

Lima, 16 de diciembre de 2019

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 027-2019

Oxicodona para el manejo del dolor oncológico



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

| | | |
|--|--|----------------------|
| | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |




INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA – RÁPIDA

Oxicodona para el manejo del dolor oncológico

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019


Oxicodona para el manejo de dolor oncológico
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria – Rápida N° 27-2019

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA


Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado a solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Las evaluaciones de tecnologías sanitarias son elaboradas aplicando el Manual Metodológico para Elaborar Documentos Técnicos de Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias (ETS) Rápidas – MAN-CNSP-004- aprobado con R.D. N°84-2018-DG-CNSP/INS.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Autor

María Calderon¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologías-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 Internacional. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). Oxidodona para el manejo de dolor oncológico. Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 27-2019.

Para la elaboración del presente informe de ETS-R se siguió el Manual Metodológico para elaborar documentos técnicos de evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) rápidas. MAN-CNSP-004 aprobado con RD N° 84-2018-DG-CNSP/INS del 01 de julio de 2018.



| | | |
|---|--|--------------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP- 326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |


TABLA DE CONTENIDO

| | |
|---|----|
| MENSAJES CLAVE | 7 |
| RESUMEN EJECUTIVO | 8 |
| I. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| II. OBJETIVO..... | 15 |
| III. MÉTODO..... | 15 |
| IV. RESULTADOS..... | 18 |
| V. CONCLUSIONES..... | 23 |
| VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES | 23 |
| VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS..... | 23 |
| VIII. FINANCIAMIENTO | 24 |
| IX. REFERENCIAS | 24 |
| X. ANEXOS..... | 26 |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

MENSAJES CLAVE

- El dolor oncológico es generalmente crónico, de origen inflamatorio o neuropático, y se caracteriza por un realce de la sensación del dolor a los estímulos nociceptivos. Los enfermos con dolor severo oncológico necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo, oxycodona, entre otros.
- La oxycodona es un analgésico opioide semi-sintético, ampliamente usado en la práctica clínica. Es un agonista total con afinidad para receptores mu (μ) y kappa (κ) sin dosis techo. Está considerado dentro de los opioides potentes junto con la morfina con el cual comparte una similar estructura, así como su solubilidad.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de oxycodona para manejo de dolor oncológico.
- Se seleccionaron una RS y dos ECAs de fecha posterior a la RS. Adicionalmente se seleccionaron tres GPC. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto a oxycodona es abundante y de moderada calidad metodológica. Basado en una RS, oxycodona muestra diversos resultados de acuerdo al comparador de interés. Si bien se encuentra que en algún análisis comparado con morfina de liberación controlada sería menos beneficioso, sin embargo, en el análisis de sensibilidad se encuentra que no hay diferencias con respecto al manejo del dolor entre estas dos comparaciones. Por otro lado, un ECA incluido mostró que la morfina de liberación controlada presentaba mayor frecuencia de necesidad de terapia de rescate que la tecnología evaluada. Con respecto a eventos adversos, no se encontraron diferencias significativas, aparte de la frecuencia de alucinaciones que se mostró significativamente menor en el tratamiento con oxycodona de liberación controlada. Basado en dos ECAs posteriores se evidenció que oxycodona no presentó diferencias en el manejo del dolor comparado con hidromorfona, pero se mostró superior comparado con morfina.
- Tres GPC (Europa 2018, OMS 2018 y España 2017) coinciden en recomendar el uso de oxycodona en pacientes con dolor oncológico moderado a severo como una opción de tratamiento entre otros opioides.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

El dolor oncológico es generalmente crónico, de origen inflamatorio o neuropático, y se caracteriza por un realce de la sensación del dolor a los estímulos nociceptivos.

a. Cuadro clínico

No representa una entidad clínica única y homogénea y su inadecuado manejo puede comportar graves consecuencias físicas, psicoafectivas y económicas tanto para el paciente como para su entorno familiar, profesional, así como de los servicios de salud. Los enfermos con dolor severo oncológico necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo, oxicodona, entre otros.

b. Tecnología sanitaria


La oxicodona es un analgésico opioide semi-sintético, ampliamente usado en la práctica clínica. Es un agonista total con afinidad para receptores μ (μ) y kappa (κ) sin dosis techo. Está considerado dentro de los opioides potentes junto con la morfina con el cual comparte una similar estructura, así como su solubilidad, pero se le atribuye un inicio de acción más rápido debido en parte a su agonismo κ medular, añadido al ya conocido μ compartido con la morfina. Su potencia analgésica dependería de la vía de administración, ya que se le atribuye un rango 0,7-1,3 mayor que la morfina vía endovenosa a diferencia de su utilización subcutánea, intramuscular o rectal.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de oxicodona para manejo de dolor oncológico

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de oncología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).


| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

RESULTADOS

Se seleccionaron una RS y dos ECAs de fecha posterior a la RS. Adicionalmente se seleccionaron tres GPC. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.

