., 2015 acerca del uso de tapentadol en el manejo de dolor neuropático crónico, considerando a tapentadol como un analgésico de cuarta línea, detrás de los opioides fuertes (oxicodona y morfina), donde se menciona que la evidencia para su uso en dicha población es escasa e inconclusa; y la RS de Dworkin et al., 2013 que evalúa el uso de las terapias de soporte invasivas sin encontrar evidencia que permita establecer una estrategia terapéutica con estas.
- El ECA Buynak et al., 2010 realiza la comparación de la eficacia y seguridad entre placebo, tapentadol y oxycodona en el manejo del dolor lumbar crónico severo. Al evaluar la comparación entre tapentadol y placebo, se observa que tapentadol disminuye de manera clínicamente significativa el nivel de dolor a las 12 semanas de tratamiento, mejora de manera estadísticamente significativa indicadores de estado de salud (a través de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D), y no genera un incremento significativo de los eventos adversos, al ser comparado con placebo. Si bien los resultados se basan en un tratamiento por 15 semanas, y se debe realizar estudios de larga duración para determinar la eficacia y seguridad como terapia de un cuadro crónico, la evidencia mostrada permite presumir una ventaja en el uso de tapentadol, en comparación con placebo, para el manejo del dolor neuropático crónico severo.
- El ECA Gálvez et al., 2013 compara el nivel de dolor y seguridad con tapentadol en pacientes que fueron tratados con morfina, tal como la población de la pregunta PICO de interés del presente documento. En base a los resultados de este ensayo, se observa que tapentadol LP es por lo menos tan efectivo como los opioides pertenecientes al tercer escalón de acuerdo con la escalera analgésica de la OMS, para el manejo de dolor lumbar crónico severo en pacientes que han respondido a estos medicamentos, pero han mostrado baja tolerancia. Es así como, tapentadol puede ser considerado una opción terapéutica en pacientes que han recibido morfina.
- Asimismo, el estudio de Gálvez et al., 2013 encontró una mejora en la calidad de vida de los pacientes que usaron tapentadol por 12 semanas, en comparación con placebo. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en varios resultados, por un lado, la disminución de la intensidad

del dolor, del puntaje de ansiedad y depresión; y, por otro lado, un incremento en el puntaje de calidad de vida y del puntaje del cuestionario de salud (SF-36).

- El estudio de Gálvez et al., 2013 realizó una comparación pre-post de la incidencia de eventos adversos al recibir tapentadol por 12 semanas en pacientes que tienen el antecedente de haber recibido opioides del tercer escalón analgésico de la OMS previo al estudio, observándose una reducción estadísticamente significativa en todos los eventos adversos (constipación, náuseas, fatiga, somnolencia, entre otros). En relación con las terapias de soporte invasivas, no se ha encontrado evidencia sobre su seguridad en el tratamiento del dolor neuropático.
- De esta manera, a pesar de no haber estudios que realicen la comparación directa entre tapentadol y terapias de soporte invasivas, la revisión de la evidencia sugiere que tapentadol muestra una eficacia por lo menos similar a otros opioides débiles (tramadol) y opioides fuertes (oxicodona o morfina), pero con un mejor perfil de seguridad que los opioides fuertes, lo cual se ve reflejado también en una posible mejoría en la calidad de vida. Ante esta situación, tapentadol es considerado una opción ante la intolerancia o falla terapéutica por el uso de opioides fuertes, a pesar de encontrarse en el mismo escalón terapéutico dado que tiene un mecanismo de acción distinto. Por otro lado, no se ha identificado evidencia en relación al uso de terapias de soporte invasivas para el dolor neuropático crónico severo, con lo cual no es posible respaldar su uso para el dolor neuropático crónico severo.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de tapentadol para el manejo de los pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico (analgésicos no opioides, y opioides débiles y fuertes), según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año.

II.

III. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de tapentadol para el manejo de los pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico. Así, la Dra. María Luisa Soriano Soriano, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati de donde proviene la solicitud, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico tapentadol no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO inicial:

Red Prestacional Rebagliati:

P	Pacientes adultos con dolor neuropático de moderada a severa intensidad, refractario a terapia convencional física (bloqueos) y farmacológica oral que incluye antiepilépticos y opioides débiles.
I	Tapentadol 50-100 mg al día
C	Tramadol 50 mg Gabapentina 300 mg Oxicodona 5 mg Bloqueos Buprenorfina parche
O	Control adecuado del dolor Mejora en calidad de vida Disminución de los efectos adversos Mayor adherencia al tratamiento Evitar la polifarmacia

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la médica anestesióloga María Luisa Soriano Soriano, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente con dolor neuropático crónico severo (EVA 8/10) refractario o intolerante a tratamiento convencional físico (bloqueo neurológico) y farmacológico (tramadol, oxicodona, morfina, gabapentina)
I	Tapentadol liberación prolongada
C	Terapia de soporte (bloqueo neurológico)
O	EVA leve (≤ 3) Calidad de vida Eventos adversos

B. ASPECTOS GENERALES

Se ha descrito en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 087-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “Eficacia y seguridad de Buprenorfina parche transdérmico en pacientes con dolor neuropático” los aspectos generales de dolor neuropático. Brevemente, el dolor neuropático puede definirse como un dolor que aparece debido a una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, por lo que consiste en un conjunto de síntomas, y no en un diagnóstico per se. La prevalencia de dolor neuropático se encuentra entre 7 % y 10 % a nivel global (NHS, 2016; van Hecke, Austin, Khan, Smith, & Torrance, 2014). El dolor neuropático presenta múltiples etiologías, sintomatología y mecanismos de acción subyacentes. La sintomatología del dolor neuropático ha sido referida como un choque eléctrico, quemazón, cosquilleo, sensación de adormecimiento, sensación de acuchillamiento, picazón, entre otros. Las personas manifiestan presentar alodinia, hiperalgesia, anestesia dolorosa y alteración positiva o negativa de la sensibilidad (Beniczky, Tajti, Varga, & Vécsei, 2005).

Para el tratamiento del dolor neuropático, EsSalud cuenta con medicamentos como gabapentina y amitriptilina, con opioides débiles como tramadol 100 mg/ml, tramadol 50 mg/ml, tramadol 50 mg en tabletas, petidina 100 mg/2ml, codeína 30 mg en cápsulas y codeína 60 mg en ampollas, y opioides fuertes, como morfina 10 mg/ml y 20 mg/ml, morfina 30 mg LP, morfina de 30 mg de acción corta, oxicodona 5 mg de acción corta y oxicodona de 10 mg de acción prolongada y buprenorfina 20 mg en parche transdérmico. En el caso específico de buprenorfina, el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 087-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 restringe su uso en pacientes donde la vía oral, endovenoso y/o subcutánea no son alternativas viables de administración de analgésicos, por lo que no es aplicable como comparador para el presente dictamen.

Dado que la PICO considera pacientes que han recibido tratamiento convencional físico y medicamentos analgésicos (tramadol, oxicodona, morfina, gabapentina y buprenorfina) sin alivio del dolor, la terapia siguiente a ser considerado es la terapia intervencionista, que consiste en infiltraciones locales, bloqueos nerviosos,

estimulaciones eléctricas, entre otras terapias de soporte invasivas. Sin embargo, se ha solicitado el uso de tapentadol de LP como terapia alternativa debido a que las terapias de soporte invasivas son consideradas como el cuarto escalón dentro del manejo del dolor, esto por la falta de evidencia que permita sustentar la eficacia de su uso, además de preferirse el uso de un medicamento por vía oral, y no invasivo, teniendo en cuenta su requerimiento de manera crónica. Por otro lado, debe tenerse en cuenta que el mecanismo de acción de morfina, oxicodona y buprenorfina se limitan a ser agonistas de los receptores opiáceos mu, mientras que tapentadol presenta doble mecanismo de acción, incluyendo también la inhibición de la recaptación de noradrenalina, lo que constituye un mecanismo de acción alternativo.

En tal sentido, el presente dictamen preliminar tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo refractario a tratamiento convencional físico y farmacológico.

A continuación, se definirán una serie de términos que se emplearán en el transcurso del dictamen:

- Alodinia: sensación dolorosa causada por un estímulo que normalmente no causa dolor.
- Anestesia: ausencia temporal de la sensibilidad de una parte del cuerpo o su totalidad, causada por una enfermedad, medicamento o hipnosis.
- Anestesia dolorosa: dolor en una zona que se encuentra anestesiada.
- AVAC: indicador del número de años de vida ajustado por calidad. En este dictamen será empleado para comparar el posible beneficio que puede tener un medicamento sobre la calidad de vida.
- Dolor neuropático: dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial central o periférico. Asociación Internacional del estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés, 2011).
- Escala Visual Analógica (EVA): escala que permite medir la intensidad del dolor que describe el paciente mediante una línea horizontal de 10 cm, cuyos extremos presentan las expresiones extremas de un síntoma (ausencia hasta la mayor intensidad). Se expresa en las siguientes categorías:
 - o Dolor leve: ≤ 3
 - o Dolor moderado: 4 a 7
 - o Dolor severo: ≥ 8
- Escalera analgésica según la OMS:
 - o Primer escalón: AINES, coadyuvantes.
 - o Segundo escalón: Opioides débiles, coadyuvantes.
 - o Tercer escalón: Opioides fuertes, coadyuvantes.
 - o Cuarto escalón: Técnicas intervencionistas.
- Hiperalgnesia: una respuesta incrementada a un estímulo que normalmente es dolorosa.

