

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N°06-2020

TAPENTADOL

Tableta

EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE TAPENTADOL VIA ORAL
VERSUS MEDICAMENTOS DEL PNUME (TRAMADOL,
OXICODONA, MORFINA, CODEÍNA, BUPRENORFINA,
GABAPENTINA) PARA EL TRATAMIENTO DEL PACIENTE
CON DOLOR NEUROPÁTICO DE MODERADA A SEVERA
INTENSIDAD.

Lima, Noviembre de 2020

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Unidad funcional de uso racional de medicamentos - UFURM



Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez

Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez

Director Ejecutivo de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solís Ricra

Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME: Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador: Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Efectividad y seguridad de tapentadol tableta versus medicamentos del PNUME (tramadol, oxicodona, morfina, codeína, buprenorfina, gabapentina) para el tratamiento del paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad.. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión Rápida N°06-2020. Lima, Perú. Noviembre de 2020.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas – DIGEMID

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU

Av. Parque de las Leyendas N°240.

Torre B Of. 803 - Urbanización Pando

San Miguel. Lima 32, Perú

<https://www.digemid.minsa.gob.pe/>



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
a. PREGUNTA CLÍNICA	3
b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	4
a. Epidemiología	4
b. Características generales del dolor neuropático	7
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	9
VII. TRATAMIENTO	11
a. SUMARIOS	11
b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)	13
c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA	14
VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	17
ENSAYOS CLÍNICOS	17
IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD	20
a. SUMARIOS	20
b. GUIAS DE PRACTICA CLINICA	23
c. REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES	23
X. ESTATUS REGULATORIO	25
a. AGENCIAS REGULADORAS	25
XI. CONSUMO	25
XII. REGISTROS SANITARIOS: PERU	26
XIII. PRECIOS	26
XIV. RESUMEN	26
XV. CONCLUSION	27



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por el Seguro Social – EsSalud en relación a la efectividad y seguridad de Tapentadol tableta para el tratamiento del paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Tapentadol tableta
Indicación específica:	Dolor neuropático de moderada a severa intensidad
Institución que lo solicita:	Seguro Social – EsSalud

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Tapentadol
Formulación propuesta para revisión	Tableta

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Cuál es la efectividad y seguridad de Tapentadol tableta versus Medicamentos del PNUME (Tramadol, oxicodona, morfina, codeína, buprenorfina, gabapentina) para el tratamiento del paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad?

P	Paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad
I	Tapentadol
C	Medicamentos del PNUME (Tramadol, oxicodona, morfina, codeína, buprenorfina, gabapentina).
O	Disminución de la escala visual análoga del dolor relevante para el paciente Calidad de vida Eventos adversos

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes¹ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

¹Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. EvidBasedMed. 2016;21(4):123-5.



Fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Uppsala Monitoring.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA

a. Epidemiología

Durante mucho tiempo un aspecto descuidado de la investigación clínica ha sido la epidemiología relacionada con el dolor neuropático y hasta hace poco no existía información confiable al respecto, con mayor notoriedad la prevalencia e incidencia en la población general. Esto se debió en particular a la falta de criterios de diagnóstico operacional validados que pudieran usarse en encuestas en la población general. La única información disponible se basó principalmente en estudios en cohortes de pacientes atendidos en centros especializados y se referían solo a etiologías específicas. Algunos estudios prospectivos bien realizados proporcionaron estimaciones válidas con respecto a la prevalencia, incidencia e impacto sobre la salud relacionada a la calidad de vida del dolor neuropático no solo en la neuralgia posherpética (NPH) (prevalencia estimada: 8-10%) y polineuropatía diabética dolorosa (DNP) (prevalencia estimada 14-26%), sino también en el dolor neuropático relacionado a la cirugía (prevalencia estimada 10-50% dependiendo de la cirugía), esclerosis múltiple (prevalencia estimada 20-30%), lesión de médula espinal (prevalencia estimada 30-40%), accidente cerebro vascular (prevalencia estimada 5-11%) o cáncer (prevalencia estimada 17-19%). Sin embargo, estos trabajos no permitieron estimar la prevalencia global del dolor neuropático en la población general.

Esta situación ha evolucionado en los últimos años debido al desarrollo y validación de herramientas de cribado en forma de cuestionarios simples, considerando la especificidad y sensibilidad de estas herramientas lo suficientemente buenas para utilizarlas en encuestas vía telefónica o postales.

Dos grandes encuestas postales realizadas en la población general en el Reino Unido y en Francia estimaron por primera vez la prevalencia global del dolor crónico con características neuropáticas.

El estudio del Reino Unido utilizó la herramienta *Leeds Assessment of neuropathic symptoms and signs* (S-LANSS) para estimar la prevalencia del dolor crónico predominantemente de origen neuropático (POPNO) en seis consultorios familiares de tres ciudades del Reino Unido. Este estudio incluyó cerca de 3000 participantes. La prevalencia del dolor crónico (definido como dolor o malestar, ya sea todo el tiempo o de forma intermitente durante más de tres meses) fue 48%. La prevalencia estimada del dolor crónico con características neuropáticas, basadas en las respuestas a S-LANSS fue 8.2%.

La encuesta realizada en Francia en 2007 uso la herramienta *Douleur Neuropathique en 4 questions* (DN4) en una muestra representativa de 30155 personas de mayores de 18 años



en Francia. La prevalencia estimada de dolor neuropático fue cerca del 7%, y el dolor moderado a severo con características neuropáticas fue 5% (tasa de respuesta cerca 81%).

Prevalencia similar estimada (ej 6-10%) fueron reportadas en estudios usando el mismo cuestionario en países no europeos incluyendo Benin, Brasil y Morocco. Otros estudios de gran escala fueron conducidos con LANSS o PainDetect. El dolor neuropático fue generalmente más frecuente en pacientes mayores de 60 años que en pacientes jóvenes, y en mujeres que en hombres, y fue más severo que el dolor no neuropático. Las partes del cuerpo más afectadas fueron la espalda y las piernas sugiriendo que las radiculopatías lumbares son las causas más comunes de dolor neuropático en la población general. Los cuestionarios para detección o cribado fueron utilizados en varios estudios prospectivos o transversales para estimar la prevalencia y factores de riesgo para dolor neuropático en pacientes con diabetes tipo 1 ó 2, neuralgia post herpética, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson o accidente cerebrovascular. Estos estudios sugieren que el dolor crónico neuropático tiene un gran efecto sobre el sueño, la calidad de vida, los síntomas de ansiedad y depresión. La reducción de la calidad de vida y la alteración del sueño se han relacionado específicamente con el número y la gravedad de los síntomas neuropáticos, según la evaluación del cuestionario DN4. Estos hallazgos indican que el dolor neuropático está asociado con una carga de enfermedad mayor que la que puede contribuir a explicar la dificultad para tratar este tipo de dolor crónico².

Una revisión sistemática de estudios epidemiológicos publicada en el 2014 sobre dolor neuropático en la población general identificó 21 artículos. Esta revisión clasificó las tasas de incidencia y prevalencia comparables en 2 subgrupos principales: (1) dolor crónico con características neuropáticas (rango 3-17%) y (2) dolor neuropático asociado con una condición específica, incluida la neuralgia postherpética (3,9-42,0 / 100.000 personas -años [PY]), neuralgia del trigémino (12,6-28,9 / 100.000 PY), neuropatía periférica diabética dolorosa (15,3-72,3 / 100.000 PY), neuralgia glossofaríngea (0,2-0,4 / 100.000 PY)^{3,4}. Aproximadamente el 20% (18,7-21,4%) de las personas con cáncer sufren dolor neuropático relacionado con el cáncer como consecuencia de la enfermedad o su tratamiento⁵.

En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población. En el 15 % de los pacientes que consulta por dolor, es de origen neuropático. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de dolor neuropático son manejados en la atención primaria y sólo la minoría, generalmente los cuadros refractarios, son referidos a especialistas en dolor. En nuestra región, los cuadros frecuentemente asociados a dolor neuropático son: dolor lumbar con componente neuropático (34,2%); neuropatía diabética (30,4%); neuralgia post herpética (8,7%) y dolor neuropático como secuela postquirúrgica (6,1%)⁶.

²Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Revue neurologique* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.09.016>

³van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014 Apr;155(4):654-62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013. Epub 2013 Nov 26. Erratum in: *Pain*. 2014 Sep;155(9):1907. PMID: 24291734.

⁴Cavalli E., Mammanna S., Nicoletti F., Bramanti P., Mazoni E., The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. Volume 33: 1–10.

⁵International Association for the Study of pain, *reporte 2014 IASP*.

⁶Velasco M. Dolor Neuropático, *Rev. Med. Clin. Condes* - 2014; 25(4) 625-634.