Una RS (2018) evaluó el uso de oxicodona en dolor oncológico en adulto. Se incluyeron estudios hasta el año 2016. Se reportarán sólo los resultados que comparaban algún tipo de oxicodona, ya se de liberación controlada (CR) o de liberación inmediata (IR) comparado con otros opiáceos. Se encontró que las escalas de intensidad de dolor (Brief Pain Inventory scores que van de 0 a 10 en escala numérica de menor a más dolor) fueron significativamente menores después del tratamiento con morfina CR que con oxicodona CR (SMD 0.14, 95% CI 0.01 a 0.27, $I^2 = 7\%$). Sin embargo, usando la desviación standard (SD) del promedio basal en escala del dolor entre ambos tratamientos, se encontró una diferencia estimada de 0.27 entre morfina CR y oxicodona CR que no fue clínicamente significativa. Dos estudios no fueron incluidos en el metaanálisis debido a que su diseño no reportaba escalas de dolor. De estos, un ECA cruzado evaluó la efectividad de oxicodona CR y morfina CR utilizando morfina IR como terapia de rescate en los dos grupos hasta controlar una escala visual del dolor menor a 4. En este análisis se encontró que el grupo que utilizó morfina CR consumió 38% más de la terapia de rescate que el grupo con oxicodona CR. Además, se encontró que la oxicodona CR combinada con morfina IR estuvo asociada con mayor analgesia y menores o similares eventos adversos que la combinación de morfina IR y CR (no se presentaron estimadores de efecto. Basados en un metaanálisis, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de eventos adversos, aparte de la frecuencia de alucinaciones que se mostró significativamente menor en el tratamiento con oxicodona CR. Otros resultados encontraron, mareos más frecuente con el tratamiento de oxicodona CR comparado a hidromorfona CR, disnea no severa más frecuente en el grupo de buprenorfina TD que en el grupo de oxicodona CR, náusea más común con morfina oral comparado a oxicodona EV, oxicodona IR y morfina EV. La evidencia fue catalogada como muy baja a moderada.

Un ECA (2018) comparó hidromorfona IR versus oxicodona IR para el tratamiento de dolor oncológico en pacientes japoneses (N=183). La eficacia fue evaluada por medio de diferencias intergrupo (95% CI) de las medias, usando la escala visual análoga de base (VAS) como una covariable de cambio en la escala del dolor. Se confirmó la no inferioridad de la hidromorfona con una diferencia en la media de -3.4 mm (-9.8 a 3.1mm) para cambio en las escalas VAS, lo cual estuvo por debajo del límite superior de 95% CI en 10mm.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Otro ECA (2019) comparó oxycodona CR comparado con morfina IR (N=185). En los primeros 1 a 4 ciclos de titulación, 90 pacientes del grupo de oxycodona CR (94.7%) y 78 del grupo de morfina IR (86.7%) llegaron a un adecuado control del dolor. Los pacientes del grupo oxycodona CR llegaron al control en los 2 primeros ciclos, lo cual fue significativamente más corto que los pacientes del grupo morfina IR, donde los ciclos de titulación fueron de 1 a 4 ($p=0.0334$). La prescripción de oxycodona incrementó significativamente la ratio de respuesta de los pacientes a la titulación de morfina durante el primer ciclo ($P=0.10$). Los eventos adversos leves y moderados fueron similares en los dos grupos, mientras que eventos adversos severos fueron sólo identificados en el grupo de morfina ($p=0.001$).


Tres GPC (Europa 2018, OMS 2018 y España 2017) coinciden en recomendar el uso de oxycodona en pacientes con dolor oncológico moderado a severo como una opción de tratamiento entre otros opioides. Dos GPC (Europa 2018 y España 2017) reconocen a oxycodona combinada con naloxona como una opción más beneficiosa ya que disminuiría la frecuencia de estreñimiento asociado a opioides.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a oxycodona es abundante y de moderada calidad metodológica. Basado en una RS, oxycodona muestra diversos resultados de acuerdo al comparador de interés. Si bien se encuentra que en algún análisis comparado con morfina de liberación controlada sería menos beneficioso, sin embargo, en el análisis de sensibilidad se encuentra que no hay diferencias con respecto al manejo del dolor entre estas dos comparaciones. Por otro lado, un ECA incluido mostró que la morfina de liberación controlada presentaba mayor frecuencia de necesidad de terapia de rescate que nuestra tecnología de interés. Con respecto a eventos adversos, no se encontraron diferencias significativas, aparte de la frecuencia de alucinaciones que se mostró significativamente menor en el tratamiento con oxycodona de liberación controlada. Basado en dos ECAs posteriores se evidenció que oxycodona no presentó diferencias en el manejo del dolor comparado con hidromorfona, pero se mostró superior comparado con morfina.

En general las GPC consideran a oxycodona como una opción de tratamiento para el manejo de dolor oncológico moderado a severo sin mencionar a esta tecnología como superior por sobre otra.

PALABRAS CLAVES: oxycodona, dolor oncológico

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |


INTRODUCCIÓN

El dolor, como lo define la Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP, por sus siglas en inglés), es una sensación no placentera sensorial y emocional asociada con daño tisular presente o potencial (1).

El proceso del dolor comienza con estímulos causantes del dolor llamados noxas que son detectados por nociceptores identificados como fibras C y fibras A δ . Dichos nociceptores son terminaciones nerviosas libres con cuerpos celulares en los ganglios de las raíces dorsales con terminación en la asta dorsal de la medula espinal, se encuentran en todo el cuerpo, pero están más extensamente localizados en: periostio, pared arterial, dientes, superficie articular y bóveda craneana. El daño tisular causa la liberación de numerosos agentes químicos: leucotrienos, bradikininas, serotonina, histamina, iones potasio, ácidos, acetilcolina, tromboxanos, sustancia P y factor activante de plaquetas. Estos agentes son importantes factores en el desarrollo de dolor continuo después de una injuria aguda. Las prostaglandinas son mediadores locales o cofactores que aumentan la sensibilidad de las terminaciones nerviosas libres. En la medula espinal los nociceptores liberan neurotransmisores del dolor: glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC). Los neurotransmisores del dolor activan la neurona de segundo orden vía los receptores correspondientes. Esta neurona cruza la medula espinal al lado contralateral, y viaja por el haz espinotalámico hasta alcanzar el tálamo. En el tálamo se activa la neurona de tercer orden, y viaja a la corteza somatosensorial, la cual percibe el dolor (2).