- Liberación prolongada/controlada/sostenida/retardada: consiste en la liberación de manera lenta en el cuerpo de un medicamento, generalmente 24 horas. En el presente dictamen preliminar será empleado el término “liberación prolongada”, aun cuando los estudios lo refieran con los otros términos, dado que significan lo mismo.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: TAPENTADOL

El medicamento tapentadol es un analgésico opioide fuerte de acción central, agonista de receptor mu, así como inhibidor de la recaptación de noradrenalina (registrado como Nucynta ® en los Estados Unidos de América, como Palexia ® y Palexis ® alrededor del mundo, y en el Perú como Paxelis ®) se indica en casos de dolor crónico moderado a severo en adultos cuando se requiere uso de opioides de largo plazo o de efecto prolongado (AEMPS, 2016; FDA, 2008, DIGEMID, 2018).

La dosis depende de la severidad del dolor, la experiencia de uso del medicamento y la capacidad de monitoreo del paciente. Existen dosis de 50 mg, 75 mg y 100 mg, indicados cada 4 a 6 horas, de acuerdo con la intensidad del dolor. Se recomienda iniciar dosis de 50 mg cada 12 horas en pacientes que nunca han recibido opioides, o son no tolerantes a los opioides (AEMPS, 2016; FDA, 2008).

Al administrar la primera dosis, se puede aplicar una segunda dosis luego de una hora, en caso fuera necesario. Luego de ello, se administran las distintas dosis cada 4 a 6 horas y deben ser ajustadas según la tolerabilidad de la analgesia. No se recomiendan dosis por encima de 700 mg en el primer día, ni de 600 mg los días posteriores, por falta de evidencia (FDA, 2008).

Las contraindicaciones consisten en presentar hipersensibilidad, la presencia de función pulmonar disminuida, sospecha o confirmación de íleo paralítico, uso de inhibidores de monoamino oxidasa en los últimos 14 días, asma aguda o severa, encontrarse en un estado de intoxicación aguda por alcohol, hipnóticos, analgésicos con acción a nivel central (AEMPS, 2016; FDA, 2008) .

Los eventos adversos consisten en náuseas, mareos, vómitos, somnolencia, disminución de peso, contracciones musculares, urticaria, disfunción sexual, alteración del vaciado gástrico, sensación de embriaguez, entre otros (AEMPS, 2016; FDA, 2008).

Listado de registros sanitarios de productos farmacológicos (RSPF)

RSPF	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	FECHA DE VENCIMIENTO
EE00826	PAXELIS RETARD 100 mg	Comprimido recubierto de LP	13/03/2020
EE01107	PAXELIS RETARD 150 mg		15/05/2020
EE00846	PAXELIS RETARD 200 mg		19/03/2020
EE03523	PAXELIS RETARD 25 mg		11/07/2021
EE02786	PAXELIS RETARD 250 mg		23/03/2021
EE00825	PAXELIS RETARD 50 mg		13/03/2020

Cuadro comparativo de costo de tratamiento según medicamento y fórmula terapéutica

DCI	Especificación técnica	Fórmulas terapéuticas	Costo x unidad (con IGV)	Costo x tratamiento o x mes
Tapentadol	50 mg comprimido recubierto	50 mg C/ 12h	S/ 4.22	S/ 253.00
	100 mg comprimido recubierto de LP	100 mg C/ 12h	S/ 4.22	S/ 253.2
	200 mg comprimido recubierto de LP	200 mg C/ 12h	S/ 7.50	S/ 450.00

Fuente de información: Observatorio de precios DIGEMID (No incluye precios de presentaciones de 150 mg ni 250 mg)

IV. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sin restricción de idioma hasta mayo del 2018. La formulación de la estrategia de búsqueda incluyó los criterios de elegibilidad, los términos controlados propios de cada base y términos libres. Asimismo, se buscaron otros documentos potencialmente elegibles a través de la revisión del listado de referencias de los documentos seleccionadas para lectura a texto completo. Por último, la selección de la evidencia siguió el flujograma mostrado en la subsección de resultados. Se incluyeron las siguientes bases de datos electrónicas:

- PubMed-MEDLINE,
- *Translating Research into Practice* (TRIPDATABASE),
- *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE),
- The Cochrane Library,
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE),
- *The Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ)
- *The Scottish Medicines Consortium* (SMC),
- *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), y
- *The Health Systems Evidence* (HSE)
- *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG)

Finalmente, se empleó Google Scholar para ampliar la búsqueda de artículos citados y en la búsqueda de evidencia complementaria a lo obtenido a través de las bases de datos anteriormente mencionado.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Los términos MeSH¹ y libres se presentan incluidos en las estrategias de búsqueda sistemática para cada una de las bases consultadas, las cuales se presentan en las tablas 1 y 2. Los términos se combinaron con conectores booleanos de acuerdo con cada base de datos, y se optó por una mayor sensibilidad de acuerdo con el número de registros encontrados inicialmente.

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

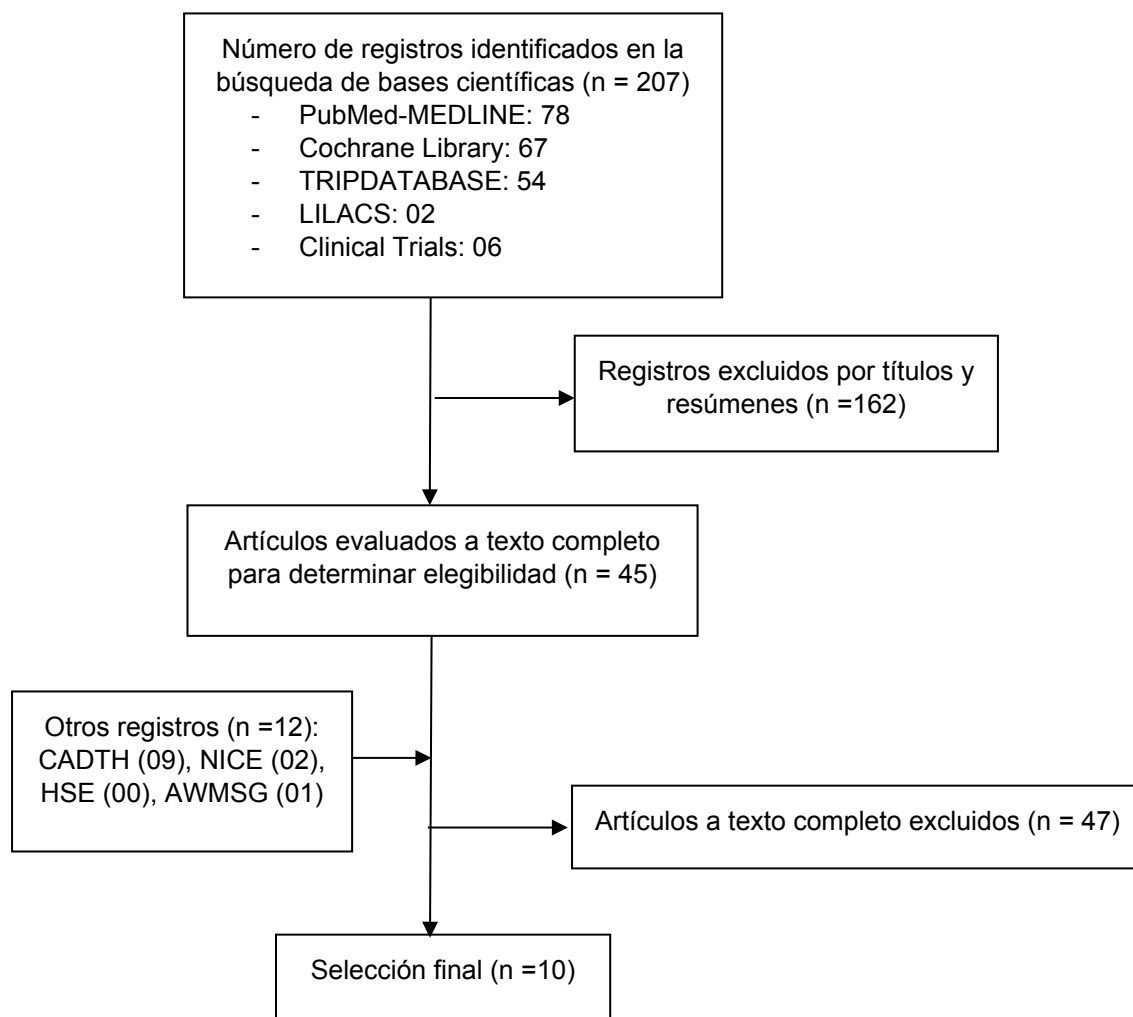
Para el presente dictamen preliminar se incluyó evidencia proveniente de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas, metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados de fase III, en pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico. Al evaluar la evidencia se observó que existen escasos estudios sobre el uso de tapentadol en casos de síndrome de espalda fallida de manera específica, por lo que se amplió la búsqueda para incluir todos los estudios que se refieren al dolor neuropático crónico severo, que abarca el síndrome de espalda fallida.

Los registros encontrados en las bases de datos fueron reunidos en un archivo del gestor de referencias EndNote ® donde se creó un archivo con extensión *.RIS. A partir de allí se removieron los duplicados, primero de manera automatizada y posteriormente de modo manual. Tras ello se generó un nuevo archivo *.RIS, el cual fue exportado al aplicativo Rayyan ® (*Qatar Computer Research Institute, Doha, Qatar*), donde se realizó la selección de los registros a partir de la lectura del resumen y el título.

Se realizó la exclusión de estudios, teniendo en cuenta el motivo, para luego dar lectura a texto completo de los estudios preseleccionados, culminando con estudios incluidos en el informe final del presente dictamen preliminar.