**Table 1 – Screening tools for neuropathic pain and their psychometric properties.**

Tools	LANSS Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs	NPQ Neuropathic pain questionnaire	DN4 Douleur neuropathique en 4 questions	DN4-Interview	ID-Pain	PainDetect
Authors	Bennett, 2001	Krause and Backonja, 2003	Bouhassira et al., 2005	Bouhassira et al., 2005, 2008	Portenoy et al., 2006	Freyenhagen et al., 2006
Type of administration	Clinician- administered Self-assessment validated	Self- questionnaire	Clinician- administered 7 items version validated for self- assessment	Self- questionnaire	Self- questionnaire	Self- questionnaire
Sensitivity	(S-LANSS) (Bennett 2005) 83% (study 1)	66.60%	83%	81.60%	Not assessed	85%
Specificity	87% (study 1)	74.40%	90%	85.7% unaided	Not assessed	80%
ROC	Not shown	Not shown	AUC: 0.92		C: 0.69	AUC: 0.91
Conditions for which discriminatory properties have been established	Cancer Diabetic neuropathy (Greek version)		Diabetic neuropathy Spinal cord injury Leprosy Breast cancer surgery Cancer Low back pain	Diabetic neuropathy	Breast cancer	Diabetic neuropathy Postherpetic neuralgia Spinal cord injury Low back pain
Validation in other languages	Amharic, Arabic, Greek, Japanese Korean, Mandarin, Portuguese, Spanish	Arabic (NPQ-SF), Mandarin, Turkish	Amharic, Arabic, Dutch, English, Farsi/Persian, Greek, Hindi, Portuguese, Spanish, Swedish, Turkish	Arabic, Dutch	Mandarin, Thai	Arabic, Dutch, English, Hindi, Japanese, Korean, Spanish, Swedish, Turkish

En Colombia se realizó un estudio para determinar la prevalencia y aspectos clínicos del dolor crónico nociceptivo y neuropático en una muestra representativa de la ciudad de Manizales, se entrevistaron a 627 personas mayores de 18 años de ambos sexos, seleccionadas al azar aplicando un cuestionario semi-estructurado mediante entrevista domiciliar realizada por estudiantes de la Facultad de Ciencias para la Salud, a todos los sujetos con dolor crónico se les aplicó la escala de bienestar emocional, denominada OMS-5, Adicionalmente, se les aplicó la escala de tamizaje para posible dolor neuropático, denominada DN4. Se encontró una prevalencia de dolor crónico de 33.9%, correspondiendo al tipo nociceptivo el 31.4% y al neuropático el 2.5%. Hubo predominio del género femenino para ambos tipos de dolor y para el nociceptivo la frecuencia aumentó con la edad. La localización más frecuente fue la cabeza en el nociceptivo y los miembros superiores para el neuropático. La duración del dolor fue mayor a un año en dos terceras partes de los sujetos y superior a cinco años en la tercera parte de ellos. La mitad de las personas con dolor crónico reportaron compromiso significativo del estado de ánimo, y una tercera parte afectación del patrón de sueño. La medicación predominante en ambos tipos de dolor fueron AINES y acetaminofén, con escaso consumo de opiodes⁷.

⁷Díaz, Ricardo; Marulanda, Felipe. Dolor crónico nociceptivo y neuropático en población adulta de Manizales (Colombia). Acta Médica Colombiana, vol. 36, núm. 1, enero-marzo, 2011, pp. 10-17.

b. Características generales del dolor neuropático^{8,9,10}.

El dolor es definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o similar a la asociada con, daño tisular real o potencial. El dolor neuropático comprende un amplio rango de condiciones heterogéneas causadas por lesiones o enfermedades del sistema somato-sensorial, es frecuentemente severo y existe dificultad para su manejo, lo que puede resultar en una condición crónica que afecte negativamente el funcionamiento general y la calidad de vida del paciente, todo esto lleva a una alta carga económica para el individuo y la sociedad.

El dolor neuropático (DN) se define como aquel dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato-sensorial. El dolor neuropático puede originarse a partir del daño de las vías nerviosas en cualquier punto desde las terminales nerviosas de los nociceptores periféricos a las neuronas corticales del cerebro, siendo clasificado como central - cuando afecta el cerebro o médula espinal -y periférico- cuando se origina en el nervio periférico, plexo, ganglios dorsales o raíces. Según su distribución, el dolor neuropático se clasifica en localizado o difuso, también se clasifica en base a la etiología el daño al sistema nervioso¹¹. El dolor neuropático es una descripción clínica (y no un diagnóstico) que requiere una lesión demostrable o una enfermedad que satisfaga los criterios de diagnóstico neurológico establecidos. El término lesión se usa comúnmente cuando las investigaciones de diagnóstico (por ejemplo, imágenes, neurofisiología, biopsias, pruebas de laboratorio) revelan una anomalía o cuando hubo un trauma obvio. El término enfermedad se usa comúnmente cuando se conoce la causa subyacente de la lesión (por ejemplo, accidente cerebrovascular, vasculitis, diabetes mellitus, anomalía genética). Somato-sensorial se refiere a información sobre el cuerpo per se, incluidos los órganos viscerales, en lugar de información sobre el mundo externo (por ejemplo, visión, audición u olfato). La presencia de síntomas o signos (p. Ej., Dolor provocado por el tacto) por sí sola no justifica el uso del término neuropático. Algunas entidades patológicas, como la neuralgia del trigémino, se definen actualmente por su presentación clínica más que por pruebas diagnósticas objetivas. Otros diagnósticos, como la neuralgia pos-herpética, normalmente se basan en la historia.

Clasificación del dolor neuropático

Localización	Central (médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza) Periférico (nervio, plexo, ganglio raíz dorsal, raíz)
Distribución	Localizado (área bien delimitada y consistente de máximo dolor) Difuso
Etiología	Trauma Isquemia o Hemorragia Inflamación Neurotoxicidad Neurodegeneración Paraneoplásico Metabólico Déficit vitamínico Cáncer
Mecanismos	Descargas ectópicas Pérdida de inhibición Sensibilización Periférica Sensibilización Central

Adaptado de IASP. Pain Clinical Updates. 2010 (24).

Clasificación del dolor neuropático basado en la enfermedad y la anatomía:

- Neuropatía Periférica Dolorosa:

⁸International Association for the Study of Pain (IASP), Terminología IASP, consulta realizada en Octubre 2020, sitio en internet: www.iasp-pain.org

⁹Velasco M. Dolor Neuropático, Rev. Med. Clin. Condes - 2014; 25(4) 625-634.

¹⁰Baron R., Binder A., Wasner G., Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment, Lancet Neurol 2010; 9: 807-19.

¹¹Correa-Illanes Gerardo, Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Revista Médica Clínica Las Condes, Volume 25, Issue 2, 2014, Pages 189-199.



Focal, multifocal: Dolor fantasma, dolor de muñón, dolor de sección nerviosa (parcial o completa), neuroma (postraumático o postoperatorio), neuralgia postraumática, síndromes de atrapamiento, mastectomía, pos-toracotomía, neuralgia de Morton, cicatrices dolorosas, herpes zoster y neuralgia posherpética, mononeuropatía diabética, amiotrofia diabética, isquemianeuropatía, borreliosis, enfermedad del tejido conectivo (vasculitis), amiotrofia neurálgica, tumores de nervios periféricos, plexopatía por radiación, neuritis del plexo (idiopática o hereditaria), neuralgia del trigémino o glossofaríngeo, síndromes de compresión vascular.

Generalizadas (polineuropatías)

Metabólica o nutricional: Diabetes, alcoholismo, amiloidosis, hipotiroidismo, beriberi, pellagra.

Relacionada a fármacos: Antirretrovirales, cisplatino, disulfiram, etambutol, isoniazida, nitrofurantoina, talidomida, metiltiouracilo, vincristina, cloranfenicol, metronidazol, oro.

Relacionados a toxinas: Acrilamida, arsénico, clioquinol, dinitrofenol, óxido de etileno, pentaclorofenol, talio

Hereditario: Neuropatía amiloide, enfermedad de Fabry,

Cánceres

Otras polineuropatías

- Síndromes de dolor central

Lesiones vasculares en el cerebro y médula, incluyendo infartos, hemorragias, malformación vascular, esclerosis múltiple, tumores, abscesos, epilepsia, enfermedad de Parkinson, etc.

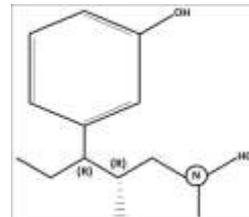
- Trastornos neuropáticos dolorosos complejos, síndromes dolorosos regional complejos tipo I y II
- Síndromes dolorosos mixtos, Dolor lumbar crónico con radiculopatía, dolor por cáncer con invasión del plexo maligno, síndromes complejos de dolor regional.

Hasta ahora, tanto la investigación básica como la humana indican que una la lesión de las vías aferentes es necesaria para el desarrollo de dolor neuropático. Además, los datos indican claramente que no uno, sino varios mecanismos pueden conducir al dolor neuropático. Es importante destacar que en muchos de estos los mecanismos no dependen de la causa de la enfermedad: el mismo mecanismo se puede encontrar en diferentes enfermedades (p. ej., en la neuralgia posherpética y en la polineuropatía dolorosa). En un paciente individual, pueden estar involucrados diferentes mecanismos y diferentes mecanismos pueden conducir al mismo síntoma. Esto no solo indica la complejidad del dolor neuropático, sino que también destaca la importancia clínica de identificar mecanismos subyacentes del dolor en pacientes individuales. Debido a que se necesitan diferentes regímenes de tratamiento para diferentes mecanismos de dolor, un enfoque de tratamiento basado en mecanismos puede conducir a una analgesia eficaz. Una forma de progresar en este punto en la investigación y en la clínica es plantear la hipótesis de que se pueden identificar los mecanismos del dolor analizando los síntomas y signos individuales de los pacientes con los métodos mencionados anteriormente. Analizando el efecto del tratamiento que se dirige a mecanismos de dolor sugeridos, se puede verificar el concepto de tratamiento basado en mecanismos. Este enfoque permitirá el diseño de grandes ensayos controlados que estén más enfocados sobre el tratamiento de los síntomas y signos relacionados con el mecanismo en lugar de estudios basados en la etiología.



VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR¹²

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la receptación de la noradrenalina. Tapentadol ejerce su efecto analgésico directamente sin un metabolito farmacológicamente activo. Tapentadol (clorhidrato de 3 - ((1R, 2R) -3- (dimetilamino) -1-etil-2-metilpropil) fenol) es una molécula no racémica. La fórmula molecular de Tapentadol es C₁₄H₂₃NO.HCl fue sintetizado por primera vez en EE. UU.