I.1 Cuadro clínico

El dolor oncológico es generalmente crónico, de origen inflamatorio o neuropático, y se caracteriza por un realce de la sensación del dolor a los estímulos nociceptivos (2), no representa una entidad clínica única y homogénea y su inadecuado manejo puede comportar graves consecuencias físicas, psicoafectivas y económicas tanto para el paciente como para su entorno familiar y profesional, así como de los servicios de salud (3): Tiene un debut agudo, que transita hacia la curación o la cronicidad y depende de la superficie hística afectada y del estadio de la enfermedad, pueden aparecer, además, episodios agudos (4). Basado en un estudio de 2000 pacientes, se sugiere que la mayoría de ellos no reciben un

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición Nº 02 |

alivio satisfactorio del dolor, por eso se considera uno de los síntomas más temidos de los pacientes oncológicos (5).


Epidemiológicamente, es un problema muy frecuente, ya que se estima que entre un 80 y un 95% de pacientes en estadios avanzados de la enfermedad lo sufren (6). Entre un 25 y un 40% de pacientes recientemente diagnosticados experimentan este síntoma, y en pacientes con tratamiento activo contra el cáncer la frecuencia ronda el 33%. Se calcula que en todo el mundo unos nueve millones de personas sufren de dolor causado por el cáncer. El correcto tratamiento del dolor asociado al cáncer hace que pueda aliviarse entre el 80 y el 90% de los casos, aunque no siempre es posible aliviarlo por completo, hasta un tercio de los pacientes que sufren cáncer valoran el dolor como «moderado o severo» (3, 7, 8)

Hay múltiples causas que pueden generar dolor y que pueden dividirse en: a) Dolor por invasión tumoral, en especial infiltrando tejido nervioso 60-90%, b) Dolor secundario al tratamiento (polineuropatía, mucositis, necrosis ósea aséptica, dermatitis post RT, etc.) 10-25%, c) Dolor asociado al tumor (síndrome paraneoplásico, infección micótica, neuralgia postherpética, trombosis venosa, entre otros.) 5-20% y d) Dolor por enfermedad coincidente (migraña, lumbago, entre otros) 3-10% (6, 9).

Se evalúa a través de múltiples instrumentos, por ejemplo, el Cuestionario Breve del Dolor (Brief Pain Inventory, BPI) es un cuestionario autoaplicable que evalúa en distintas áreas la intensidad del dolor y la forma en que interfiere en la función, la tarjeta de evaluación del dolor del Memorial, que mide intensidad, alivio y estado de ánimo, y las escalas verbales (EVA) y visuales (10).

El tratamiento se basa en el uso de analgésicos y co-analgésicos según la escala analgésica de la Organización Mundial de Salud (OMS) (**Anexo 1**). Con la que se llega a obtener un buen control del dolor en cerca del 80% de los casos. Existen unas normas de uso de la escala analgésica, la subida de escalón depende del fallo al anterior, por ejemplo: (6)

- Los enfermos con dolor leve son indicación de tratamiento con fármacos como el Paracetamol, Aspirina u otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (primer escalón). Estos agentes presentan techo terapéutico: una vez alcanzada la dosis máxima recomendada, el incremento de la dosis no produce mayor analgesia. La Sociedad Americana del Dolor recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide.


| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

- El dolor moderado se puede beneficiar de un tratamiento con opioides menores como la codeína. Se utilizan conjuntamente con analgésicos no opioides, ya que pueden ser aditivos o sinergistas. Los opiáceos actúan a través de receptores en el sistema nervioso central, mientras que los analgésicos no opioides ejercen su acción en la periferia (segundo escalón).
- Los enfermos con dolor severo necesitan tratamiento con opioides mayores como la morfina, fentanilo y la oxicodona de liberación retardada (tercer escalón). Los agonistas puros (morfina, metadona y fentanilo) no tienen techo analgésico a diferencia de los agonistas parciales (buprenorfina).

I.2 Descripción de la tecnología

La oxicodona es un analgésico opioide semi-sintético, ampliamente usado en la práctica clínica, fue sintetizado primariamente de la tebaína en Alemania en 1917 (11, 12). Es un agonista total con afinidad para receptores mu (μ) y kappa (κ) sin dosis techo (13). Está considerado dentro de los opioides potentes junto con la morfina (14) con el cual comparte una similar estructura así como su solubilidad, pero se le atribuye un inicio de acción más rápido debido en parte a su agonismo κ medular, añadido al ya conocido μ compartido con la morfina, aunque con una afinidad 10 veces menor. Su potencia analgésica dependería de la vía de administración, ya que se le atribuye un rango 0,7-1,3 mayor que la morfina vía endovenosa a diferencia de su utilización subcutánea, intramuscular o rectal (12). Por vía oral es al menos dos veces más potente que la morfina, y su perfil farmacocinético es más predecible. Según diversos estudios, la oxicodona produce menos prurito, menos náuseas y vómitos y menos alucinaciones que la morfina (13).