V. RESULTADOS

Fig. N.º 01: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada a la eficacia y seguridad de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo, refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico hasta la fecha. A continuación, se menciona la evidencia identificada en relación con la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Además, se mencionan los motivos de no inclusión de la evidencia que no fue incluida en la subsección de descripción y evaluación del presente documento.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Una guía de la Sociedad Americana de Médicos del Dolor Intervencionistas (ASIPP, por sus siglas en inglés) *“American Society of Interventional Pain (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain” (parte 1 y 2)* (Manchikanti, Abdi, Atluri, Balog, et al., 2012; Manchikanti, Abdi, Atluri, & Balog, 2012).
- Una guía del Grupo de Interés Especial de la Sociedad Canadiense del Dolor *“Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: Spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks”* (Mailis & Taenzer, 2012).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Una guía NICE *“Neuropathic pain in adults: pharmacological management in nonspecialist settings”*. 2013 (NICE - CG173). Esta guía no contiene evidencia que permita responder la pregunta PICO (NICE, 2017).
- Una guía del Colegio Americano de Médicos (ACP, por sus siglas en inglés) *“Non Invasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians”*. Esta guía no analiza el tratamiento en casos de falla terapéutica a los opioides fuertes (National Guideline, 2017).
- Una guía de la Federación europea de Sociedades Neurológicas (EFNS, por sus siglas en inglés) *“EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain”* 2010. No será incluida por tener una antigüedad mayor de cinco años.

Evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La ETS Tapentadol (Nucynta CR – Janssen Inc.). Analiza el uso de tapentadol en pacientes con dolor moderado a moderadamente severo (CADTH, 2018).
- La ETS *“New Medicine Recommendation – tapentadol MR (Palexia ® SR)”* del *Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit - NHS*, que analiza a tapentadol como opción terapéutica para dolor neuropático de difícil tratamiento (NHS, 2016).

- La ETS “*Tapentadol, 50, 100, 150, 200 and 250 mg prolonged-release tablets*” - SMC No. (654/10), que analiza el uso de tapentadol en pacientes con dolor crónico severo en adultos que sólo puede ser manejado adecuadamente con analgésicos opioides (SMC, 2011).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La ETS, *Long-acting Opioids for Chronic Non-cancer Pain: A Review of the Clinical Efficacy and Safety* (CADTH, 2015). Esta guía no encuentra evidencia de calidad sobre tapentadol, por lo que no es incluida en su análisis.

Revisiones sistemáticas y metaanálisis (MA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- La RS “*Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations*” (Finnerup et al., 2015).
- La RS “*Pharmacologic management of chronic neuropathic pain. Review of the Canadian Pain Society consensus statement*” (Mu, Weinberg, Moulin, & Clarke, 2017).
- La RS “*Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations*” (Dworkin et al., 2013a).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un MA “*Efficacy and Safety of Opioid Agonists in the Treatment of Neuropathic Pain of Nonmalignant Origin Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*” (Eisenberg, McNicol, & Carr, 2005). Este MA no especifica tapentadol como tratamiento.
- Una RS “*Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations*”. Esta RS fue realizada antes de la aprobación de tapentadol por parte de la FDA, por lo que no está incluida en el análisis (Dworkin et al., 2007).
- Una RS Cochrane “*Opioids for neuropathic pain (review)*”. Esta RS analiza a los opioides, sin especificar el medicamento (McNicol, Midbari, & Eisenberg, 2013).
- Moulin, D. Boulanger, A. Clark, A. et al. – *Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society* (Moulin et al., 2014). Existe una RS más actualizada que incluye ésta RS.

Ensayos clínicos aleatorizados (ECA)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Un ECA “*Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label*” (Gálvez, Schäfer, Hans, Falke, & Steigerwald, 2013).
- Un ECA “Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III study” (Buynak et al., 2010)

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) - “Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part I – Evidence Assessment & Part II – Guidance” (Manchikanti, Abdi, Atluri, Balog, et al., 2012, pt. II; Manchikanti, Abdi, Atluri, & Balog, 2012, pt. I)

Esta guía muestra evidencia sobre la prescripción responsable de opioides en el tratamiento de dolor crónico no-cancerígeno. Fue elaborado por la Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas para el Dolor (ASIPP, por sus siglas en inglés), y basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel multidisciplinario, que consistió en 56 expertos.

Esta guía siguió los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que esta GPC describe de manera general la metodología de evaluación de la evidencia, basada en CONSORT para ECA y STROBE para estudios observacionales. El análisis de la evidencia fue realizado basándose en los criterios de USPSTF, calificando la evidencia en buena, regular o limitada. Se definió dolor crónico al dolor continuo de 90 días a más de duración.

Por un lado, la guía muestra evidencia sobre el uso de tapentadol, sin embargo, estos estudios realizan comparaciones entre tapentadol y placebo o con oxicodona, e incluyen otras poblaciones (osteoartritis), además de abarcar un tiempo de seguimiento relativamente corto, tres meses (Buynak et al., 2010; Lange et al., 2010; J. Pergolizzi et al., 2011), por lo que fue considerado evidencia de baja calidad. Por otro lado, en la guía se hace referencia al estudio Wild et al., 2012 que muestra una eficacia similar entre tapentadol y oxicodona, pero se observa un menor número de

eventos adversos en el caso de tapentadol, mejorando su perfil de seguridad (Wild et al., 2010).

Al comparar los estudios, se aprecia que la evidencia sobre tapentadol y el uso de opioides de larga duración es limitada debido a la calidad de los estudios. Entre las limitaciones de la metodología de la GPC está la generalización del uso de opioides, incluyendo pacientes con dolor leve, moderado a severo, mientras que la pregunta PICO se basa en el manejo del dolor severo que no responde a opioides fuertes. Es así como la presente guía no muestra evidencia sólida sobre el posible uso de tapentadol en pacientes con dolor crónico no relacionado a cáncer, y que la evidencia de mayor calidad se basa en el perfil de seguridad, mas no en la eficacia del medicamento.

Mailis, A. & Taenzer, P. – “Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: Spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks” (Mailis & Taenzer, 2012)

Esta guía ha sido producida por la Sociedad Canadiense del Dolor (CPS, por sus siglas en inglés) para realizar un consenso basado en evidencia del manejo del dolor neuropático. La guía se enfoca en el manejo de estimulación de la médula espinal (EME), inyecciones epidurales (IE), infusiones intravenosas (II) y bloqueos de nervio (BN). Se realizó una búsqueda sistemática de ECA y GPC basados en evidencia publicados hasta el año 2008, y se evaluó la calidad de evidencia de acuerdo con la herramienta de la “*U.S. Preventive Services Task Force*”, con lo cual se clasificaron las recomendaciones según la evidencia en cuatro categorías: con evidencia fuerte, con alguna evidencia, con evidencia en contra, y sin evidencia.

Se revisaron cuatro estudios de estimulación de la médula espinal, 14 estudios de inyecciones epidurales, 19 estudios de infusiones intravenosas y 16 estudios de bloqueos de nervio, y se clasificó la evidencia del siguiente modo:

- Calidad de la evidencia: buena, regular o mala.
- Certeza sobre la calidad de la evidencia: alta, moderada o baja.
- Grados de recomendación:
 - A (recomendado, alta certeza de beneficio sustancial y neto).
 - B (recomendado, alta certeza de beneficio moderado o moderada certeza de efecto sustancial).
 - C (puede recomendarse según las circunstancias, por lo menos moderada certeza de beneficio pequeño).
 - D (recomendación negativa, moderada a alta certeza que no hay beneficio o que el daño sobrepasa el beneficio).
 - I (evidencia insuficiente para realizar recomendaciones de la intervención por evidencia de pobre calidad, evidencia en conflicto, o no se pueda determinar el beneficio ni el riesgo).

Recomendaciones para las estimulaciones de la médula espinal (EME)

- En el caso del FBSS, se recomienda el uso de EME en aquellos pacientes que no son candidatos para una intervención quirúrgica correctiva y han fallado a otros tratamientos más conservadores. (Evidencia de calidad buena, certeza moderada, fuerza de recomendación grado B).
- En el caso de otros síndromes de dolor neuropático, no hay evidencia suficiente para recomendar el uso de EME. (Evidencia de calidad pobre, certeza baja, fuerza de recomendación grado I).

Recomendaciones para las inyecciones epidurales (IE)

- No hay evidencia acerca del uso de inyecciones múltiples para generar un alivio a largo plazo.
- En el caso del FBSS hay evidencia limitada sobre la eficacia a corto plazo. (Evidencia de regular calidad, certeza baja, fuerza de recomendación grado I).

Recomendaciones para las infusiones intravenosas (IIV)

- No hay evidencia sobre la efectividad del uso repetido de infusiones de lidocaína IV.
- No hay evidencia suficiente para recomendar el uso de ketamina IV como terapia a largo plazo en dolor neuropático.

Recomendaciones para los bloqueos de nervio (BN)

- En el caso de radiculopatía lumbar, el BN presenta evidencia limitada de generar alivio hasta por 12 semanas, sin embargo, los autores no realizan una recomendación general. (Evidencia de regular calidad, certeza moderada, fuerza de recomendación grado C).

Análisis crítico

Esta guía de la CPS concluye que no hay evidencia que permita brindar recomendaciones para las terapias intervencionistas como tratamiento del dolor neuropático, excepto en el caso específico del uso de estimulaciones de médula espinal para el FBSS, sin embargo, sólo logra tener una recomendación de grado B, por el número reducido de estudios y el pobre tamaño de muestra de estos estudios. Es así que el uso de terapias de soporte invasivas no tiene un respaldo sólido en la evidencia científica para ser empleado como terapia analgésica, especialmente en

pacientes que presenten falla terapéutica a opioides fuertes, como es el caso de la pregunta PICO.

ii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Midlands and Lancashire Commissioning Support Unit – NHS - “New Medicine Recommendation – Tapentadol MR (Palexia ® SR)” (NHS, 2016)

Esta ETS de la NHS concluye en no recomendar el uso de tapentadol de LP en los siguientes casos:

- Como tratamiento en pacientes con dolor neuropático de difícil tratamiento en cuidados no paliativos.
- Como tratamiento de dolor no específico.