Farmacocinética:

Absorción: Tapentadol se absorbe de forma rápida y completa después de la administración oral de tapentadol. La biodisponibilidad absoluta media después de la administración de una dosis única (en ayunas) es de aproximadamente el 32%, debido a que su metabolismo de primer paso es considerable. Las concentraciones séricas máximas de tapentadol se alcanzan típicamente alrededor de 1,25 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos con película. Se han observado aumentos proporcionales a la dosis de los valores de la C_{máx} y del AUC de tapentadol tras la administración de comprimidos recubiertos con película en dosis situadas dentro del rango terapéutico oral.

Un ensayo de dosis múltiples (una dosis cada 6 horas) realizado con dosis de entre 75 y 175 mg de tapentadol administrado en comprimidos recubiertos con película mostró que el cociente de acumulación del principio activo intacto fue de entre 1,4 y 1,7 y que el cociente de acumulación del metabolito principal de tapentadol, tapentadol-O-glucurónido, fue de entre 1,7 y 2,0; estos valores se deben principalmente al intervalo de tiempo transcurrido entre las dosis y la semivida aparente de tapentadol y su metabolito. Las concentraciones séricas de tapentadol alcanzan su estado estacionario al segundo día de tratamiento

Efecto de los alimentos: El AUC y la C_{máx} aumentaron un 25% y un 16%, respectivamente, cuando tapentadol en comprimidos recubiertos de película se administró después de un desayuno rico en grasas y rico en calorías. El tiempo hasta la concentración plasmática máxima se retrasó en 1,5 horas en estas condiciones. Basándose en los datos de eficacia obtenidos en momentos de evaluación tempranos durante los ensayos de fase II/III, el efecto de los alimentos no pareció tener relevancia clínica. Tapentadol puede administrarse con o sin alimento

Distribución: Tapentadol se distribuye ampliamente por todo el organismo. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución (V_d) de tapentadol es de 540 ± 98 litros. El nivel de unión a las proteínas del suero es bajo, aproximadamente del 20%.

Metabolismo y Biotransformación: En los seres humanos, tapentadol se metaboliza ampliamente: aproximadamente el 97% del fármaco original se metaboliza. La principal vía metabólica de tapentadol es la conjugación con el ácido glucurónico, que da lugar a glucurónidos. Después de la administración oral, aproximadamente el 70% de la dosis se excreta por la orina en formas conjugadas (el 55% como glucurónido y el 15% como sulfato de tapentadol). La principal enzima responsable de la glucuronidación es la uridina difosfato glucuronil transferasa (UGT), principalmente sus isoformas UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7. El 3% del principio activo se excreta por la orina intacto. Tapentadol también se metaboliza

¹²Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Ficha técnica: PALEXIA 50m, 75mg y 100mg, Octubre 2020.
Internet: <https://www.aemps.gob.es/>



a N-desmetil-tapentadol (13%) por las enzimas CYP2C9 y CYP2C19 y a hidroxil-tapentadol (2%) por la enzima CYP2D6, y estos metabolitos se metabolizan de nuevo por conjugación. Por consiguiente, el metabolismo del principio activo mediado por el sistema del citocromo P450 es menos importante que la glucuronidación. Ninguno de los metabolitos tiene actividad analgésica.

Eliminación: Tapentadol y sus metabolitos se excretan casi exclusivamente (99%) por los riñones. El aclaramiento total después de la administración intravenosa es de 1.530 ± 177 ml/min. La semivida terminal es de 5-6 horas como media tras la administración oral.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: la exposición media (AUC) a tapentadol fue similar en un ensayo con pacientes de edad avanzada (65-78 años) comparado con pacientes adultos más jóvenes (19-43 años): el valor medio de la $C_{m\acute{a}x}$ fue un 16% menor en los pacientes de edad avanzada que en los adultos más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia renal: el AUC y la $C_{m\acute{a}x}$ de tapentadol fueron similares en pacientes con diversos grados de función/disfunción renal (desde función renal normal hasta insuficiencia renal grave). En cambio, se observó una mayor exposición (AUC) a tapentadol-O-glucurónido cuanto mayor era el grado de disfunción renal: los valores del AUC de tapentadol-O-glucurónido fueron 1,5, 2,5 y 5,5 veces mayores en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave que en los pacientes con función renal normal, respectivamente.

Pacientes con insuficiencia hepática: sujetos con insuficiencia hepática están expuestos a concentraciones séricas de tapentadol más elevadas en comparación a sujetos con función hepática normal. Los cocientes de los parámetros farmacocinéticos de tapentadol observados en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada en comparación con los pacientes con función hepática normal fueron los siguientes: 1,7 y 4,2, respectivamente, para el AUC; 1,4 y 2,5, respectivamente, para la $C_{m\acute{a}x}$; y 1,2 y 1,4, respectivamente, para la $t_{1/2}$. Cuanto mayor era el grado de disfunción hepática de los pacientes, menor fue el nivel de formación de tapentadol-O-glucurónido.

Interacciones farmacocinéticas: tapentadol se metaboliza principalmente por glucuronidación, y sólo una pequeña cantidad se metaboliza por vías oxidativas. Como la glucuronidación es un sistema de alta capacidad y baja afinidad, que no se satura fácilmente ni siquiera en casos de enfermedad, y como las concentraciones terapéuticas de los principios activos son generalmente mucho menores que las necesarias para que se inhiba la glucuronidación, es improbable que ocurran interacciones clínicamente relevantes a causa de la glucuronidación.

El nivel de unión de tapentadol a las proteínas plasmáticas es bajo (aproximadamente del 20%). Por tanto, la probabilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas de origen farmacocinético por el desplazamiento de fármacos unidos a estas proteínas es baja.

Mecanismos de acción

El tapentadol es un analgésico de acción central usado comúnmente para el manejo del dolor crónico de moderado a severo que contiene un mecanismo dual único, como agonista débil del receptor opioide μ e inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina (ISRN). El efecto analgésico en el dolor neuropático es resultado de su mecanismo dual. La inhibición de la recaptura de norepinefrina actúa en los receptores α -2 localizados en las fibras nerviosas nocivas en la médula espinal y el sistema nervioso central, impidiendo así la



transmisión del dolor y siendo eficaz contra el dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica cuando es necesario un opioide por un tiempo prolongado.^{13,14}

TABLA I. COMPARACIÓN DE LA FARMACOLOGÍA Y FARMACOCINÉTICA DE OXICODONA, TAPENTADOL Y TRAMADOL. (traducida y adaptada de Gevitz et al. 2010) (4)

Farmacología	Agonista de los receptores opioides mu	Agonista de los receptores opioides mu, inhibidor de la recaptación de norepinefrina	Agonista de los receptores opioides mu, inhibidor de la recaptación de norepinefrina y 5-HT
Tiempo hasta el pico	1 a 2 h	< 1,5 h	2 h
Vida media	3,5 a 4 h	4 h	6,3 h
Metabolismo	CYP2D6, glucuronización	Glucuronización	CYP2D6, CYP3A4
Metabolitos activos	Pico	No	Sí, M1 es un analgésico potente
Eliminación	Metabolitos eliminados por vía renal, 19% sin cambios en la orina	Metabolitos eliminados por vía renal, 3% sin cambios en la orina	Metabolitos eliminados por vía renal, 30% sin cambios en la orina

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED¹⁵: En el capítulo sobre "Diabetic Peripheral Neuropathy" se indica lo siguiente:

Tratamiento:

- Optimizar el control de la glucosa para ralentizar la progresión de la neuropatía diabética periférica (recomendación débil)
- Para pacientes con polineuropatía simétrica distal.
 - Para reducir el dolor:
 - Evaluar las comorbilidades, interacciones potenciales del fármaco, y posibles eventos adversos para guiar el tratamiento.
 - Opciones de primera línea:
 - ✓ Pregabalina
 - ✓ Duloxetina
 - Otra medicación a considerar incluye:
 - ✓ Gabapentina
 - ✓ Venlafaxina
 - ✓ Amitriptilina
 - Si la medicación inicial elegida no es adecuada
 - ✓ Cambiar o combinar con otra medicación de las listas anteriores.
 - ✓ Si todavía no hay un efecto clínicamente importante:
 - Considerar adicionar cualquiera
 - Tapentadol de liberación extendida dosis inicial 50 mg via oral dos veces al día, puede incrementarse hasta 100-250 mg via oral cada 12 horas

¹³Bueo G., Jiménez V., Córdova I., Lazarini J., Galindo J., Tapentadol, un Nuevo horizonte en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa, Acta Médica Grupo Ángeles. Volumen 16, No. 1, enero-marzo 2018. URL disponible en: <http://www.medigraphics.com/actamedica>

¹⁴orresMorera L. M. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Rev. Soc. Esp. Dolor [Internet]. 2011 Oct [citado 2020 Nov 12] ; 18(5) : 283-290. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462011000500004&lng=es.

¹⁵DynaMed powered by EBSCOhost® Diabetic Peripheral Neuropathy. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2020]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- Tramadol dosis inicial 50 mg via oral 1-2 veces al día, puede incrementarse hasta una dosis total de 500 mg/día.
- Nota los opioides no son recomendados como primera o segunda línea de tratamiento por la modesta eficacia para neuropatía diabética dolorosa, riesgo de adicción y eventos adversos.

UPTODATE¹⁶. En el capítulo del “Manejo del dolor por cáncer con opioides: optimización de la analgesia disponible”, se indica lo siguiente:

Los opioides se usan ampliamente para el tratamiento del dolor relacionado con el cáncer debido a su seguridad, múltiples vías de administración, facilidad de titulación, confiabilidad y efectividad para todos los tipos de dolor (es decir, somático, visceral, neuropático). Aunque el dolor neuropático puede ser más difícil de tratar, a menudo es posible una respuesta favorable a la analgesia basada en opioides.