Tiene un rápido comienzo de acción y su vida plasmática oscila entre 3 y 5 horas (casi la mitad que la morfina). alcanza niveles plasmáticos estables a las 24 horas (comparado con la morfina que alcanza niveles estables entre 2 y 7 días). De acuerdo a la liberación de su principio activo, puede ser de liberación inmediata o prolongada. La forma de liberación inmediata puede administrarse cada 4 ó 6 horas. La administración intravenosa produce antes alivio del dolor que la oxicodona oral de liberación inmediata, pero la duración de la analgesia es muy similar (4 horas). El aclaramiento se afecta por la disfunción hepática y renal, aunque mucho menos que con la morfina, por lo que se ha demostrado mejoría del perfil de toxicidad en estos casos cuando se sustituye morfina por oxicodona. Se

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |


metaboliza en el hígado, con la producción de dos metabolitos: oximorfona (por O-demetilación), potente analgésico que se encuentra en mínimas concentraciones y noroxicodona (por N-demetilación), que circula en grandes concentraciones, pero tiene muy débil acción analgésica. Estos metabolitos se excretan por los riñones (13, 15).

Sus eventos adversos son los típicos de los opioides y muchos de ellos responden a una disminución de dosis como ocurre con la morfina. Somnolencia 37%, náuseas 32%, vómitos 8%, mareo 12%, cefalea 7%, prurito 5% y ortostatismo 5%. Tiene un perfil de abuso similar a la de otros agonistas opioides potente. Por otra parte, la ingestión masiva de oxycodona puede producir edema pulmonar no cardiogénico, depresión respiratoria y parada cardíaca que puede ser refractaria a la administración de naloxona (15).

Su comercialización es en forma de comprimidos de liberación prolongada de 10, 20, 40 y 80 mg, que se administran cada 12 h y que deben tragarse enteros. Su principal indicación es el dolor oncológico intenso. La dosis inicial en pacientes no tratados con opioides es de 10 mg cada 12 h. Si el enfermo precisa incrementar la dosis, esto se hará aumentando un 50% la dosis diaria total que se repartirá cada 12 h. Los incrementos se espaciarán 48 h (16). Los comprimidos de liberación prolongada no deben romperse, masticarse o triturarse ya que ello puede dar lugar a una sobredosis (15).

Sus indicaciones aprobadas son el tratamiento del dolor moderado a severo, cuando la administración continua durante las 24 horas de un analgésico es necesaria por un extenso periodo de tiempo (17, 18) y se recomienda su uso en personas a partir de los 20 años. Otras indicaciones médicas independientes de las analgésicas son: síndrome de Tourette, síndrome idiopático de las piernas inquietas (19).

Las presentaciones cuentan con aprobación de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, del inglés Food and Drug Administration), por primera vez en 1950 de liberación inmediata para adultos con el nombre de Percodan, asociado inicialmente con aspirina; en 1995 se aprobó la presentación de liberación prolongada para adultos y desde el 2015 para uso en niños entre 11 y 16 años (20). En Perú están disponibles sus presentaciones de liberación inmediata 5mg, 10mg, 20mg y prolongada de 10mg, 20mg, 40mg inyectable de 10mg/mL y cuenta con 24 registros sanitarios (21).

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de oxicodona para dolor oncológico

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

Se presenta la pregunta de investigación en la **tabla 1**


Tabla 1: Pregunta PICO

| | |
|------------------------|---|
| Población | Pacientes con dolor oncológico severo |
| Intervención | Oxicodona |
| Comparador | Morfina, fentanilo, metadona, buprenorfina u otros derivados opiáceos |
| Outcome (Desenlace) | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Alivio del Dolor ❖ Eventos adversos asociados al medicamento |
| Diseño de estudio | <ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región |

III.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por las principales instituciones internacionales de oncología, y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 2**.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |


Las instituciones consultadas, independientemente de ser encontradas con la estrategia de búsqueda o no, fueron las siguientes:

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS)
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC)
- Canadian agency for drugs and technologies in health (CADTH)
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)
- RedETSA – OPS

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)(22). Además, se incluyeron estudios observacionales comparativos. Sin embargo, tras búsquedas preliminares y por la naturaleza de la evidencia en dispositivos, se encontró que los estudios comparativos son escasos por los que se decidió incorporar estudios no comparativos con el objetivo de mostrar un panorama global de la información disponible de la tecnología. Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. La pregunta PICO, adicionalmente, fue consensuada por expertos temáticos del Instituto Nacional de Salud del Niño en Breña. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. (23, 24)