No existe evidencia consistente que permita demostrar un incremento en la eficacia, al comparar tapentadol con otros opioides, ni evidencia sobre la eficacia en pacientes con un control inadecuado del uso de opioides. La evidencia recogida y analizada más adelante en este dictamen preliminar, consiste en dos ETS, una RS y dos ECA. Una ETS, elaborada por la SMC, en donde se aprueba el uso de tapentadol en pacientes cuyo tratamiento con sulfato de morfina modificado ha fallado en controlar el dolor, o no haya tolerado el tratamiento (SMC, 2011), y otra ETS, de la CADTH, que no aprueba el uso de tapentadol para el manejo de dolor neuropático moderado a severo (CADTH, 2011). Por otro lado, el MA de Riemsma et al., 2011 mostró que, al ser comparado con oxycodona, tapentadol reduce significativamente la intensidad del dolor crónico severo, mostrando una reducción de la mediana en 2.64 puntos (IC95 % 4.84 a 0.44), sin mostrar el valor p. Mientras que no hubo diferencias en los eventos adversos serios, más sí en el riesgo de presentar constipación, náuseas y vómito (Riemsma et al., 2011). Esto último, fue confirmado por los estudios Vinik et al., 2014 y Schwartz et al., 2011 donde muestran que tapentadol, en comparación con placebo, incrementa el riesgo de presentar constipación y náuseas en pacientes con dolor moderado a severo (Schwartz et al., 2011; Vinik et al., 2016).

Análisis crítico

Se debe tener en cuenta que para fines de este dictamen preliminar las conclusiones de estos estudios no responden directamente a la pregunta PICO debido a que no realizan comparaciones con terapias de soporte invasivas, y la población estudiada en estos estudios no incluye pacientes que hayan recibido opioides del tercer escalón y no hayan presentado una buena respuesta terapéutica. En conclusión, hasta la fecha, la evidencia sobre tapentadol es heterogénea, tanto en la población, como en el medicamento comparador. A pesar de la falta de evidencia consistente, los estudios

dan indicios sobre el beneficio del uso de tapentadol como cuarta línea terapéutica, ante la falla del tratamiento con opioides fuertes, como lo indica la ETS de la SMC, 2011 y los estudios que realizan los estudios que comparan tapentadol con otros opioides.

Scottish Medicines Consortium (SMC) – “Tapentadol, 50, 100, 150, 200 mg prolonged-release tablets (Palexia® SR)” – SMC N. ° (654/10) (SMC, 2011)

Esta ETS analizó un MA, que incluyó a tres ECA, de los cuales sólo el estudio de Buynak et al., 2010 evaluó a pacientes con dolor lumbar crónico que incluía pacientes adultos tratados con placebo, tapentadol y oxicodona por 15 semanas. Se incluyeron sujetos que presentaron un dolor lumbar basal con un puntaje mayor o igual que 5 puntos en la escala de calificación numérica (NRS, por sus siglas en inglés), siendo 0, ausencia de dolor, y 10, el dolor más fuerte imaginable. El estudio mostró que el uso de placebo generó una disminución de 2.1 puntos, mientras que tapentadol logró una disminución de 2.8 puntos, y oxicodona de 2.9 puntos, siendo la diferencia en ambos analgésicos estadísticamente significativa de placebo ($p < 0.001$) (Buynak et al., 2010).

Con respecto a la seguridad, al ser comparado con oxicodona, tapentadol mostró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.001$) de los eventos adversos, tanto a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos) como del sistema nervioso (mareos, cefalea, somnolencia), así como un menor número de sujetos que se retiran del estudio (16.7 % para tapentadol vs. 31.7 % para oxicodona), demostrando así una mejor tolerancia en los que reciben tapentadol (Buynak et al., 2010).

Análisis crítico

El uso de tapentadol de LP está autorizada por la NHS de Escocia para el manejo de dolor severo crónico en adultos que sólo pueden ser manejados adecuadamente con analgésicos opioides, y presenten falla o intolerancia al uso de sulfato de morfina de LP. Si bien no realiza la comparación entre tapentadol y terapias de soporte invasivos, esto responde la pregunta clínica PICO, en el aspecto del manejo de la analgesia en casos de falla terapéutica a opioides fuertes, entre ellos morfina.

Se debe tener en cuenta que la recomendación se basa en el estudio de Buynak et al., 2010, el cual compara tapentadol con placebo y oxicodona, mas no con terapias de soporte invasivas. A pesar de ello, la indicación de tapentadol es clara, con respecto a su utilidad como terapia analgésica, dado el nivel similar de eficacia, en comparación con oxicodona, y la menor presencia de eventos adversos, siendo esto importante para la continuidad de la terapia analgésica.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) – “Tapentadol (Nucynta CR – Janssen Inc)” (CADTH, 2011)

En esta ETS, el Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CEDAC, por sus siglas en inglés) recomienda que tapentadol LP no sea registrada como una opción terapéutica en pacientes adultos con dolor moderado a moderadamente severo.

La evidencia utilizada por la ETS para respaldar la recomendación mencionada en relación con el no uso de tapentadol corresponde a tres ECA, que resultan evidencia insuficiente para determinar la eficacia relativa de tapentadol LP en comparación con oxicodona LP al evidenciarse una alta tasa de retiro de los sujetos de estudio durante las primeras tres semanas de inducción terapéutica (44 % a 48 % en el caso de tapentadol vs. 60 % a 65 % en el caso de oxicodona). Refieren que no hay ECA que compare tapentadol con otros opioides de larga acción y de menor costo (codeína, morfina o hidromorfona).

Eficacia o efectividad

No existe evidencia clara sobre la diferencia en la eficacia al comparar tapentadol con otros opioides, como oxicodona. Los estudios de Afilalo et al., 2010 y de Lange et al., 2009 comparan tapentadol con oxicodona de LP, el primero genera una mayor reducción en el puntaje de dolor (NRS-11), sin embargo, se consideró que no era clínicamente relevante. Mientras que el estudio Buynak et al., 2010 encontró una reducción del puntaje del dolor similar tanto en oxicodona como en tapentadol. Se observó que un mayor porcentaje de sujetos lograron una reducción ≥ 50 % del puntaje de dolor al final de la fase de mantenimiento al recibir tapentadol LP (30 %), en comparación con oxicodona LP (21 %). Los estudios no analizaron de manera uniforme la mejora de la calidad de vida o de funcionalidad. Del mismo modo, no se incluyeron metaanálisis por la pobre calidad de la evidencia.

Seguridad y tolerancia

En los tres estudios evaluados, el retiro de sujetos por motivos de eventos adversos fue significativamente mayor en los que recibieron oxicodona de LP (33 % a 41 %) que en los que recibieron tapentadol de LP (16 % a 19 %), aunque no muestren el valor p de dichos porcentajes. Se observó que los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, constipación, y vómito.

Análisis crítico

La recomendación del CADTH se dirige a una población más amplia que la de pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar al evaluar pacientes con dolor moderado a moderadamente severo, sin especificar que los sujetos de estudio hayan recibido previamente otra droga opioide y tengan un mal control del dolor. En tal sentido, esta ETS no responde directamente la pregunta PICO, uso de tapentadol en pacientes que presenten mal manejo del dolor con opioides fuertes, sin embargo, muestra que no hay una diferencia clara en la eficacia, al ser comparado con oxicodona, pero si en el tema de seguridad. No obstante, en la página web de CADTH

se menciona sobre un nuevo reporte que se encuentra en fase revisión, sobre el uso de tapentadol bajo la indicación de manejo del dolor severo que requiere de tratamiento con analgésicos opioides de larga duración de manera diaria y continua, que sea sensible al tratamiento opioide, y que el resto de las alternativas sean inadecuadas (CADTH, 2018). Esto concuerda con la ETS de SMC, 2011, en el cual, al especificar la población y limitar la indicación de tapentadol a aquellos pacientes que no logran controlar el dolor severo con opioides fuertes, específicamente morfina, sí se indica el uso de tapentadol, a contraposición de la negativa de su uso en pacientes con dolor crónico moderado o moderadamente severo referido en el presente ETS de CADTH (SMC, 2011).

iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

Finnerup, N. Attal, N. Haroutounian, S. et al. – “Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations” (Finnerup et al., 2015)

El objetivo de este estudio fue revisar la literatura actual relacionada al tratamiento del dolor neuropático en adultos. Para ello realizaron una RS empleando los lineamientos PRISMA para seleccionar la evidencia y el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia, y medir la fuerza de las recomendaciones de los ECA sobre la terapia del dolor neuropático. Emplearon las bases de datos PubMed/Medline, Cochrane y Embase, por lo que se incluyeron 229 ECA del año 1966 hasta el año 2013, que analizaron los siguientes medicamentos: gabapentina, pregabalina, capsaicina, tramadol, lidocaína, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, inhibidores de la recaptación de serotonina, cannabinoides, valproato, levetiracetam, mexilitina, zonisamida, terapia combinada, opioides fuertes, oxcarbazepina y tapentadol.

Con respecto al uso de tapentadol, los autores refieren, sin especificar, haber encontrado un estudio negativo y un estudio positivo sobre el uso de tapentadol, con alta probabilidad de sesgo, por lo que concluyen que existe evidencia inconclusa, de acuerdo con la clasificación GRADE, acerca del uso de tapentadol como tratamiento del dolor neuropático.