Los opioides actúan por unión al receptor específico, por ejemplo receptores mu, kappa y delta. Estos receptores están presentes en tejidos del cuerpo incluyendo el sistema nervioso central y periférico.

Con pocas excepciones, el manejo del dolor crónico por cáncer usualmente involucra la administración por largo tiempo de agonistas de receptores puros mu. Sin embargo varias de estos fármacos agonistas-antagonistas están comercialmente disponibles en los EEUU y otros países, y al menos uno, buprenorfina, es usada para el tratamiento del dolor relacionado al cáncer en algunos lugares. Varios otros analgésicos de acción central, incluidos tramadol y tapentadol, tienen algunos efectos agonistas mu mezclados con otros mecanismos prominentes y también se utilizan para el dolor del cáncer en algunas circunstancias.

Fármacos de mecanismo mixto: tramadol y tapentadol: el tramadol y el tapentadol son analgésicos de acción central cuyo modo de acción se basa tanto en la unión del receptor mu y bloqueo de la receptación de monoamina (serotonina y norepinefrina).

Basada en la evidencia limitada y la experiencia clínica es razonable concluir que ya sea tramadol o tapentadol podrían ser usados para tratar el dolor por cáncer, pero no es conocida una ventaja en la selección de uno o del otro sobre los agonistas mu puros que son convencionalmente usados para esta indicación.

BEST PRACTICE¹⁷. En el capítulo de “Diabetic neuropathy” se indica lo siguiente sobre su manejo:

- Hiperglucemia contribuye a la patogénesis de la neuropatía tanto en diabetes tipo 1 y 2. Otros factores metabólicos y vasculares, particularmente la hipertrigliceridemia son importantes.
- La presentación clínica comprende una amplia constelación de síntomas y déficit, que involucran fibras sensoriales, motoras y fibras nerviosas autonómicas, y múltiples órganos y sistemas.
- La neuropatía diabética periférica es la complicación crónica más común de la diabetes, caracterizado por la presencia de disfunción nervio periférico, diagnosticado después de

¹⁶UpToDateManejo del dolor por cáncer con opioides: optimización de la analgesia [Internet]. Actualizado agosto 2020. [Consultado Octubre 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

¹⁷DiabeticneuropathyBestPractice [Internet]. Lastupdated: Se p 15, 2020. [Consultado octubre 2020]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>



excluir otras causas. El dolor es la principal molestia en la mayoría de los pacientes aunque muchos son asintomáticos.

- El tratamiento está tradicionalmente enfocado en el control de la hiperglucemia como una forma de ralentizar la progresión o retraso en el inicio, en apuntar a posibles mecanismos patógenos y en la reducción del dolor.
- El dolor es principalmente generado por una lesión del nervio periférico, evidencia reciente muestra que el sistema nervioso central podría jugar un significativo rol en la distribución y amplificación del dolor. Los fármacos más efectivos en el tratamiento del dolor de la neuropatía diabética son generalmente de acción ventral. Pregabalina (un modulador del canal de calcio dependiente de voltaje), duloxetina (un inhibidor selectivo dual de la receptación de serotonina-noradrenalina), y tapentadol (un agonista del receptor mu y un inhibidor de la receptación de noradrenalina) son los únicos medicamentos indicados aprobados para el tratamiento de neuropatía diabética en algunos países.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

CANADIAN GUIDELINES (2017)¹⁸

Una revisión de la Sociedad Canadiense del Dolor (Canadian Pain Society [CPS]) (2017) actualizó su guía sobre el manejo farmacológico del dolor neuropático (DN) crónico. En esta guía se incluyeron tratamientos de primera línea si la evidencia de la eficacia era de alta calidad (al menos un estudio de clase I ó 2 estudios consistentes de clase II: nivel de recomendación grado B o mejor), si había resultados positivos en al menos 2 modelos de dolor neuropático y con tolerabilidad suficiente para prescribir y monitorizar. Los fármacos de segunda o tercera línea requieren evidencia de eficacia de alta calidad, pero también precisan un seguimiento y supervisión más especializada. Los fármacos de cuarta línea tienen al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado con resultados positivos, pero requerían más estudios.

Los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la receptación de serotonina-noradrenalina son recomendados como agentes de primera línea. Tramadol y los opioides se consideran tratamientos de segunda línea debido a su mayor complejidad de seguimiento y monitorización, más su potencial de efectos secundarios adversos, complicaciones médicas y abuso.

Los cannabinoides están recomendados como agentes de tercera línea, aunque actualmente faltan estudios con calidad suficiente.

Los tratamientos de cuarta línea incluyen metadona, antiepilépticos con menor evidencia de eficacia (por ejemplo lamotrigina, lacosamida, topiramato y ácido valproico), tapentadol y toxina botulínica. Muchos de estos tratamientos farmacológicos no están indicados en la ficha técnica para el tratamiento del DN, lo cual debe ser documentado y explicado a los pacientes (consentimiento informado).

ASIPP OPIOID GUIDELINES (2012)¹⁹

Las guías de la Sociedad Americana de Médicos Intervencionistas del Dolor (ASIPP) para la prescripción responsable de opioides para el dolor crónico no relacionado con el cáncer

¹⁸Mu A., Weinberg E., Moulin D., Clarke H., Pharmacologic management of chronic neuropathic pain Review of the Canadian Pain Society consensus statement, Can Fam Physician 2017;63:844-52

¹⁹ Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV, Brown K, et al., American Society of Interventional Pain Physicians. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I—evidence assessment. Pain Physician. 2012 Jul;15(3 Suppl):S1-65. PMID: 22786448.



desarrolló guías para ayudar a los profesionales y pacientes en la toma de decisiones sobre la atención médica para circunstancias clínicas específicas.

El objetivo de las guías es proporcionar orientación sobre el uso de opioides para el tratamiento de dolor no oncológico, para producir consistencia en la aplicación de una filosofía de opioides entre los muchos diversos grupos involucrados, para mejorar el tratamiento del dolor crónico no oncológico y para reducir la incidencia de abuso de drogas.

Incluyen tres estudios: Pergolizzi et al., quienes describen que tapentadol fue evaluado en tres ensayos multicéntricos doble ciegos controlados con placebo en pacientes con dolor lumbar crónico u osteoartritis. Estos estudios incluyeron una fase de titulación de tres semanas seguido por una fase de mantenimiento de 12 semanas. En el ensayo de dolor lumbar, las dosis óptimas de opioides en ambos grupos de tratamiento activo produjeron una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor en comparación con el placebo durante todo el período de mantenimiento con una menor incidencia de eventos adversos. El segundo fue un meta-análisis de tres estudios para demostrar que tapentadol de acción prolongada fue igual a oxicodona en términos de eficacia en pacientes con neuropatía diabética y el tercero corresponde a un estudio de fase 3 aleatorizado, abierto que incluyó 1100 pacientes con osteoartritis o dolor lumbar crónico, con aproximadamente 51 semanas de seguimiento, tapentadol proporcionó alivio del dolor durante el periodo de estudio y se asoció con un perfil más bajo.

Una de las conclusiones de la guía respecto a tapentadol es que la evidencia para tapentadol es limitada por falta de estudios de calidad.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) (2018)²⁰ La Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías de Salud (CADTH) en la revisión final sobre Tapentadol Hydrochloride realizan las siguientes recomendaciones:

El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) de CADTH recomendó no reembolsar el tapentadol de liberación prolongada (ER) para el manejo del dolor lo suficientemente severo como para requerir tratamiento diario, continuo y prolongado con opioides, y que responda a los opioides; y para las cuales las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.

Razones de la recomendación:

1. Los ocho ensayos controlados aleatorios (ECA), incluidos cinco en dolor no relacionado con el cáncer (que compararon tapentadol ER con oxicodona liberación controlada [CR] u oxicodona más naloxona liberación prolongada [PR]) y tres en el dolor relacionado con el cáncer (comparando tapentadol ER con oxicodona CR, morfina de liberación sostenida [SR] o morfina CR), contenía numerosas limitaciones que impactan la validez de los resultados. Estas limitaciones incluían tasas de retiro altas y desequilibradas con los datos correspondientes, corta duración, falta de cegamiento de los controles activos, falta de pruebas estadísticas o control de la multiplicidad y uso diferencial de analgésicos de rescate concomitantes. Estas limitaciones pueden haber sesgado la medida comparativa del efecto en la reducción de la intensidad del dolor y dando lugar a una incertidumbre significativa con respecto a la magnitud del efecto del tapentadol.

²⁰CADTH Common Drug Review, Canadian Drug Expert Committee Recommendation (final), Drug Reimbursement Recommendation Tapentadol Hydrochloride (Nucynta Extended-Release) — CDEC Meeting — September 19, 2018. Notice of Final Recommendation — October 23, 2018.