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

III.4 Extracción de datos

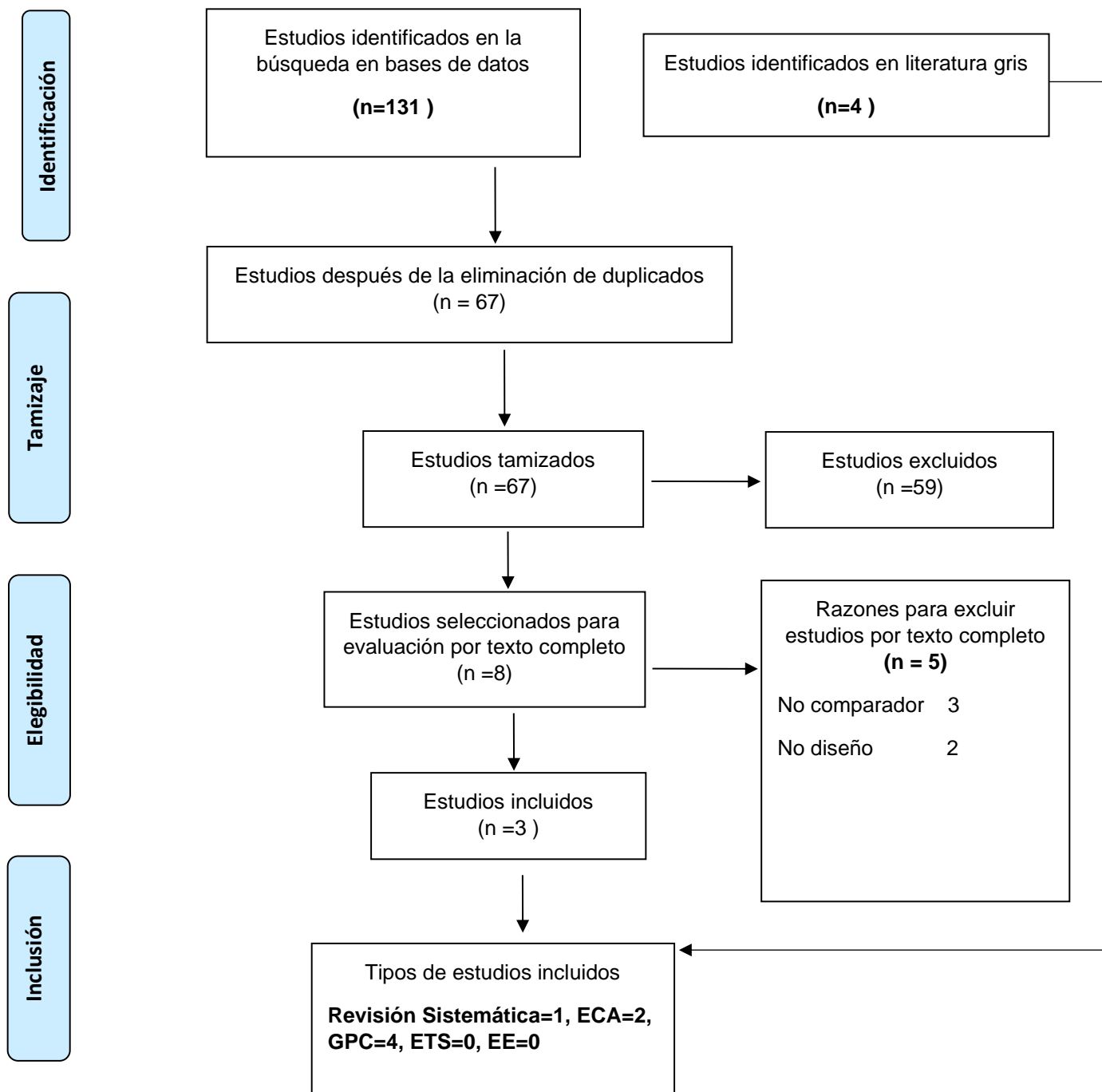
Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

III.5 Evaluación de calidad metodológica

La calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas fue evaluada por un revisor usando la herramienta AMSTAR (Measurement Tool to Assess Reviews) (20). Esta herramienta consta de 16 ítems distintos para evaluar los métodos usados en las revisiones sistemáticas. Cada ítem es respondido como: sí (claramente hecho), no (claramente no hecho), si parcial (parcialmente hecho), no se puede contestar o no aplicable. Finalmente se obtienen puntajes de: a) Alta calidad, b) moderada calidad, c) baja calidad y d) críticamente baja calidad.


IV. RESULTADOS

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición Nº 02 |


IV.1 Selección de resultados

Se seleccionaron una RS y dos ECAs de fecha posterior a la RS. Adicionalmente se seleccionaron tres GPC. No se encontraron ETS o evaluaciones económicas de la región.

IV.2 Principales resultados

IV.2.1 Evaluación de seguridad y eficacia.

En el 2018 Schmidt-Hansen et al publicó una revisión sistemática acerca de la eficacia, tolerancia y aceptabilidad de oxicodona en dolor oncológico en adultos (25) donde se evaluaron 23 ECAs para evaluar eficacia (N=2144) y seguridad (N=2363). Se incluyeron estudios hasta el año 2016. Once estudios fueron ensayos cruzados, doce fueron ensayos paralelos. Todos los ensayos compararon algún tipo de oxicodona (liberación controlada (CR), liberación extendida (ER) de liberación inmediata (IR), vía intramuscular, endovenosa y rectal) entre ella misma con diferentes presentaciones y con otros opiáceos como morfina CR o liberación lenta, buprenorfina transdermico (TD), fentanilo TD, hidromorfona ER. Se encontró que las escalas de intensidad de dolor (Brief Pain Inventory scores que van de 0 a 10 en escala numérica de menor a más dolor) fueron significativamente menores después del tratamiento con morfina CR que con oxicodona CR (SMD 0.14, 95% CI 0.01 a 0.27, $I^2 = 7\%$). Sin embargo, usando la desviación standard (SD) del promedio basal en escala del dolor entre ambos tratamientos, se encontró una diferencia estimada de 0.27 entre morfina CR y oxicodona CR que no fue clínicamente significativa. Al realizarse un análisis de sensibilidad excluyendo dos ensayos cruzados, no encontró diferencia significativa entre oxicodona CR y morfina CR (SMD 0.12, 95% CI -0.02 to 0.26, $I^2 = 24\%$). Dos estudios no fueron incluidos en el metaanálisis debido a que su diseño no reportaba escalas de dolor. Un ensayo cruzado evaluó la efectividad de oxicodona CR y morfina CR utilizando morfina IR como terapia de rescate en los dos grupos hasta controlar una escala visual del dolor menor a 4. En este análisis se encontró que el grupo que utilizó morfina CR consumió 38% más de la terapia de rescate que el grupo con oxicodona CR. Además, se encontró que la oxicodona CR combinada con morfina IR estuvo asociada con mayor analgesia y menores o similares eventos adversos que la combinación de morfina IR y CR (no se presentaron estimadores de efecto). Un


| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición Nº 02 |

ensayo de tres brazos paralelos comparó oxycodona CR versus morfina CR y CR MS Contin (Sulfato de morfina via oral), encontrando que las ratios de alivio de dolor entre los 3 grupos no difirieron significativamente ($p=0.62$).

Se evaluaron los eventos adversos con un meta análisis de datos agrupados, en donde para la comparación entre oxycodona CR y morfina CR no se encontraron diferencias significativas en la presencia de eventos adversos, aparte de la frecuencia de alucinaciones que se mostró significativamente menor en el tratamiento con oxycodona CR. Otros resultados encontraron, mareos más frecuente con el tratamiento de oxycodona CR comparado a hidromorfona CR, disnea no severa más frecuente en el grupo de buprenorfina TD que en el grupo de oxycodona CR, náusea más común con morfina oral comparado a oxycodona EV, oxycodona IR y morfina EV. La evidencia fue catalogada como muy baja a moderada.

En el 2018 Inoue S et al publicaron un ECA de no inferioridad de la hidromorfona IR versus oxycodona IR para el tratamiento de dolor oncológico en pacientes japoneses (26). El estudio fue multicentrico, randomizado doble ciego ($N=183$, edad promedio= 67.3 años), hidromorfona u oxycodona en tabletas fueron administradas por via oral cuatro veces al dia por 5 días. Las dosis iniciales fueron 4mg/d y 10mg/d respectiamente, y ajustados de ser necesario. La eficacia fue evaluada por medio de diferencias intergrupo (95% CI) de las medias, usando la escala visual análoga de base (VAS) como una covariable de cambio en la escala del dolor. Se confirmó la no inferioridad de la hidromorfona con una diferencia en la media de -3.4 mm (-9.8 a 3.1mm) para cambio en las escalas VAS, lo cual estuvo por debajo del limite superior de 95% CI en 10mm. Se reportaron eventos adveros en 83% en el grupo de hidromorfona y 77.4% en el grupo de oxycodona, en donde los más frecuentes fueron somnolencia, estreñimiento, vómito y náusea.

En el 2019, Pan H et al, publicaron en China un estudio multicentrico randomizado para evaluar la eficacia y seguridad de oxycodona CR comparado con morfina IR (27). Los pacientes ($N=185$, edad promedio 60.1 ± 13.3 y 59.8 ± 11.5 respectivamente) eran asignados a recibir opioides potentes por dolor cuantificado por una escala numérica del dolor ($NRS \geq 4$). Fueron asignados para tratamiento del dolor con oxycodona vía oral o morfina IR siendo evaluados cada hora. El objetivo principal fue el número de ciclos de titulación requeridos para obtener alivio del dolor en una escala numérica (menor a 3). Otros objetivos fueron la proporción de pacientes con alivio adecuado durante cada ciclo,


| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición Nº 02 |

factores potencialmente predictivos para la titulación y eventos adversos. En los primeros 1 a 4 ciclos de titulación, 90 pacientes del grupo de oxicodona CR (94.7%) y 78 del grupo de morfina IR (86.7%) llegaron a un adecuado control del dolor. Los pacientes del grupo oxicodona CR llegaron al control en los 2 primeros ciclos, lo cual fue significativamente más corto que los pacientes del grupo morfina IR, donde los ciclos de titulación fueron de 1 a 4 ($p=0.0334$). La prescripción de oxicodona incrementó significativamente el ratio de respuesta de los pacientes a la titulación de morfina durante en primer ciclo ($P=0.10$). Los eventos adversos leves y moderados fueron similares en los dos grupos, mientras que eventos adversos severos fueron sólo identificados en el grupo de morfina ($p=0.001$).

IV.2.2 Guías de práctica clínica

La Sociedad Europea para oncología médica (ESMO, siglas por el inglés European Society for medical Oncology) publica en el 2018 la GPC para manejo de dolor oncológico en adultos (28), donde recomiendan el uso de opioides fuertes para el dolor moderado a severo. Dentro de estos opioides se mencionan la morfina, metadona, oxidocona, hidromorfona, entre otros. Se menciona que en algunos países existe un incremento del uso de oxicodona, fentanilo y buprenorfina en parches. La oxicodona y la hidromorfona, en ambas presentaciones IR y CR vía oral además de metadona también por vía oral, son alternativas efectivas comparadas a la morfina oral. Se acepta también el uso de formulaciones combinadas como oxicodona/naloxona en la práctica médica habitual que podrían presentar ventajas debido al control estreñimiento inducido por opioides.