Análisis crítico

Esta RS sólo muestra evidencia débil del uso de opioides fuertes (oxicodona y morfina) como tercera línea de tratamiento en el manejo del dolor, y que la evidencia para el uso de tapentadol en dolor neuropático no es concluyente. Dado que, esta revisión evaluó el dolor neuropático de manera general, y no haciendo énfasis en dolor neuropático severo, ni en pacientes que hayan presentado un inadecuado control del dolor con opioides fuertes, a pesar de ello, queda demostrado que no existe evidencia sólida sobre el uso adecuado de tapentadol. Por lo que, se requiere realizar más

estudios sobre tapentadol, especialmente como opción terapéutica en caso se presente falla terapéutica a otros opioides fuertes, dado que las ETS muestran opiniones favorables, sin embargo, aún no se cuentan con evidencia sólida que permita sustentar fehacientemente el beneficio de tapentadol en estos escenarios.

Dworkin, R. O'Connor, A. Kent, J. et al. – “Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations” (Dworkin et al., 2013b)

La presente RS analiza el manejo del dolor neuropático mediante terapias de soporte invasivas, incluyendo bloqueo neural, estimulación de la médula espinal, medicación intratecal, intervención neuroquirúrgica en pacientes con neuropatía periférica y central (herpes zoster, neuralgia postherpética, neuropatía diabética, entre otros), lesión de la médula espinal, dolor post infarto, radiculopatía, síndrome de espalda fallida, síndrome de dolor regional complejo, y neuralgia y neuropatía trigeminal. Se evaluó evidencia desde 1966 hasta 2013 en la base Cochrane y otras fuentes de literatura científica. Se evaluó la evidencia mediante la metodología GRADE.

Resultados

Al revisar la evidencia sobre el uso de terapias de soporte invasivas en condiciones periféricas de dolor neuropático (Herpes zoster, neuralgia postherpética, dolor diabético y otras neuropatías periféricas), condiciones centrales de dolor neuropático (injurias de espina dorsal, dolor postinfarto, radiculopatías y síndrome de espalda fallida), así como en el síndrome de dolor regional complejo, sólo existe evidencia de baja calidad y riesgo de eventos adversos.

Análisis crítico

Las terapias de soporte invasivas generalmente son consideradas en pacientes que no han respondido a tratamientos farmacológicos, a pesar de generar alivio parcial y temporal sólo en el 40 % a 60 % de los pacientes. Teniendo en cuenta esto, se debe ampliar los estudios sobre terapias de soporte invasivas dado que no existe evidencia de calidad, ni de largo plazo.

La evidencia que analizó el tratamiento del síndrome de espalda fallida refiere que no existe una estrategia terapéutica específica, y que la evidencia sobre la eficacia en el manejo del dolor para la prevención de una cirugía medular es insuficiente.

iv. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS

Buynak, R. Shapiro, D. Okamoto, A. et al. – “Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-and active-controlled phase III study” (Buynak et al., 2010)

El objetivo del presente estudio, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de fase III, fue evaluar la eficacia y seguridad de tapentadol de LP en el manejo del dolor lumbar crónico moderado a severo. Para ello, se comparó tapentadol (dosis 100 – 250 mg cada 12 horas, oxicodona (dosis 20 – 50 mg cada 12 horas) y placebo durante 12 semanas de tratamiento, con un periodo previo de ajuste de dosis de 3 semanas, y finalmente un seguimiento a los 4 días de culminado el tratamiento. Para evaluar la eficacia del tratamiento, se consideraron 2 desenlaces primarios, la media del nivel de dolor posterior a las 12 semanas de tratamiento, y el cambio de la media del nivel de dolor durante las 12 semanas de tratamiento, con respecto al nivel inicial de dolor. El nivel del dolor fue medido mediante el cuestionario NRS de 11 preguntas. Los desenlaces secundarios fueron el porcentaje de pacientes que respondían con una reducción $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ en la intensidad del dolor a las 12 semanas de tratamiento y un cuestionario sobre calidad de vida (EQ-5D), evaluado a la semana 1, 5 y 9. También, se analizó el reporte de eventos adversos, se empleó una encuesta sobre síntomas de constipación (PAC-SYM) y una escala clínica de retiro de opioides (COWS), así como el cuestionario de salud SF-36.

Para poder detectar, en el análisis de intención a tratar, una diferencia de -0.7 puntos con una DS de 2.7 en el cuestionario de 11 puntos NRS, se estimó la necesidad de incluir 942 pacientes, para obtener un poder del 90 % para mostrar una diferencia estadísticamente significativa y un valor alfa de 0.05. Se comparó la eficacia de tapentadol y oxicodona con placebo mediante el análisis de covarianza ANCOVA para analizar los cuestionarios de SF-36 (funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, rol social, limitación por problemas emocionales, vitalidad y percepción general de la salud) y EQ-5D, mientras que para determinar la diferencia en el porcentaje de mejora en el nivel del dolor se empleó el test de Cochran-Mantel-Haenszel. Se empleó el método de Kaplan-Meier para determinar la distribución del tiempo en la ocurrencia de eventos adversos.

Resultados

El análisis de intención a tratar incluyó a 958 pacientes, de los cuales 326 pacientes recibieron placebo, 321 pacientes, tapentadol, y 334 pacientes, oxicodona. Al comparar los resultados de placebo y tapentadol, al final del estudio el 47.6 % y el 52.2 % de los pacientes completaron el estudio, respectivamente. Siendo el principal motivo de la discontinuación del estudio los eventos adversos, tapentadol mostró una diferencia en la distribución del tiempo a discontinuación estadísticamente no significativo, al ser comparado con placebo ($p=0.309$), mientras que la ocurrencia de algún evento adverso se presentó en el 4.7 % y 16.7 % de los que recibieron placebo o tapentadol respectivamente. Asimismo, la falta de eficacia se observó en el 20.7 % y el 5.7 % de los que recibieron placebo o tapentadol, respectivamente.

Eficacia

Al evaluar el cambio del nivel basal de dolor hacia las 12 semanas de tratamiento, se observó un cambio de la media del nivel de dolor de -2.9 puntos con tapentadol, y de -

2.1 puntos con placebo, siendo la reducción estadísticamente significativa (0.8, IC 95 % -1.22 – -0.47, $p<0.001$), mientras que al evaluar a las 15 semanas de tratamiento, el cambio del nivel de dolor fue de -2.8 puntos con tapentadol, y de -2.1 con placebo, siendo estadísticamente significativo (-0.7, IC95 % -1.06 – -0.35, $p<0.001$). Específicamente, en los pacientes que presentaban un dolor basal severo, el cambio en el nivel de dolor, debido al uso de tapentadol, fue de -0.8 (IC 95 % -1.23 – -0.41, $p<0.001$)

Al evaluar el porcentaje de pacientes que presentaban buena respuesta a las 12 semanas de tratamiento con tapentadol, en comparación con placebo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mejora del puntaje ≥ 30 % (39.7 % versus 27.1 %, $p<0.001$), y ≥ 50 % (27.0 % versus 18.9 %, $p=0.016$).

Se observó una diferencia significativa entre el puntaje PGIC de tapentadol y placebo, dado que el porcentaje de pacientes que manifestaron “mucho mejoría” o “bastante mejoría” fue de 32.7 % en los que recibieron placebo, y de 55.5 % en los que recibieron tapentadol ($p<0.001$).

Acerca del puntaje del cuestionario SF-36, se observaron cambios significativos, al comparar tapentadol con placebo, en 4 de las 8 dimensiones (funcionamiento físico [$p=0.013$], limitación por problemas físicos [$p<0.001$], dolor corporal [$p<0.001$], y vitalidad [$p=0.025$]). Mientras que con respecto al cuestionario EQ-5D, el índice del estado de salud se mostró significativamente mejor en el grupo que recibió tapentadol, en comparación con el grupo que recibió placebo ($p=0.02$).

Seguridad

Se observó la presencia de por lo menos un evento adverso relacionado con el tratamiento en el 59.6 %, y el 75.5 % de los que recibieron placebo y tapentadol, respectivamente. Los eventos adversos más frecuentes (>10 %) fueron: náuseas, vómitos, cefalea, constipación, mareos, prurito y somnolencia, en todos los pacientes. Al evaluar la media, y DS del puntaje PAC-SYM, que evalúa síntomas de constipación, el cambio en el puntaje debido al tratamiento fueron semejantes entre placebo (-0.0 [0.4]) y Tapentadol (0.1 [0.5]).

Con respecto a los eventos adversos serios, se observó en el 0.9 % (3 de 319 pacientes) del grupo que recibió placebo y en el 2.2 % (7 de 318 pacientes) del grupo que recibió tapentadol. De los 7 pacientes del grupo de tapentadol, 3 casos estuvieron relacionados con el tratamiento recibido, siendo estos casos: disminución de conciencia, confusión mental y fibrilación atrial. Los pacientes que fueron retirados del estudio debido a eventos adversos, principalmente relacionados al sistema gastrointestinal y nervioso representan, representaron el 4.4 % del grupo que recibió placebo, y 16.7 % del grupo que recibió tapentadol.

Al analizar la evaluación COWS, que evalúa síntomas por el retiro de opioides, el 89.9 % del grupo placebo y el 95.2 % del grupo tapentadol no presentaron síntomas por el retiro de opioides posterior de la culminación del estudio, mientras que 10.2 % del

grupo placebo, y 4.8 % del grupo tapentadol sí presentaron síntomas leves a moderados por el retiro de opioides. Al comparar los grupos después de los 2 días, pero antes de los 5 días, de culminado el tratamiento, no se encontraron diferencias significativas en el puntaje COWS entre tapentadol y placebo ($p=0.807$).