2. A pesar de la evidencia de los ensayos mencionados anteriormente que sugiere que tapentadol ER puede estar asociado con menos eventos adversos (EA), se informaron EA en más del 65% de todos los grupos de tratamiento activo en siete de ocho ensayos. Además, las diferencias observadas en los EA gastrointestinales que favorecieron a tapentadol ER fueron potencialmente impactadas por la rápida titulación de opioides y la aparente falta de regímenes específicos de manejo intestinal en los ensayos, ninguno de los cuales refleja la práctica clínica en el tratamiento del dolor crónico.
3. No se dispuso de comparaciones directas para varios opioides de acción prolongada, como la hidromorfona oral o la metadona, fentanilo transdérmico película transdérmica o buprenorfina bucal, tramadol ER o codeína CR. Aunque se proporcionaron dos comparaciones de tratamiento indirecto (ITC), estas se asociaron con limitaciones graves y no proporcionaron claridad con respecto al beneficio relativo de tapentadol ER versus otros tratamientos para el dolor crónico que requieren tratamiento con opioides a largo plazo.
4. No hubo evidencia suficiente para sugerir que tapentadol ER satisface una necesidad insatisfecha dentro del panorama actual de tratamiento para el dolor crónico al reducir el potencial de trastorno por uso de opioides, uso indebido, sobredosis o desviación, en comparación con otros opioides disponibles.

ESPAÑA -NAVARRA (2011)²¹

El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Navarra realiza un Informe de Evaluación Terapéutica sobre Tapentadol. Reportan que según el informe de autorización la eficacia de tapentadol de liberación prolongada (tapentadol, en adelante) en el tratamiento del dolor crónico intenso se ha evaluado en ensayos clínico en diferentes condiciones médicas (osteoartritis, lumbalgia y neuropatía diabética).

La osteoartritis y la lumbalgia se consideran modelos de dolor leve o moderado que deberían ser tratados con AINE o inhibidores COX-2 o medidas no farmacológicas. Para aceptar estas patologías como modelos de dolor intenso se requiere asegurar que un número representativo de pacientes sufre dolor intenso (≥ 6 puntos) y no responde a los analgésicos de primera línea después de un periodo de suficiente duración. Estos requisitos se cumplieron en los estudios analizados.

Este informe incluye 4 estudios de eficacia en fase III: dos estudios realizados en pacientes con osteoartritis de rodilla (uno de ellos no publicado), un estudio en lumbalgia, y un estudio en neuropatía diabética. Incluye además, un estudio de tolerabilidad a largo plazo. Se ha publicado también un análisis de datos agrupados que incluye datos individuales de pacientes de dos estudios publicados y del no publicado.

Los estudios en osteoartritis de rodilla y en lumbalgia tienen un diseño similar: multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo y con control activo (oxicodona de liberación retardada, oxicodona en adelante), en los que tras una fase de lavado y ajuste de la dosis (3 semanas), el periodo de tratamiento de mantenimiento dura 12 semanas. Los pacientes incluidos tenían una puntuación media de la intensidad del dolor al inicio del estudio de ≥ 5 puntos en una escala de calificación de 11 puntos (0 "no dolor" y 10 "peor dolor imaginable") y una historia de 3 o más meses de uso de analgésicos (opiáceos o no opiáceos en dosis

²¹Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Navarra, Informe de Evaluación Terapéutica: Tapentadol, Diciembre 2011, sitio en internet: https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/335D27BD-5DF4-481F-A8BA-8ED8B800C131/229578/FET_2012_6_1.pdf.



equivalentes a ≤ 160 mg/día de morfina por vía oral). La mayoría de los pacientes ($\geq 80\%$) tenía dolor intenso al inicio del estudio (≥ 6 puntos). Como medicación de rescate solo se permitió paracetamol (dosis ≤ 1.000 mg/día, máximo 3 días consecutivos). Durante el periodo de mantenimiento la dosis de tapentadol osciló entre 100-250 mg dos veces al día y la de oxicodona entre 20-50 mg dos veces al día. El objetivo primario de estos ensayos fue la comparación de tapentadol frente a placebo, y a pesar de utilizar oxicodona como comparador activo ninguno de estos ensayos estaba diseñado para una comparación directa de tapentadol y oxicodona.

El tapentadol mostró ser significativamente superior a placebo en la reducción de la intensidad del dolor a lo largo del periodo de mantenimiento: $-0,7$ (IC 95%: $-1,00$ a $-0,33$ $p < 0,001$) y $-0,7$ (IC 95%: $-1,06$ a $-0,35$; $p < 0,001$). De igual modo, oxicodona mostró ser significativamente superior a placebo: $-0,3$ (IC 95%: $-0,67$ a $-0,0$ $p = 0,049$) y $-0,8$ (IC 95%: $-1,16$ a $-0,46$; $p < 0,001$). Sin embargo, en el estudio no publicado las diferencias entre tapentadol y placebo no alcanzaron diferencias significativas. Sólo en uno de estos estudios se indica la diferencia en la intensidad media del dolor respecto al nivel basal en cada grupo de tratamiento: $-2,8$ con tapentadol, $-2,9$ con oxicodona, $-2,1$ en el grupo placebo.

Estos datos deben interpretarse con precaución debido a que las tasas de abandono del tratamiento son muy elevadas y desequilibradas: placebo (rango 39–52%), tapentadol (rango 43–48%), oxicodona (rango 60–65%), y por tanto, limitan la validez interna de los resultados del estudio.

El estudio en neuropatía diabética periférica compara la eficacia de tapentadol frente a placebo, en pacientes que tras una fase inicial abierta de ajuste de dosis con tapentadol (3 semanas) obtienen una mejoría ≥ 1 en la escala de 11 puntos de reducción en la intensidad del dolor. En la fase doble ciego (12 semanas), los pacientes asignados al grupo placebo recibieron tapentadol (de forma ciega) durante 3 días para aliviar los síntomas de abstinencia. Tapentadol mostró ser superior a placebo en la reducción media de la intensidad del dolor: $-1,3$ (IC 95%, $-1,70$ a $-0,91$; $p < 0,001$). En los pacientes tratados con tapentadol después de la fase doble ciego no se observó cambio en la intensidad media del dolor respecto a la situación basal, sin embargo, los pacientes tratados con placebo experimentaron un incremento de la intensidad del dolor de $+1,4$ puntos. En este ensayo las tasas de abandono son del 32% en ambos grupos, consideradas también importantes, y que pueden limitar la validez de los resultados.

Conclusiones:

- El tapentadol de liberación prolongada es un analgésico opioide autorizado para el tratamiento del dolor crónico intenso en adultos que sólo puede ser tratado adecuadamente con analgésicos opioides. Necesita receta de estupefacientes.
- La eficacia de tapentadol se ha evaluado en ensayos clínicos en osteoartritis, lumbalgia y dolor neuropático diabético. Tapentadol ha mostrado ser más eficaz que el placebo en la reducción de la intensidad media del dolor, no obstante, los resultados deben interpretarse con cautela, dadas sus importantes limitaciones.
- Sólo en un análisis de datos agrupados se muestra la no inferioridad de tapentadol frente a oxicodona considerando como límite de no inferioridad el mantenimiento del 50% del efecto de oxicodona.
- Los efectos adversos de tapentadol son similares a los de otros analgésicos opioides. Los más comunes afectan al sistema gastrointestinal y al nervioso central. En el análisis de datos agrupados, con las limitaciones ya comentadas, se ha observado que tapentadol presenta menos efectos adversos gastrointestinales que oxicodona.
- La ausencia de estudios comparativos directos con otros opioides de referencia y la limitada validez interna y externa de los resultados de los estudios no permite extraer



información suficiente ni concluyente sobre el grado de aportación terapéutica en términos de eficacia y seguridad de tapentadol en el tratamiento del dolor crónico intenso.

ESPAÑA -LA CORPORACIÓN DE SALUD DEL MARESME Y LA SELVA (2012)²² Realizan una evaluación sobre el uso de tapentadol llegando a las siguientes conclusiones:

- **Eficacia**
Tapentadol es un nuevo opioide indicado para el tratamiento del dolor intenso en adultos que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide.
Su eficacia se ha estudiado en tres ensayos clínicos frente a placebo, en el tratamiento del dolor crónico por osteoartritis de rodilla y lumbalgia. Los estudios incluyeron oxicodona retard como brazo activo, pero sin poder estadístico para comparar eficacia. No obstante, en el análisis de datos agrupados de estos estudios se demostró la no-inferioridad de tapentadol frente a oxicodona.
No se ha comparado con otros opioides mayores como fentanilo transdérmico o morfina retard.
- **Seguridad**
Los efectos secundarios de tapentadol se derivan de su actividad agonista del receptor μ y se focalizan sobretudo en el sistema nervioso central (somnolencia, mareos y cefalea) y el tracto gastrointestinal (estreñimiento, náuseas y vómitos).
En los estudios de registro y en el estudio a largo plazo, tapentadol demostró menor incidencia de toxicidad gastrointestinal (sobretudo estreñimiento) comparado con oxicodona.
- **Coste**
El coste de tapentadol es superior al de otros opioides orales con formulación retard (morfina y oxicodona).
- **Conveniencia**
No se dispone de ninguna especialidad de tapentadol de liberación rápida, lo que dificulta la titulación de dosis y el manejo del dolor irruptivo.

No se incluye en guía por insuficiente evidencia de mayor eficacia/seguridad que la terapéutica actualmente disponible.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

ENSAYOS CLÍNICOS

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta noviembre de 2020.

Neuropathic pain AND tapentadol: 139 results

- Filters applied:

- Randomized Controlled Trial.: 12results

Luego de la revisión rápida de títulos y resúmenes se consideran 03 ensayos

²²La Corporación de Salud del Maresme y la Selva, INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN DE TAPENTADOL COMISIÓN FARMACIA Y TERAPÉUTICA 2012, sitio en internet: http://gruposdetraabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm



RALF BARÓN (2016)²³

Realizan un ECA, abierto, fase 3b/4 con el objetivo de evaluar la eficacia de tapentadol de liberación prolongada (LP) en comparación con oxicodona / naloxona LP para el tratamiento del dolor lumbar crónico severo con un componente neuropático: un estudio aleatorizado, controlado, abierto, de fase 3b / 4.