La GPC de la Organización Mundial de Salud para el manejo farmacológico y radioterapéutico de dolor oncológico en adolescentes y adultos publicado en el 2018 (29), recomienda el inicio de la terapia en adultos y adolescentes con analgésicos no esteroideos (AINES), paracetamol y opioides según la evaluación clínica y la severidad del dolor para controlarlo de manera rápida, segura y efectiva. Para dolor a partir de intensidad moderada se recomienda iniciar con una combinación de paracetamol y/o AINES con un opioide, por ejemplo, morfina vía oral, según evaluación por una VAS o un NRS. La elección del opioide debe estar guiada por la farmacocinética, contraindicaciones y efectos adversos de cada paciente, la dosis será variable entre cada persona. Se menciona que no existe un opioide mejor que otros para mantener el control del dolor, sin embargo, en casos de dolor agudo se recomienda un opioide como morfina IR, además de un medicamento de rescate.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Se recomienda la vía oral para los opioides, siempre y cuando sea posible. Las presentaciones de oxicodona disponibles para vía oral son tabletas, capsula y líquido que está indicado en dolor moderado a severo persistente. Se inicia con dosis de 2.5-5mg VO cada 4 horas según requerimiento y en dolor recurrente puede usarse su presentación de oxicodona CR 10mg VO cada 12 horas con terapia de rescate de oxicodona IR 2.5-5mg cada 4 horas según requerimiento.


La Sociedad Española de Oncología Médica publica en el 2017 su GPC para el tratamiento de dolor oncológico (30). Indican el uso de opioides fuertes en dolor severo, catalogado como un VAS mayor de 6/10, dentro de los cuales la morfina, metadona, oxicodona, hidromorfona, fentanilo y buprenorfina son los más usados en Europa. La evidencia disponible sugiere que la morfina, hidromorfona, oxicodona y metadona vía oral proveen una eficacia similar (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). La indicación depende de la eficacia, seguridad y flexibilidad considerando a la morfina como primera opción vía oral por su versatilidad, seguridad y precio (Nivel de evidencia IV, grado de recomendación D). Los opioides por vía endovenosa titulables se consideran en casos de dolor agudo, con requerimientos analgésicos inestables. La combinación oxicodona/naloxona hasta 160/80mg por día es efectiva y generalmente bien tolerada, así como podría reducir la constipación debida a opioides.

IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron ETS de oxicodona para manejo de dolor en pacientes oncológicos

IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

No se encontraron evaluaciones económicas de la tecnología de la región.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición Nº 02 |

IV.3 Control de calidad: valoración del riesgo de sesgo


Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Schmidt et al. 2018 y esta se presenta en el **anexo 3**. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

V. CONCLUSIONES

- La evidencia con respecto a oxicodona es abundante y de moderada calidad metodológica. Basado en una RS, oxicodona muestra diversos resultados de acuerdo al comparador de interés. Si bien se encuentra que en algún análisis comparado con morfina de liberación controlada sería menos beneficioso, sin embargo, en el análisis de sensibilidad se encuentra que no hay diferencias con respecto al manejo del dolor entre estas dos comparaciones. Por otro lado, un ECA incluido mostró que la morfina de liberación controlada presentaba mayor frecuencia de necesidad de terapia de rescate que la tecnología en evaluación.
- Con respecto a eventos adversos, no se encontraron diferencias significativas, aparte de la frecuencia de alucinaciones que se mostró significativamente menor en el tratamiento con oxicodona de liberación controlada.
- Basado en dos ECAs posteriores se evidenció que oxicodona no presentó diferencias en el manejo del dolor comparado con hidromorfona, pero se mostró superior comparado con morfina.
- En general las GPC consideran a oxicodona como una opción de tratamiento para el manejo de dolor oncológico moderado a severo sin mencionar a esta tecnología como superior por sobre otra.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

MC elaboró la estrategia de búsqueda para las diferentes fuentes de información, MC seleccionó los estudios, además desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactaron la versión preliminar del documento, cuyos procedimientos y resultados fueron presentados y consensuados con el equipo de UNAGESP. EG supervisó las diferentes etapas

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS


Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

VIII. FINANCIAMIENTO


La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

IX. REFERENCIAS

1. International Association for the Study of Pain Terminology: International Association for the Study of Pain; 2017 [Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>].
2. Zegarra Piérola JW. Bases fisiopatológicas del dolor. Acta Médica Peruana. 2007;24:35-8.
3. Regueira Betancourt SM, Fernández Pérez MD, Díaz Pérez MdJ. Generalidades del dolor oncológico. 2015. 2015;40(10).
4. Consenso Mexicano de Manejo de Dolor por Cáncer. Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;15(1665-9201):3-34.
5. Twycross R, Wilcock A, Start-Toller C. Symptom Management in Advanced Cancer. 4 ed 2009.
6. Khosravi Shahi P, Castillo Rueda Ad, Pérez Manga G. Manejo del dolor oncológico. Anales de Medicina Interna. 2007;24:554-7.
7. Píriz Álvarez G, Estragó V, Pattarino C, Sandar T. Dolor oncológico: un problema no resuelto. Revista Médica del Uruguay. 2004;20:32-43.
8. Pernia A, Torres LM. Tratamiento del dolor oncológico terminal intenso. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2008;15:308-24.
9. L G. Manejo del Dolor en Cancer. Revista Medica Clinica Las Condes. 2013;24(4):661-6.
10. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. Oncología (Barcelona). 2005;28:33-7.
11. Ruan X, Mancuso KF, Kaye AD. Revisiting Oxycodone Analgesia: A Review and Hypothesis. Anesthesiology Clinics. 2017;35(2):e163-e74.
12. Mugabure Bujedo B, González Santos S, Uría Azpiazu A, Torán García L. Actualizaciones en el manejo clínico de los opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2012;19:72-94.
13. Gallego AOB. Oxidona: nuevo opioide en España. Revista de Oncología. 2004;6:203-6.
14. Kraychete DC, Sakata RK. Uso e rotação de opioides para dor crônica não oncológica. Revista Brasileira de Anestesiologia. 2012;62:558-62.
15. Sanz J. Oxidona. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2005;12:525-31.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