Análisis crítico

Se observó que tapentadol 100-250 mg por 15 semanas muestra un efecto estadísticamente significativo en el alivio del dolor lumbar crónico, en comparación con placebo, específicamente en obtener una mejora en el nivel del dolor de por lo menos 30 % y 50 %, con lo que se confirma su significancia clínica, al ser comparado con placebo. Al evaluar los cuestionarios SF-36 muestra mejoría en algunos indicadores del cuestionario, mientras que al evaluar el cuestionario EQ-5D, el uso de tapentadol muestra una mejora en el estado de la salud. Por otro lado, el tratamiento con tapentadol se encuentra asociado sólo con niveles leves a moderado de síntomas por retiro de opioides, al ser comparado con placebo. Se debe tener en cuenta que este estudio sólo analiza el efecto de tapentadol por 15 semanas, por lo que se requieren estudios a largo plazo de la eficacia y seguridad de tapentadol, sin embargo, la evidencia mostrada por este estudio muestra a tapentadol como un tratamiento viable en casos de dolor neuropático crónico, al ser comparado con placebo, dado que muestra una disminución clínicamente relevante del nivel de dolor, sin presentar un incremento notorio de los eventos adversos, y manifestar beneficios en el estado general de salud y la calidad de vida.

Galvez, Schafer, Hans, Falke, & Steigerwald – “Tapentadol Prolonged Release Versus Strong Opioids for Severe, Chronic Low Back Pain: Results of an Open-Label, Phase 3b Study” (Galvez, Schafer, Hans, Falke, & Steigerwald, 2013)

El presente estudio es un ECA de fase IIIb, multicéntrico, de etiqueta abierta en el cual se evaluó la eficacia y tolerancia de tapentadol oral de LP, en dosis de 50 a 250 mg cada 12 horas para el manejo de dolor lumbar severo y crónico en pacientes que han respondido favorablemente a opioides fuertes (oxicodona, fentanilo, buprenorfina, morfina e hidromorfina), pero que tuvieron mala tolerancia al tratamiento. Los criterios de exclusión del estudio fueron: presencia de alguna condición que genere dolor, que altere los resultados de laboratorio (infección local o sistémica, enfermedad autoinmune, hepatitis B o C, infección con VIH, insuficiencia renal o hepática) o presente una comorbilidad que altere el efecto de tapentadol (epilepsia, antecedente de injuria cerebral severo, antecedente de neoplasia cerebral, infarto).

Los pacientes fueron observados por una semana recibiendo su tratamiento analgésico previo, para luego recibir tapentadol de acuerdo con la dosis equivalente a

la morfina (MED, por sus siglas en inglés) de su tratamiento previo. Las principales variables evaluadas fueron la reducción de la intensidad del dolor (medido con la escala NRS-3) y la satisfacción subjetiva (evaluado mediante el cuestionario VRS-5 puntos). Estos desenlaces fueron medidas a las seis, ocho y 12 semanas de tratamiento. Asimismo, se empleó la escala Europea de Calidad de Vida (EQ-5D, por sus siglas en inglés) y el cuestionario “painDETECT” que se evalúa el componente neuropático del dolor lumbar mediante, que se encuentra validado para valorar la frecuencia y calidad de síntomas de dolor neuropático, patrones de dolor y la irradiación del dolor mediante el puntaje del cuestionario Inventario de Síntomas del Dolor Neuropático (NSPI, por sus siglas en inglés) que valora la intensidad del dolor que se irradia hacia los miembros inferiores, y la frecuencia de episodios de dolor que un paciente haya presentado en las últimas 24 horas. Por otro lado, los eventos adversos fueron registrados y clasificados en dos tipos: eventos adversos emergentes por el tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés), presentes o incrementados luego de la primera dosis. Mientras que los eventos adversos no emergentes por el tratamiento (NTEAE, por sus siglas en inglés) se presentaron antes de la primera dosis.

Resultados

Se incluyeron 123 pacientes para el análisis principal, 125 sujetos para el análisis de seguridad; sin embargo, fueron 94 pacientes los que recibieron la intervención estudiada, dado que tenían un puntaje painDETECT positivo, o presentaron una manifestación o sospecha de dolor neuropático.

Con respecto al cambio en la intensidad del dolor, se observó que el uso de tapentadol generó una disminución en la intensidad del dolor presentado durante la terapia con morfina (previo al estudio) una disminución media de 0.9 puntos a la sexta semana, 1.1 puntos a la octava semana, y de 1.3 puntos a la decimosegunda semana, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). Al inicio del estudio, ningún sujeto calificó su tratamiento analgésico como “bueno”, “muy bueno” o “excelente”, mientras que el porcentaje de pacientes que calificaron el tratamiento de tapentadol de LP como “bueno”, “muy bueno” o “excelente” fue de 72.5 % (74 de 102) a la sexta semana, y de 82.8 % (77 de 93) a la semana decimosegunda.

Los resultados sobre la calidad de vida, evaluada mediante el cuestionario EQ-5D, mostraron incrementos en la media del puntaje en los que recibieron tapentadol de 0.15 a la sexta semana, de 0.16 a la octava semana, y de 0.16 a la semana decimosegunda, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$). Finalmente, se observó una disminución en el puntaje NSPI, o manifestación de dolor neuropático, entre el puntaje basal (0.41), y la sexta (0.30) y decimosegunda semana (0.28), siendo estadísticamente significativo ($p < 0.05$). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de episodios de dolor en las últimas 24 horas, ni a las seis semanas, ni a la semana decimosegunda.

Seguridad y tolerancia

Todos los pacientes reportaron por lo menos un NTEAE, sin embargo, sólo cinco se presentaron en la semana de observación previo a la administración de tapentadol, en el resto, 713 pacientes, se relacionó con una condición médica previo al estudio, principalmente constipación, hipertensión y náuseas. El 68.0 % de los pacientes presentaron al menos un TEAE, siendo los más importantes de estos trastornos gastrointestinales (náuseas, constipación, diarrea, epigastralgia), síndrome de retiro de droga, desorden del sistema nervioso (cefalea y mareos), insomnio e hiperhidrosis. Es así como, al realizar la comparación entre el momento en que los sujetos de estudio recibieron opioides del tercer escalón de la OMS previo al estudio, y luego de la decimosegunda semana de tratamiento con tapentadol, se observó una disminución en todos los eventos adversos, específicamente en la presencia de constipación (36 % a 18.3 %), náuseas (20 % a 14.0 %), fatiga (11.2 % a 7.5 %), somnolencia (10.4 % a 5.4 %), hiperhidrosis (4.8 % a 2.2 %), mareos (4.0 % a 2.2 %), irritación del lugar de aplicación (4.0 % a 0.0 %), prurito (2.4 % a 1.1 %), pérdida de libido (2.4 % a 2.2 %).

Análisis crítico

Se debe tener en cuenta que el estudio presenta varias limitaciones dado que fue un estudio abierto, sin placebo ni comparador activo, y la muestra analizada estuvo limitada por falta de pacientes y de medicamentos. Asimismo, varios pacientes recibieron analgésicos del primer escalón durante el estudio, sin embargo, se observó que los resultados fueron similares entre los que recibieron y no recibieron dichos analgésicos del primer escalón.

Al comparar el nivel de dolor manifestado por los pacientes cuando recibían morfina, previo al estudio, y el nivel que presentaron luego de recibir tapentadol, este estudio muestra que tapentadol es por lo menos tan efectivo como los opioides analgésicos del tercer escalón según la OMS para el manejo de dolor lumbar crónico severo en pacientes que han respondido a los opioides fuertes, pero que han mostrado baja tolerancia. Luego de seis semanas de tratamiento con tapentadol, el 80 % de los pacientes manifestaban sentir un dolor similar o menor al que presentaban cuando empleaban los opioides analgésicos. Asimismo, se observó una mejora en la calidad de vida de los sujetos, y en los síntomas neuropáticos. El uso de tapentadol logra que todos los pacientes que presentan la clasificación painDETECT positivo (>18 puntos), o patrón neuropático del dolor, se vuelvan negativos (<12 puntos), además de observarse una reducción significativa en el dolor que se irradia a los miembros inferiores, mientras que el número de episodios de dolor no se ve alterado.

VI. DISCUSIÓN

El dolor neuropático puede definirse como un dolor que aparece debido a una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, por lo que consiste en un conjunto de síntomas, y no en un diagnóstico per se. Las personas manifiestan presentar alodinia, hiperalgesia, anestesia dolorosa y alteración positiva o negativa de la sensibilidad (Beniczky et al., 2005)

Se realizó una evaluación en relación con la evidencia disponible hasta abril 2018 con respecto al uso de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo y refractario o intolerante al tratamiento convencional físico (bloqueo neurológico) y farmacológico (tramadol, oxicodona, morfina y gabapentina), en comparación con terapias de soporte invasivas. En la actualidad no se ha identificado evidencia directa a nivel de ECA, entre tapentadol y terapias de soporte invasivas. Por ese motivo, se ha optado por hacer una revisión de la evidencia enfocada en el uso de tapentadol en pacientes que han presentado falla terapéutica o han presentado intolerancia a los opioides fuertes, así como una revisión en el uso de terapias de soporte invasivas en pacientes que presenten dolor neuropático crónico.

Con relación a las guías incluidas, estas muestran evidencia de baja calidad y heterogénea sobre el uso de tapentadol, ya que evaluaron el dolor crónico sin distinguir su intensidad. Es así que, la GPC de la ASIPP refiere que no existe evidencia sólida, ni a largo plazo sobre la eficacia de tapentadol, al ser comparado con oxicodona, mientras que sí encuentra evidencia en la reducción de eventos adversos. Sobre las terapias de soporte invasivas, no muestra evidencia para su indicación en el manejo del dolor crónico severo y reserva su posible uso en condiciones donde ningún medicamento pueda ser recetado (Manchikanti, Abdi, Atluri, & Balog, 2012). Por otro lado, la GPC de la CSP refiere que no hay evidencia que sustente el uso de terapias de soporte invasivas para el dolor neuropático. En el caso específico del síndrome de espalda fallida, el uso de SCS logra tener una recomendación de grado B, por el número reducido de estudios y el pequeño tamaño de muestra (Mailis & Taenzer, 2012).