Objetivo: Evaluar la efectividad de tapentadol de liberación prolongada (LP) frente a oxicodona / naloxona LP en pacientes no tratados previamente con opioides con dolor lumbar crónico severo con un componente de dolor neuropático.

Método: incluyo a hombres y mujeres ≥ 18 años de edad con dolor lumbar crónico severo con un componente de dolor neuropático. El dolor lumbar crónico fue identificado en pacientes con diagnóstico de dolor lumbar con una duración ≥ 3 meses antes de la inscripción. En el momento de la inscripción, los pacientes que no estaban tomando co-analgésicos debían tener una puntuación media de intensidad del dolor de ≥ 6 sobre una escala de puntuación numérica de 11 puntos-3 (NRS-3; puntuación media recordada de intensidad del dolor [NRS de 11 puntos] durante los últimos 3 días previos a la visita; 0= "no dolor" a 10="el peor dolor que puedas imaginar"). Pacientes quienes se encuentran tomando co-analgésico al momento de la inscripción, deben ser interrumpidos durante el periodo de lavado antes de la aleatorización, se requirió que tuvieran un puntaje promedio de intensidad del dolor de ≥ 5 sobre una escala de 11 puntos NRS-3. Para la aleatorización todos los pacientes deberían tener un promedio de intensidad de dolor ≥ 6 . El componente neuropático del dolor lumbar de los pacientes fue evaluado usando el cuestionario PAIN DETECT (escala de 0 a 38; el incremento de la escala indica el incremento de la probabilidad de la presencia de un componente de dolor neuropático). Al momento de la inscripción, los pacientes deberían tener una escala sobre el cuestionario painDETECT ≥ 13 , con escala de 13 a 19 clasificados como no claro y la escala de 19 a 38 clasificado como positivo.

Diseño del estudio: el estudio incluyo un periodo de lavado de 3 – a 14- días, un periodo de titulación de 3 semanas, y un periodo de continuación de 9 semanas. Los pacientes que estaban tomando analgésicos de acción central o co-analgésicos en el momento de la inscripción tuvieron que interrumpir estos analgésicos o co-analgésicos durante el período de lavado antes de la visita de aleatorización y el inicio del estudio del tratamiento; la duración del período de lavado se individualizó dependiendo del tipo y dosis de los co-analgésicos previos. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para la dosis inicial de tapentadol LP 50 mg dos veces al día u oxicodona/naloxona LP 10mg/5mg dos veces al día. Durante el periodo de titulación, las dosis podrían ser incrementadas de tapentadol LP 50 mg dos veces al día hasta que se alcance las dosis objetivo mínimo de titulación; la dosis máxima permitida fue tapentadol LP 250 mg dos veces al día y oxicodona/naloxona LP 40 mg/20 mg dos veces al día más oxicodona LP 10 mg dos veces al día. El objetivo mínimo de titulación al final del periodo de titulación fue definido como uno de los siguientes: (1) intensidad de dolor (NRS-3) de ≤ 4 con tolerabilidad aceptable reportada por el paciente, o (2) una escala de intensidad del dolor de ≤ 5 si el alivio del dolor y tolerabilidad fueron reportados por el paciente y el investigador como satisfactoria para continuar en el estudio y el paciente estaba recibiendo la dosis máxima de tapentadol LP u oxicodona/naloxona LP (o la dosis máxima diaria no se pudo alcanzar debido a los efectos secundarios). Los pacientes quienes lograron el objetivo minino de titulación fueron elegibles para ingresar al periodo de continuación por 9 semanas. Los pacientes en el grupo de tapentadol LP quienes

²³Baron R, Likar R, Martin-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. Pain Pract. 2016 Jun;16(5):580-99.



no logran el objetivo mínimo de titulación al final del periodo de titulación fueron interrumpidos del estudio. Los pacientes en el grupo de oxicodona/naloxona LP quienes no lograron el objetivo de titulación al final del periodo de titulación por efectos adversos intolerables o por pérdida de eficacia podrían cambiarse a tapentadol LP en un brazo o ser interrumpidos del estudio.

Evaluación del estudio: Los pacientes calificaron la intensidad promedio del dolor durante los últimos 3 días en una NRS de 11 puntos en cada visita del estudio o llamada telefónica.

- El criterio de valoración principal de eficacia (1 de los 2 criterios de valoración co-primarios de este estudio) fue el cambio en la intensidad promedio del dolor durante los últimos 3 días (NRS-3) desde la visita de aleatorización (línea de base) hasta la evaluación al final del periodo de continuación o en el momento de la interrupción.
- El segundo criterio de valoración principal del estudio fue el cambio en la puntuación total de la evaluación de los síntomas de estreñimiento [PAC-SYM] desde la visita de aleatorización (línea de base) hasta la evaluación al final del periodo de continuación o en el momento de la interrupción; El resultado de dolor neuropático está basado en el cuestionario PAIN DETECT y el Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). Resultados de tolerabilidad y dosificación, fueron evaluados mediante los eventos adversos emergentes relacionados al tratamiento (TEAEs).

Resultados: Para la variable principal de eficacia, tapentadol LP no fue inferior a oxicodona / naloxona LP (ICR 97,5% : [-1,820, -0,184]; $P < 0,001$). Este intervalo de confianza repetido (ICR) exacto también arrojó evidencia de superioridad para tapentadol LP frente a oxicodona / naloxona LP (reducción significativamente mayor en la intensidad del dolor; $P = 0,003$). Las mejoras (desde el inicio hasta la evaluación final) en las puntuaciones de PAIN DETECT y del Inventario de síntomas de dolor neuropático fueron significativamente mayores con tapentadol LP frente a oxicodona / naloxona LP (todos $P \leq 0,005$).

Conclusiones: El estudio demostró formalmente ser positivo y demostró, en el criterio de valoración principal de eficacia, la no inferioridad de tapentadol LP frente a oxicodona / naloxona LP. La eficacia de tapentadol LP fue superior a la de oxicodona / naloxona LP por medio de relevancia clínica y significación estadística (evidencia confirmatoria de superioridad). Tapentadol LP se asoció con mejoras significativamente en los síntomas relacionados con el dolor neuropático y el estado de salud global que la oxicodona / naloxona LP y con un perfil de tolerabilidad gastrointestinal significativamente mejor. Tapentadol LP puede considerarse una opción de primera línea para el tratamiento del dolor lumbar crónico severo con un componente de dolor neuropático.

RALF BARON (2015)²⁴

Llevan a cabo un ensayo aleatorizado, controlado, abierto, fase 3b/4 para la tolerabilidad, seguridad y calidad de vida en pacientes no tratados previamente con opioides con dolor lumbar crónico severo con componente neuropático.

Objetivo: Evaluar los resultados de tolerabilidad, seguridad y calidad de vida en pacientes no tratados previamente con opioides con dolor lumbar crónico severo con un componente neuropático que reciben tapentadol LP frente a oxicodona / naloxona LP.

²⁴Baron R, Kern U, Müller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and Tolerability of a Moderate Dose of Tapentadol Prolonged Release for Managing Severe, Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: An Open-label Continuation Arm of a Randomized Phase 3b Study. Pain Pract. 2015 Jun;15(5):471-86.



Métodos: Los pacientes elegibles (intensidad media del dolor [escala de calificación numérica] ≥ 6 ; calificaciones positivas / inciertas de PAIN DETECT) se asignaron al azar a 50 mg de tapentadol LP u oxycodona / naloxona LP 10 mg / 5 mg dos veces al día. Después de una titulación de 21 días (dosis máximas dos veces al día: tapentadol LP 250 mg u oxycodona / naloxona LP 40 mg / 20 mg más oxycodona PR 10 mg), las dosis objetivo se continuaron durante 9 semanas. El cambio en la puntuación total de la Evaluación del Paciente de los Síntomas de Estreñimiento (PAC-SYM) desde el inicio hasta la evaluación final fue un criterio de valoración principal.

Resultados: Para el criterio principal de valoración relacionado con la tolerabilidad, el intervalo de confianza repetido exacto del 97,5% para tapentadol LP menos oxycodona / naloxona LP para la puntuación total PAC-SYM fue [-0,259, 0,121], mostrando no inferioridad (límite superior $<0,7$). Las incidencias de estreñimiento y vómitos fueron significativamente menores con tapentadol LP que con oxycodona / naloxona LP ($P \leq 0,045$). Se demostró la superioridad confirmatoria basada en la no inferioridad formal para el criterio de valoración principal de la eficacia (cambio desde el inicio hasta la evaluación final en la intensidad del dolor) para tapentadol LP frente a oxycodona / naloxona LP (presentado por separado). Las mejoras en el resumen del componente físico Short Form-12 y el índice de estado de salud de la Dimensión EuroQol-5 y la evaluación del estado de salud fueron significativamente mayores con tapentadol LP frente a oxycodona / naloxona LP ($P \leq 0,024$).

Conclusiones: Tapentadol LP tuvo un impacto mínimo en la función intestinal (no inferior a oxycodona / naloxona LP) y, junto con una eficacia superior (presentada por separado), se asoció con incidencias significativamente menores de estreñimiento y vómitos y mejoras significativas en las medidas de calidad de vida frente a oxycodona / naloxona LP.

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. SUMARIOS

DYNAMED²⁵

Efectos Adversos:

- Comunes
 - Gastrointestinal: estreñimiento (8% a 17%), náuseas (21% a 30%), vómitos (8% a 18%).
 - Neurológicos: mareos (17% a 24%), dolor de cabeza (tabletas de liberación prolongada, 10% a 15%), somnolencia (1% a 15%).
- Grave
 - Cardiovascular: hipotensión (1%), bloqueo de rama izquierda (tabletas de liberación prolongada, menos del 1%).
 - Metabólico endocrino: insuficiencia suprarrenal.
 - Inmunológico: anafilaxia y shock anafiláctico.
 - Neurológicos: coma, presión intracraneal elevada, convulsiones (tabletas de liberación inmediata y solución oral, menos del 1%).
 - Psiquiátrico: pensamientos suicidas.
 - Respiratorio: depresión respiratoria (menos del 1%).
 - Otros: angioedema, drogodependencia, síndrome de abstinencia neonatal.