16. Gómez Ayala A-E. Farmacoterapia del dolor oncológico. Analgésicos y coadyuvantes. Farmacia Profesional. 2008;22(1):44-9.
17. Oxycodona: Recomendaciones de Uso: Ministerio de Salud de Panama; 2015 [03 de diciembre del 2019]. Available from: <http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/oxycodona.pdf>.
18. Uso de oxycodona na dor crônica moderada a intensa: CPPAS - Comissão Permanente de Protocolos de Atenção à Saúde; 2014 [Available from: <http://www.saude.df.gov.br/wp-content/uploads/2018/04/Anestesiologia-1-Uso-de-Oxycodona-na-Dor-Cronica-Moderada-a-Intensa.pdf>].
19. Ficha tecnica Oxycontin: CIMA Centro de Informacion de Medicamentos; [03 de diciembre del 2019]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63446/63446_ft.pdf.
20. FDA Approved Drug Products: U.S Food and Drug Administration; [01 de diciembre del 2019]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
21. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].
22. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
25. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, Hilgart JS. Efficacy, tolerability and acceptability of oxycodone for cancer-related pain in adults: an updated Cochrane systematic review. BMJ Support Palliat Care. 2018;8(2):117-28.
26. Inoue S, Saito Y, Tsuneto S, Aruga E, Takahashi H, Uemori M. A randomized, double-blind, non-inferiority study of hydromorphone hydrochloride immediate-release tablets versus oxycodone hydrochloride immediate-release powder for cancer pain: efficacy and safety in Japanese cancer patients. Jpn J Clin Oncol. 2018;48(6):542-7.
27. Pan H, Shen P, Shu Q, Lu L, Qian S, Zhou Y, et al. Efficacy and safety of sustained-release oxycodone compared with immediate-release morphine for pain titration in cancer patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial (SOCIAL). Medicine (Baltimore). 2019;98(24):e15505.
28. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. Annals of Oncology. 2018;29(Supplement_4):iv166-iv91.
29. WHO GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL AND RADIOTHERAPEUTIC MANAGEMENT OF CANCER PAIN IN ADULTS AND ADOLESCENTS: World Health Organization; 2018 [Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/279700>].
30. Jara C, Del Barco S, Grávalos C, Hoyos S, Hernández B, Muñoz M, et al. SEOM clinical guideline for treatment of cancer pain (2017). Clin Transl Oncol. 2018;20(1):97-107.

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

X. ANEXOS

Anexo 1: Escala analgésica de la OMS

| TABLA II | | | |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Escala analgésica de la O.M.S. | | | |
| | | | Escalón IV |
| Escalón I | Escalón II | Escalón III | |
| Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos | Opioides débiles ± Coanalgésicos | Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I | Métodos Invasivos ± Coanalgésicos |
| ----- Paracetamol AINE Metamizol | ----- Escalón I ----- Codeína Tramadol | ----- -- Morfina Oxicodona Fentanilo Metadona Buprenorfina | |


Anexo 2:

BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

| Fuente | Estrategia de búsqueda | Resultado |
|----------|--|-----------|
| Pubmed | ("Oxycodone/therapeutic use"[Mesh] OR oxycodone[tiab]) AND ("Cancer Pain"[Mesh] OR "oncology pain"[tiab]) | 46 |
| LILACS | tw:(mh:"Oxycodone" OR oxycodone OR oxicodona) AND (mh:"Cancer Pain" OR "oncology pain" OR "dolor oncologico") | 33 |
| Cochrane | "oxycodone" in All Text AND cancer pain in All Text - (Word variations have been searched) | 52 |


Estrategias de búsqueda en literatura gris

| Fuentes de búsqueda | Términos de búsqueda |
|--|---|
| <u>TRIPDATABASE</u> , <u>GOOGLE SCHOLAR</u> , <u>PROYECTO DIME</u> | “ oxycodone ”, “ oxicodona”, “dolor oncológico “cáncer pain”, “health technology assessment”, “economic evaluation”, “clinical guidelines”, “ evaluación de tecnología sanitaria”, “guía de práctica clínica” |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

Anexo 3: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

| | (SCHMIDT-HANSEN et al. 2018) |
|--|------------------------------|
| 1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO? | 1 |
| 2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo? | 2 |
| 3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión? | 1 |
| 4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva? | 1 |
| 5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado? | 1 |
| 6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado? | 1 |
| 7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? | 1 |
| 8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle? | 1 |
| 9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión? | 1 |
| 10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión? | 1 |
| 11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? | 1 |

| | | |
|---|--|----------------------|
|  | FORMULARIO | FOR-CNSP-326 |
| | INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA | Edición N° 02 |

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? 1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? 1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? 1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión? 1
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión? 1

Observaciones

Puntaje global 17