Con respecto a las ETS, la evaluación realizada por la SMC, 2011 indica el uso de tapentadol de LP para el manejo de dolor crónico severo que sólo puede ser manejado con opioides y con falla terapéutica a sulfato de morfina. Por otro lado, si bien la ETS de la CADTH, 2011 no recomienda el uso de tapentadol de LP dado que no existen diferencias clínicamente relevantes en la eficacia en comparación con oxicodona, se debe tener en cuenta que en la página web de la CADTH hay referencia de un nuevo reporte, en fase de recepción de opiniones por parte de los pacientes, sobre la indicación de uso de tapentadol para el manejo del dolor severo que requiere de tratamiento con analgésicos opioides de larga duración de manera diaria y continua, que sea sensible al tratamiento opioide, y que el resto de las alternativas sean inadecuadas. Esto concuerda con la ETS de SMC, 2011, en el cual, al especificar la

población y limitar la indicación de tapentadol a aquellos pacientes que no logran controlar el dolor severo con opioides fuertes, específicamente morfina, sí se aprueba el uso de tapentadol.

Por otro lado, las RS analizadas consideran a tapentadol un medicamento de cuarta línea (tras la falla terapéutica de opioides fuertes, específicamente sulfato de morfina), y no como reemplazo u opción terapéutica de tercera línea, ya que, si bien hay evidencia de su eficacia similar a oxicodona, la evidencia aún es limitada y observada a corto plazo. Del mismo modo, el estudio Finnerup et al., 2015 ubica a tapentadol como un analgésico de cuarto línea, después de los opioides fuertes como oxicodona y morfina debido a la escasa e inconclusa evidencia sobre tapentadol. Por otro lado, el estudio Dworkin et al., 2013 muestra que las terapias de soporte invasivas no presentan evidencia sólida, teniendo en cuenta los posibles riesgos que implica su uso, por lo que, limita su uso a casos donde no puedan emplearse analgésicos que no sean invasivos. Es así como, a pesar de no haber encontrado una comparación directa entre tapentadol y terapias de soporte invasivas, se puede evidenciar que tapentadol está indicado en pacientes similares al de la pregunta PICO, pacientes que han fallado a opioides fuertes, mientras que el uso de terapias de soporte invasivas no tiene la evidencia necesaria para fundamentar su uso.

Adicionalmente, se han evaluado dos ECA, el de Buynak et al., 2010, que compara la eficacia y seguridad de placebo, tapentadol y oxicodona a las 15 semanas de tratamiento en pacientes con dolor lumbar crónico severo y el Gálvez et al., 2013 que compara la eficacia y tolerancia de tapentadol a las 12 semanas de tratamiento en pacientes que han recibido previamente opioides fuertes.

Por un lado, el estudio Buynak et al., 2010 muestra que el tratamiento por 15 semanas con tapentadol en comparación con placebo genera una disminución clínicamente significativa en el nivel de dolor lumbar crónico severo, una mejora de manera estadísticamente significativa de los indicadores del estado de salud (medido a través de los cuestionarios SF-36 y EQ-5D), y no genera un incremento significativo de los eventos adversos serios. Finalmente, a pesar que se debe realizar estudios de larga duración para determinar la eficacia y seguridad como terapia de un cuadro crónico, la evidencia mostrada permite presumir una ventaja en el uso de tapentadol, en comparación con placebo, para el manejo del dolor neuropático crónico severo.

Por otro lado, el estudio de Gálvez et al., 2013 valora el nivel de dolor que presentaban los pacientes cuando recibían opioides fuertes con el nivel de dolor que referían al recibir tapentadol por 12 semanas. Es así como, tapentadol es por lo menos tan efectivo que los opioides analgésicos del tercer escalón según la OMS para el manejo de dolor lumbar crónico severo en pacientes que han respondido a estos medicamentos, pero han mostrado baja tolerancia. Luego de seis semanas de tratamiento con tapentadol de LP, el 80 % de los sujetos de estudio manifestaban sentir un dolor similar o menor al que presentaban cuando empleaban los opioides

analgésicos. Asimismo, se observó una mejora en la calidad de vida de los sujetos, y en los síntomas neuropáticos (Gálvez et al., 2013).

En concordancia con lo analizado en este dictamen preliminar, el estudio observacional de Mercadante et al., 2014 refiere que el uso de tapentadol en dosis medianas o altas en pacientes que previamente han recibido opioides fuertes sin tener un manejo adecuado del dolor crónico ha demostrado ser efectivo y bien tolerado por los pacientes, incluso en pacientes que recibían el equivalente a 110 mg/día de morfina vía oral, por lo que tapentadol puede convertirse en una opción terapéutica en caso se presente intolerancia o falta de respuesta a los opioides fuertes. Sin embargo, esto amerita mayor estudio, dado que es un estudio observacional y una muestra pequeña (30 sujetos) (Mercadante, 2014).

En resumen, no se ha identificado evidencia directa a nivel de ECA, entre tapentadol y terapias de soporte invasivas, en relación con el manejo del dolor neuropático crónico severo y refractario o intolerante al tratamiento convencional físico (bloqueo neurológico) y farmacológico (tramadol, oxicodona, morfina y gabapentina), por ese motivo se ha optado por hacer una revisión de la evidencia enfocada en el uso de tapentadol en pacientes que han presentado falla terapéutica o han presentado baja tolerancia a los opioides fuertes, así como una revisión en el uso de terapias de soporte invasivas en pacientes que presenten dolor neuropático crónico.

Se puede llegar a la conclusión que existe poca evidencia y de baja calidad sobre el uso de tapentadol en dolor crónico neuropático severo, siendo considerado tapentadol un analgésico de cuarta línea, ya que, si bien presenta un perfil de seguridad mejor que varios opioides fuertes, a la fecha no ha probado ser más eficaz que otros analgésicos del mismo escalón. Asimismo, se debe tener en cuenta que tapentadol presenta doble mecanismo de acción, al ser agonista del receptor mu (mecanismo del resto de opioides fuertes) e inhibidor de la recaptación de noradrenalina, convirtiéndose en una alternativa de tratamiento válido por plausibilidad biológica al tener un mecanismo de acción distinto. Por otro lado, las terapias de soporte invasivas tampoco presentan evidencia de calidad, e incluso tienen indicación de uso en casos el paciente no pueda recibir ningún otro analgésico menos invasivo, esto por los posibles eventos adverso que pueden presentarse, así como por la corta duración del efecto analgésico que presentan.

Se puede concluir que tapentadol de LP se convierte en una opción terapéutica viable sólo en la población comprendida en la pregunta PICO, esto quiere decir, aquellos que presenten dolor neuropático crónico severo refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico: opioides débiles (tramadol o codeína) y opioides fuertes (oxicodona o morfina).

VII. CONCLUSIONES

- Basado en la revisión de la evidencia disponible hasta marzo 2018 con respecto al uso de tapentadol en pacientes con dolor neuropático crónico severo y refractario o intolerante al tratamiento convencional físico (bloqueo neurológico) y farmacológico (tramadol, oxicodona, morfina y gabapentina), no se encontró evidencia directa que responda la pregunta PICO, por lo que se optó por evaluar evidencia sobre tapentadol en pacientes que anteriormente habían recibido opioides fuertes, así como evidencia sobre el uso de terapias de soporte invasivas en dolor neuropático.
- Con respecto a la eficacia, existen conclusiones discordantes sobre la indicación de tapentadol, ya que tanto la ETS de NHS como la versión vigente de la ETS de la CADTH no recomiendan el uso de tapentadol en casos de dolor neuropático, sin embargo, se debe tener en cuenta que no consideran la falla terapéutica a morfina y presentan poblaciones y analgésicos comparadores heterogéneos. Mientras que la ETS de la SMC y la última versión, que se encuentra en revisión, sí indican el uso de tapentadol en pacientes con dolor neuropático severo que hayan presentado falla terapéutica a morfina, el cual es la población de interés del dictamen preliminar.
- Por un lado, el ECA de Buynak et al., 2010 muestra que al comparar tapentadol con placebo, se evidencia una disminución clínicamente significativa en el nivel del dolor lumbar crónico severo y una mejora en indicadores del estado de salud (SF-36 y EQ-5D), sin incrementar la ocurrencia de eventos adversos serios. Por otro lado, el ECA de Gálvez et al., 2013, al realizar un análisis pre-post del efecto del uso de tapentadol por 12 semanas en el nivel de dolor y calidad de vida en pacientes que anteriormente recibían morfina, muestra una disminución de la intensidad del dolor y una mejora en la calidad de vida con el uso de tapentadol.
- Debido a la falta de evidencia sólida, las RS de Finnerup et al., 2015 y de Dworkin et al., 2013 refieren que la evidencia de baja calidad sobre el uso de tapentadol sólo permite emplear tapentadol como analgésico de cuarta línea, en caso los opioides fuertes no logren controlar el dolor neuropático, y a su vez, refieren que no hay evidencia sobre el uso de terapias de soporte invasivas, por lo que se debería indicar sólo en casos en que no haya alguna opción analgésica no invasiva.
- En cuanto a los eventos adversos, la guía de ASSIP muestra una reducción de los eventos adversos al comparar tapentadol con oxicodona, y la guía de CSP refiere que no hay evidencia sobre el uso de terapias de soporte invasivos, por lo que, su uso es considerado en caso no pueda emplearse ningún otro analgésico

- Por último, es de notar que tapentadol si bien no muestra una superioridad clara en el manejo del dolor, los estudios muestran resultados aún no concluyentes sobre el posible beneficio de emplear tapentadol dado su similitud o posible leve incremento en la eficacia del manejo del dolor y principalmente en su perfil de seguridad, así como en el impacto sobre la calidad de vida, teniendo en cuenta que esta conclusión se basa en cuestionarios subjetivos.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de tapentadol, según lo establecido en el Anexo N.º 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.