²⁵DynaMed powered by EBSCOhost® Tapentadol. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2020]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

Toxicología:

Se desconoce el mecanismo exacto del efecto analgésico, pero es probable que los efectos terapéuticos y tóxicos estén mediados por diferentes receptores opioides:

Mu 1: analgesia supra-espinal y periférica, sedación y euforia.

Mu 2: analgesia espinal, depresión respiratoria, dependencia física, dismotilidad GI, bradicardia y prurito.

Kappa 1: Analgesia y miosis espinal.

Kappa 2: Disforia y psicotomimético.

Kappa 3: analgesia supraespinal.

Los consumidores crónicos de opioides desarrollan tolerancia a los efectos analgésicos y eufóricos, pero no a los efectos de depresión respiratoria aunque rara vez se informa, puede ocurrir una sobredosis y puede poner en peligro la vida.

Envenenamiento

Leve a moderado: Euforia, somnolencia, estreñimiento, náuseas, vómitos y pupilas puntiagudas.

Grave: Depresión respiratoria que conduce a apnea, hipoxia, coma, bradicardia o lesión pulmonar aguda. En raras ocasiones, las convulsiones pueden desarrollarse por hipoxia. La muerte puede resultar de cualquiera de estas complicaciones.

Efectos adversos comunes: Los efectos adversos más comunes con la administración terapéutica de tapentadol incluyen mareos, somnolencia, náuseas y vómitos.

UPTODATE²⁶,

Adicción, abuso y mal uso:

Tapentadol expone a los pacientes y otros usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de opioides, lo que puede provocar una sobredosis y la muerte.

Depresión respiratoria potencialmente mortal:

Puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o mortal con el uso de tapentadol. Controle la depresión respiratoria, especialmente durante el inicio de tapentadol o después de un aumento de dosis. Indique a los pacientes que traguen enteras las tabletas de tapentadol ER; triturar, masticar o disolver tapentadol puede provocar una rápida liberación y absorción de una dosis potencialmente mortal de tapentadol.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones e incidencias adversas a los medicamentos se derivan del etiquetado del producto:

- > 10%:
 - Gastrointestinal: náuseas (21% a 30%), vómitos (8% a 18%), estreñimiento (8% a 17%)
 - Sistema nervioso: mareos (17% a 24%), somnolencia (12% a 15%), dolor de cabeza (ER: 10% a 15%).
- 1% a 10%:
 - Cardiovascular: Hipotensión (ER: 1%)
 - Dermatológico: prurito (1% a 8%), hiperhidrosis (3% a 5%), erupción cutánea (1%)

²⁶UpToDateTapentadol: información sobre medicamentos [Internet]. Actualizado agosto 2020. [Consultado Octubre 2020]. Disponible en: www.uptodate.com



- Endocrino y metabólico: sofocos (ER: 2% a 3%; IR: 1%)
- Gastrointestinal: Diarrea (RE: 7%), xerostomía (4% a 7%), disminución del apetito (RE: 2% a 6%; RI: 2%), dispepsia (1% a 3%), malestar abdominal ($\leq 1\%$)
- Genitourinario: disfunción eréctil (RE: 1%), infección del tracto urinario (RI: 1%)
- Sistema nervioso: fatiga (ER: 9%; RI: 3%), ansiedad (ER: 2% a 5%; RI: 1%), insomnio (2% a 4%), irritabilidad ($\leq 2\%$), sueños anormales (1% a 2%), letargo (1% a 2%), vértigo (ER: 1% a 2%), escalofríos (ER: 1%), depresión (ER: 1%), sensación de calor (IR: 1%), confusión ($\leq 1\%$), alteración de la atención ($\leq 1\%$), hipoestesia ($\leq 1\%$), falta de concentración ($\leq 1\%$), nerviosismo ($\leq 1\%$), estado de sedación ($\leq 1\%$), síndrome de abstinencia ($\leq 1\%$)
- Neuromuscular y esquelético: temblor (ER: 1% a 3%; IR: 1%), astenia (ER: 2%)
- Oftálmico: visión borrosa (ER: 1%)
- Respiratorio: nasofaringitis (RI: 1%), infección del tracto respiratorio superior (RI: 1%), disnea ($\leq 1\%$)
- $<1\%$: Alteración del pensamiento, agitación, alteración del estado mental, ataxia, deterioro del equilibrio, tos, disminución de la presión arterial, disminución del ritmo cardíaco, retraso en el vaciamiento gástrico, desorientación, dependencia de drogas, disartria, edema, euforia, sensación anormal, sensación de pesadez, alucinaciones, reacción de hipersensibilidad, hipogonadismo (Brennan 2013; Debono 2011), ilusión, alteración de la conciencia, aumento de la gamma-glutamyltransferasa, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la alaninaaminotransferasa sérica, aumento de la aspartatoaminotransferasa sérica, sensación de intoxicación, bloqueo de rama izquierda, deterioro de la memoria espasmo muscular, pesadillas, desaturación de oxígeno, palpitaciones, parestesia, polaquiuria, presíncope, depresión respiratoria, inquietud, convulsiones, dificultad sexual, síncope, vacilación urinaria, urticaria, alteración visual, pérdida de peso

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, angioedema) al tapentadol o cualquier componente de la formulación; depresión respiratoria significativa; asma o hipercapnia aguda o grave en entornos no controlados o en ausencia de equipo de reanimación; Obstrucción GI, incluido íleo paralítico (conocido o sospechado); usar con o dentro de los 14 días de inhibidores de la MAO.
- Etiquetado canadiense: Contraindicaciones adicionales (no en etiquetado estadounidense): Hipersensibilidad a los opioides; depresión respiratoria aguda, cor pulmonale; vía aérea obstructiva; obstrucción gastrointestinal conocida o sospechada o cualquier enfermedad / condición que afecte el tránsito intestinal (por ejemplo, íleo de cualquier tipo, estenosis); sospecha de abdomen quirúrgico (p. ej., apendicitis aguda, pancreatitis); insuficiencia renal grave ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml / minuto}$); insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh); dolor leve, intermitente o de corta duración que puede tratarse con analgésicos alternativos; manejo del dolor perioperatorio (tabletas de liberación prolongada); alcoholismo agudo, delirium tremens y trastornos convulsivos; depresión severa del SNC, aumento de la presión cerebroespinal o intracraneal o lesión en la cabeza; el embarazo; amamantamiento; uso durante el trabajo de parto.

MEDSCAPE²⁷ Dosis:

- Dolor agudo de moderado a severo: Comprimido de liberación inmediata o solución oral: 50-100 mg VO cada 4-6 horas PRN; no exceder de 700 mg el día 1 y 600 mg / día a partir de entonces.

^MMedscape: Tapentadol. [En línea]. [Fecha de consulta: Noviembre 2020]. URL disponible en: <https://reference.medscape.com/drug/nucynta-tapentadol-999202>.



- Crónico (tableta de liberación prolongada), 50-250 mg VO cada 12 h de PRN; no exceder los 500 mg / día. Pacientes sin tratamiento previo con opioides: 50 mg VO cada 12 h; titulado a la dosis óptima según sea necesario; no exceder los 500 mg / día

Efectos Adversos:

- > 10%: Náuseas (30%), Mareos (24%), Vómitos (18%), Somnolencia (15%)
- 1-10% (seleccionado): Estreñimiento (8%), Prurito (5%), Xerostomía (4%), Fatiga (3%), Hiperhidrosis (3%), Anorexia (2%), Dispepsia (2%), Insomnio (2%).
- Informes posteriores a la comercialización: Anafilaxia, angioedema, shock anafiláctico. Trastornos psiquiátricos: alucinaciones, ideación suicida, ataque de pánico. Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza. Trastornos gastrointestinales: diarrea. Trastornos cardíacos: palpitaciones.

b. GUIAS DE PRACTICA CLINICA

Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) (2016)²⁸ Un panel de expertos convocados por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) realizó una revisión sistemática de estudios que investigaban el manejo de dolor crónico en sobrevivientes de cáncer.

En la recomendación 2.11 sobre revisión de la literatura, análisis e interpretación clínica. En una revisión sistemática de adultos que presentan dolor crónico, tapentadol tuvo significativamente mayor interrupción del tratamiento por efectos adversos que placebo (OR, 0.33; IC95% 0.27 a 0.40) pero tuvo pocas interrupciones que morfina (OR 2.03), oxicodona (OR 2.31) fentanilo transdermico (OR, 1.82), oximorfona (OR 4.27) e hidromorfona (OR 2.38). Sin embargo esa revisión incluyó estudios con diversos tipos de sesgo además de haber sido patrocinado por la industria.

c. REPORTE DE SOSPECHA DE REACCIONES

Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT)²⁹. El CENAFyT no presenta notificaciones de sospecha de reacciones adversas sobre tapentadol.

CANADA³⁰

A través de la base de datos online de reacciones adversas notificadas en Canadá se realiza la búsqueda de reportes de reacciones adversas relacionadas a tapentadol encontrando 19 reportes asociados a los siguientes criterios:

- Brand Name/Active Ingredient: 'TAPENTADOL HYDROCHLORIDE'
- InitialReceived Date: 1965-01-01 to 2020-05-31
- LatestReceived Date:
- ReactionTerm(s): All/Tous
- Seriousreport? Both
- Source of Report: All
- Gender: All
- ReportOutcome: All
- Age: All.

²⁸Paice J., Portenoy R., Lacchetti C., Cheville A., Citron M., et al., Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline, 2016 J Clin Oncol 34:3325-3345. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5206

²⁹ Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID consulta realizada en noviembre 2020.

³⁰Government of Canada, Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database, Search Criteria: 'TAPENTADOL HYDROCHLORIDE', consulta realizada en noviembre 2020, sitio en internet: <https://cvp-pcv.hc-sc.gc.ca/arq-rei/exportOption.do>



Las reacciones adversas notificadas fueron inefectividad de la droga, intolerancia a la droga, síndrome serotoninérgico, interacción farmacológica, trastorno bipolar, trastorno gingival, frecuencia cardíaca incrementada, cabe señalar que el uso de tapentadol fue asociado a otros medicamentos, la base de datos muestra las sospechas de reacciones adversas.

OMS³¹

En la base de datos sobre vigilancia de la seguridad de los medicamentos de la OMS a través de Uppsala Monitoring Centre, al realizar la consulta sobre tapentadol, se encuentra que el principio activo tapentadol presenta 30780 registros recuperados

- Reacciones adversas a medicamentos (RAM)
 - Trastornos de la sangre y del sistema linfático (46)
 - Trastornos cardíacos (366)
 - Trastornos congénitos, familiares y genéticos (5)
 - Trastornos del oído y del laberinto (114)
 - Trastornos endocrinos (13)
 - Trastornos oculares (261)
 - Trastornos gastrointestinales (1965)
 - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (15023)
 - Trastornos hepatobiliares (66)
 - Trastornos del sistema inmunológico (181)
 - Infecciones e infestaciones (387)
 - Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos (17260)
 - Investigaciones (617)
 - Trastornos del metabolismo y de la nutrición (270)
 - Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (412)
 - Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos) (114)
 - Trastornos del sistema nervioso (2583)
 - Embarazo, puerperio y afecciones perinatales (6)
 - Problemas con el producto (182)
 - Trastornos psiquiátricos (4122)
 - Trastornos renales y urinarios (216)
 - Trastornos del aparato reproductor y de la mama (67)
 - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (581)
 - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (808)
 - Circunstancias sociales (247)
 - Procedimientos médicos y quirúrgicos (128)
 - Trastornos vasculares (317)
- Distribución por grupos de edad

Grupo de edad	Nº	Porcentaje
- 0-27 días	2	0
- 28 días a 23 meses	16	0
- 2-11 años	26	0
- 12 - 17 años	27	0
- 18 - 44 años	955	3
- 45 - 64 años	1801	6
- 65 - 74 años	1003	3
- ≥ 75 años	1122	4

³¹OMS, Vigiacess: Tapentadol, consulta realizada en noviembre 2020, sitio en internet: <http://www.vigiaccess.org/>



- Desconocido 25828 84

X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

CANADA³²

La Agencia de Medicamentos de Canadá autoriza el uso de tapentadol (liberación prolongada) está indicado para el tratamiento del dolor grave lo suficientemente intenso como para requerir tratamiento diario, continuo y prolongado con opioides, y:

- Que responde a los opioides
- Para las cuales las opciones de tratamiento alternativas son inadecuadas.
- No está indicado como analgésico cuando la situación lo requiera (PRN).

FRANCIA³³

La Agencia Nacional de Seguridad de Medicamentos y Productos de Salud autoriza el uso de Tapentadol en la siguiente indicación: tratamiento del dolor agudo de moderado a intenso en adultos, que solo puede tratarse adecuadamente con analgésicos opioides.

ESPAÑA³⁴

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, autoriza el uso de tapentadol para controlar el dolor crónico intenso en adultos, que sólo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide:

ITALIA³⁵

La Agencia Italiana de Medicamentos, autoriza el uso de tapentadol para el tratamiento de dolor agudo de moderado a intenso que puede presentarse en adultos, que solo puede tratarse adecuadamente con analgésicos opioides.

XI. CONSUMO

coddisa	nomdisa	tipo	categoria	codigo_med	nombre_med	TOTAL_CONSUMO
022	LIMA REGION	HOSPITAL	II-2	34811	TAPENTADOL 50 MG TABLETA	279
		INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS LUIS			TAPENTADOL (TABLETA LIBERACION MODIFICADA) 50 MG	
018	LA LIBERTAD	PINILLOS GANOZA - INREN-NORTE	III-2	34813	TABLETA	193
037	LIMA CENTRO	HOSPITAL	III-1	34811	TAPENTADOL 50 MG TABLETA	13258
037	LIMA CENTRO	HOSPITAL	III-E	34811	TAPENTADOL 50 MG TABLETA	5319

³²HealthCanada Producto Monograph, NNUCYNTA® Extended-Release: Tapentadol, Extended-ReleaseTablets, sitio en internet: <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>

³³Agence Nationale de securite du medicament et des produits de santé (ANSM), Resume des caracteristiques du produit: Palexia 100 mg, comprimépelliculé, sitio eninternet: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>

³⁴Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Ficha técnica: PALEXIA retard 25 mg comprimidos de liberación prolongada, Consulta realizada en Octubre 2020. Sitio en internet: <https://www.aemps.gob.es/>

³⁵Banca DatiFarmacidell'AIFA, RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, YANTIL 50 mg compresserivestite con film, sitio en internet: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo>

**XII. REGISTROS SANITARIOS: PERU³⁶**

RS	NOMBRE	FORMA FARMACEUTICA	TITULAR	RUBRO	CONDICION DE VENTA
EE00589	PAXELIS 50mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD	CON RECETA MEDICA
EE00590	PAXELIS 100MG	COMPRIMIDO RECUBIERTO	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD	CON RECETA MEDICA
EE00591	PAXELIS 75mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD	CON RECETA MEDICA
EE00825	PAXELIS RETARD 50 mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA RETENIDA
EE00826	PAXELIS RETARD 100 mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA RETENIDA
EE00846	PAXELIS RETARD 200mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA RETENIDA
EE01107	PAXELIS RETARD 150 mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA RETENIDA
EE02786	PAXELIS RETARD 250 mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA RETENIDA
EE03523	PAXELIS RETARD 25 mg	COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACION	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD FARMACEUTICA	CON RECETA MEDICA
EE06704	PAXELIS 20 mg/mL	SOLUCION ORAL	GRUNENTHAL PERUANA S.A.	ESPECIALIDAD	CON RECETA MEDICA

XIII. PRECIOS³⁷

Costo tratamiento por mes:	dosis	costo unidad	costo mes
Tapentol retard 50 mg tab	50 mg c/12h	3.75-17.62	225 - 1057.2
Tapentol retard 100 mg Tableta	100 mg c/12h	4.48-13.59	268.8- 815.4
Tapentol retard 200 mg Tableta	200 mg c/12h	9.60-13.13	576 - 787.8

XIV. RESUMEN

Solicitud presentada por el Seguro Social - EsSalud en relación a la efectividad y seguridad de Tapentadol tableta, para el tratamiento del paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad.

El dolor neuropático (DN) se define como aquel dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato-sensorial. El dolor neuropático puede originarse a partir del daño de las vías nerviosas en cualquier punto desde las terminales nerviosas de los nociceptores periféricos a las neuronas corticales del cerebro, siendo clasificado como central - cuando afecta el cerebro o médula espinal -y periférico-cuando se origina en el nervio periférico, plexo, ganglios dorsales o raíces.

En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población. El 15 % de los pacientes que consulta por dolor, es de origen neuropático. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de dolor neuropático son manejados en la atención primaria y sólo la minoría, generalmente los cuadros refractarios, son referidos a especialistas en dolor.

Tapentadol es un analgésico potente con propiedades opioides agonistas del receptor μ y propiedades adicionales de inhibición de la receptación de la noradrenalina. El efecto analgésico en el dolor neuropático es resultado de su mecanismo dual. La inhibición de la

³⁶Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Principio activo Tramadol, consulta realizada en noviembre 2020, sitio en internet: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>

³⁷Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, Observatorio de Productos Farmacéuticos, Paxelis, consulta realizada en noviembre 2020, sitio <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/#>



recaptura de norepinefrina actúa en los receptores α -2 localizados en las fibras nerviosas nocivas en la médula espinal y el sistema nervioso central, impidiendo así la transmisión del dolor y siendo eficaz contra el dolor neuropático asociado a neuropatía diabética periférica cuando es necesario un opiáceo por un tiempo prolongado.

Los sumarios y las guías de práctica clínica recomiendan el uso de Tapentadol solo en el caso si la medicación inicial elegida no es adecuada. Sin embargo, mencionan que no es conocida una ventaja en la selección de uno o del otro sobre los agonistas mu puros que son convencionalmente usados para esta indicación.

Las evaluaciones de tecnologías sanitarias refieren que no se dispone de comparaciones directas para varios opiáceos de acción prolongada, como hidromorfona o metadona oral, fentanilo transdérmico o buprenorfina en película bucal o transdérmica, tramadol ER o codeína CR.

En cuando a los estudios comparativos de eficacia y seguridad, a pesar que los artículos hallados muestren una modesta superioridad por parte del Tapentadol, el que sea de etiqueta abierta es una limitante importante, la cual afectaría la validez de los resultados de los estudios.

El medicamento Tapentadol, no se encuentra en el listado de medicamentos esenciales de la OMS.

XV. CONCLUSION

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Tapentadol para el tratamiento del paciente con dolor neuropático de moderada a severa intensidad, el Equipo Técnico acuerda **no incluir** en el Petitorio Nacional Único de Medicamento Esenciales.