VIII. RECOMENDACIONES

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con tapentadol de LP y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

Desenlaces clínicos que reportar por paciente (según Anexo N°1):

1. Seguimiento de puntajes EVA, SF-36 y EQ-5D en cada control.
2. Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta el logro del alivio del dolor o disminución por debajo de EVA 4, o SF-36 por encima de 50 puntos, o disminución del puntaje de EQ-5D.
3. Tiempo de permanencia del dolor en nivel EVA ≥ 8 .
4. Tiempo de recaída (dolor nivel EVA ≥ 8 , luego de haber disminuido por debajo de 7).
5. Eventos adversos asociados al tratamiento con tapentadol.
6. Adherencia al tratamiento (asistencia a controles médicos periódicos).

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AEMPS. (2016). PALEXIA.

Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Nurmikko, T., ... EFNS Task Force. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*, 13(11), 1153-1169. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x>

Beniczky, S., Tajti, J., Varga, E. T., & Vécsei, L. (2005). Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *Journal of Neural Transmission*, 112(6), 735-749. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0300-x>

Buynak, R., Shapiro, D. Y., Okamoto, A., Van Hove, I., Rauschkolb, C., Steup, A., ... Etropolski, M. (2010). Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 11(11), 1787-1804. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.497720>

CADTH. (2011). Nucynta - CEDAC FINAL RECOMMENDATION.

CADTH. (2015). Long-acting Opioids for Chronic Non-cancer Pain: A Review of the Clinical Efficacy and Safety - NCBI Bookshelf. Recuperado 12 de marzo de 2018, a partir de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK349988/>

CADTH. (2018). Tapentadol hydrochloride. Recuperado 21 de marzo de 2018, a partir de <https://www.cadth.ca/tapentadol-hydrochloride>

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., ... Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132(3), 237-251. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.033>

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Kent, J., Mackey, S. C., Raja, S. N., Stacey, B. R., ... International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. (2013a). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*, 154(11), 2249-2261. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.004>

Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Kent, J., Mackey, S. C., Raja, S. N., Stacey, B. R., ... International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group. (2013b). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*, 154(11), 2249-2261. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.004>

Eisenberg, E., McNicol, E. D., & Carr, D. B. (2005). Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 293(24), 3043-3052. <https://doi.org/10.1001/jama.293.24.3043>

FDA. (2008). Nucynta.

Finnerup, N. B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R. H., ... Wallace, M. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Neurology*, *14*(2), 162-173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0)

Gálvez, R., Schäfer, M., Hans, G., Falke, D., & Steigerwald, I. (2013). Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Advances in Therapy*, *30*(3), 229-259. <https://doi.org/10.1007/s12325-013-0015-6>

Galvez, R., Schafer, M., Hans, G., Falke, D., & Steigerwald, I. (2013). Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther*, *30*(3), 229-259.

Harvey, A. (1995). Classification of Chronic Pain—Descriptions of Chronic Pain... : The Clinical Journal of Pain. Recuperado 5 de marzo de 2018, a partir de https://journals.lww.com/clinicalpain/Citation/1995/06000/Classification_of_Chronic_Pain_Descriptions_of.24.aspx

Lange, B., Kuperwasser, B., Okamoto, A., Steup, A., Häufel, T., Ashworth, J., & Etropolski, M. (2010). Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Advances in Therapy*, *27*(6), 381-399. <https://doi.org/10.1007/s12325-010-0036-3>

Mailis, A., & Taenzer, P. (2012). Evidence-based guideline for neuropathic pain interventional treatments: spinal cord stimulation, intravenous infusions, epidural injections and nerve blocks. *Pain Research & Management*, *17*(3), 150-158.

Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., & Balog, C. C. (2012). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines for Responsible Opioid Prescribing in Chronic Non-Cancer Pain: Part I – Evidence Assessment. *Pain Physician*, *1*(2012), 66.

Manchikanti, L., Abdi, S., Atluri, S., Balog, C. C., Benyamin, R. M., Boswell, M. V., ... American Society of Interventional Pain Physicians. (2012). American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2--guidance. *Pain Physician*, *11*(3 Suppl), S67-116.

McNicol, E. D., Midbari, A., & Eisenberg, E. (2013). Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). Recuperado a partir de <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006146.pub2/abstract>

Mercadante. (2014). (7) Tapentadol At Medium-High Doses In Patients Previously Receiving Strong Opioids For The Management Of Cancer Pain. *ResearchGate*. Recuperado a partir de https://www.researchgate.net/publication/263131676_Tapentadol_At_Medium-

High_Doses_In_Patients_Previously_Receiving_Strong_Opioids_For_The_Management_Of_Cancer_Pain

Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A., Clarke, H., Dao, T., Finley, G., ... Williamson, O. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research & Management: The Journal of the Canadian Pain Society*, 19(6), 328-335.

Mu, A., Weinberg, E., Moulin, D. E., & Clarke, H. (2017). Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 63(11), 844-852.

National Guideline, C. (2017). Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. Recuperado a partir de <https://guideline.gov/summaries/summary/50781/noninvasive-treatments-for-acute-subacute-and-chronic-low-back-pain-a-clinical-practice-guideline-from-the-american-college-of-physicians?q=tapentadol>

NHS. (2016). New Medicine Recommendation - Tapentadol MR.

NICE. (2017). Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Recuperado a partir de <internal-pdf://0106834070/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-man.pdf>

Pergolizzi, J., Alon, E., Baron, R., Bonezzi, C., Dobrogowski, J., Galvez, R., ... Treede, R. D. (2011). Tapentadol in the management of chronic low back pain: a novel approach to a complex condition? *J Pain Res*, 4, 203-210.

Pergolizzi, Joseph, Böger, R. H., Budd, K., Dahan, A., Erdine, S., Hans, G., ... Sacerdote, P. (2008). Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 8(4), 287-313. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2008.00204.x>

Riemsma, R., Forbes, C., Harker, J., Worthy, G., Misso, K., Schäfer, M., ... Stürzebecher, S. (2011). Systematic review of tapentadol in chronic severe pain. *Current Medical Research and Opinion*, 27(10), 1907-1930. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.611494>

Schwartz, S., Etropolski, M., Shapiro, D. Y., Okamoto, A., Lange, R., Haeussler, J., & Rauschkolb, C. (2011). Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Current Medical Research and Opinion*, 27(1), 151-162. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.537589>

SMC. (2011). Scottish Medicines Consortium tapentadol prolonged-release tablets (Palexia SR). Recuperado 12 de marzo de 2018, a partir de https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/654_10_tapentadol_SR_Palexia

Thomson, S. (2013). Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics. *British Journal of Pain*, 7(1), 56-59. <https://doi.org/10.1177/2049463713479096>

van Hecke, O., Austin, S. K., Khan, R. A., Smith, B. H., & Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, 155(4), 654-662. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>

Vinik, A., Bottomley, A., Korytowsky, B., Bang, Y.-J., Raoul, J.-L., Valle, J. W., ... Raymond, E. (2016). Patient-Reported Outcomes and Quality of Life with Sunitinib Versus Placebo for Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Results From an International Phase III Trial. *Targeted Oncology*, 11(6), 815-824. <https://doi.org/10.1007/s11523-016-0462-5>

Wild, J. E., Grond, S., Kuperwasser, B., Gilbert, J., McCann, B., Lange, B., ... Lange, R. (2010). Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 10(5), 416-427. <https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2010.00397.x>

IX. ANEXOS

ANEXO N.º 01: CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir el esquema de tapentadol (50 mg-100 mg) de LP, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N. ° 07 de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2017):

Diagnóstico / condición de salud	Dolor neuropático crónico severo refractario o intolerante a tratamiento convencional físico y farmacológico: opioides débiles (tramadol o codeína) y opioides fuertes (oxicodona o morfina)
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor de por lo menos 12 semanas calificado de tipo neuropático EVA ≥ 8 con falla terapéutica (no disminución del puntaje EVA por 72 horas) o intolerancia a opioides débiles (tramadol o codeína) y opioides fuertes (oxicodona o morfina) y tratamiento físico convencional
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Puntajes EVA, SF-36 y EQ-5D • Tiempo de permanencia del dolor • Tiempo de recaída (dolor nivel EVA ≥ 8, luego de haber disminuido por debajo de 7) con el ultimo tratamiento recibido • Eventos adversos asociados al tratamiento para el dolor recibido • Adherencia al tratamiento (asistencia a controles médicos periódicos)
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N.º 07 de la Directiva 003-IETSI-	<ul style="list-style-type: none"> • Puntajes EVA, SF-36 y EQ-5D • Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta el logro del alivio del dolor o disminución por debajo de EVA 4, o SF-36 por encima de 50 puntos, o disminución del puntaje de EQ-5D

ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none">• Tiempo de permanencia del dolor en nivel EVA ≥ 8• Tiempo de recaída (dolor nivel EVA ≥ 8, luego de haber disminuido por debajo de 7)• Eventos adversos asociados al tratamiento con tapentadol• Adherencia al tratamiento (asistencia a controles médicos periódicos)
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none">• No control del dolor (persistencia de dolor ≥ 8 por más de 4 semanas)• Eventos adversos• No adherencia al tratamiento (no controles periódicos por citas médicas)