



# Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Noviembre de 2021

## Posicionamiento terapéutico N° 1 de 2021 (Informe final)



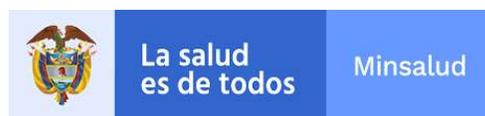
Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



La salud  
es de todos

Minsalud



## Posicionamiento terapéutico N° 1 de 2021 (Informe final)

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social- MinSalud, el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación – MinCiencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Grupo desarrollador**

#### **Dirección técnica**

Alzate Ángel Juan Carlos. Médico y cirujano. Magíster en Ciencias Clínicas. Estudiante Doctorado en Epidemiología. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Estrada Orozco Kelly Patricia. Médico. Msc en Neurociencias. MSc en Epidemiología Clínica. Estudiante Doctorado en Salud Pública. Estudiante Doctorado en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Sierra Matamoros Fabio Alexander. Psicólogo. MSc en Epidemiología Clínica. Jefatura de Síntesis de Evidencia y Gestión de Tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Vargas González Juan Camilo. Médico, Especialista en Neurología Clínica, subespecialista en enfermedad vascular cerebral, Máster en Epidemiología Clínica, estudiante de PhD. en Epidemiología y Bioestadística. Jefatura de síntesis de evidencia y gestión de tecnologías. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Ávila Ibáñez Diego Fernando. Economista. Especialista en Estadística. MSc en Economía (c). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

Orozco Estrada Luis Esteban. Economista. MSc en Economía. Jefatura de Estudios Analíticos, Económicos y Actuariales en Salud. Instituto de Evaluación tecnológica en Salud- IETS.

### **Expertos en evaluación de efectividad y seguridad**

Cortés Muñoz Ani. Bacterióloga, MSc en Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Díaz Corredor, Diana Milena. Bacterióloga, MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

López Quiceno Lucas. Médico, especialista y magíster en epidemiología, candidato a título de magíster en economía de la salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Ospina Lizarazo Nathalie. Nutricionista, MSc en Epidemiología Clínica, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Rodríguez Guevara, Camila. Terapeuta Ocupacional. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en evaluación económica**

Barbosa Cárdenas Ana María. Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Cañón Paredes Laura Cristina. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Romano Gómez Giancarlo. Economista, MSc en Ciencias Económicas, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Expertos en las tecnologías en salud en el área de Química Farmacéutica**

Segura Sandino Diana. Química Farmacéutica, Especialista en Economía y Gestión de la Salud, MSc (c) en Farmacología, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Profesionales clínicos**

Forero Botero César Augusto. Médico Cirujano, Especialista en neurología clínica, Fellow de neurofisiología clínica.

### **Profesionales clínicos participantes en los paneles**

Heredia Ramírez Rodrigo Alberto. Médico Cirujano, Especialista en geriatría, MSc en Ciencias Biológicas.

Jaramillo Mejía Jaime. Médico Cirujano, Especialista en anestesiología y reanimación, anestesiología pediátrica y dolor y cuidado paliativo.

Puello Galarcio Homero Luis. Médico Cirujano, Especialista en medicina interna. Asociación Colombiana de Medicina Interna.

Rodríguez Rodríguez Andrea del Pilar. Médica Cirujana, Especialista en medicina física y rehabilitación, internship en unidades de daño cerebral y lesión de la médula espinal. Asociación Colombiana de Medicina Física y Rehabilitación.

Rubiano Escobar Andrés Mariano. Médico cirujano, Especialista en neurología, Fellow en investigación en trauma. PhD en ciencias de la educación. Doctor Honoris causa de emergencia y cuidado prehospitalario. Presidente de la Asociación Colombiana de Neurocirugía.

### **Revisores pares DRBCTAS**

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Acevedo Pérez Sandra Milena. Química farmacéutica, Especialista en epidemiología. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Boude Liliana. Médico cirujano, Especialista en gerencia hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Gutiérrez Álvarez Olinda. Médico y Cirujano. Máster en dirección y gestión de los sistemas de la seguridad social. Especialista en Economía y gestión de la salud. Especialista en sistemas de garantía de calidad y auditoría de servicios de salud. Subdirectora de Beneficios en Aseguramiento – Ministerio de Salud y Protección Social.

Montaña William. Médico cirujano, Especialista en epidemiología clínica, MSc en Bioestadística. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Tocarruncho Ariza Luis Hernando. Químico farmacéutico, MSc en economía de la salud y farmacoeconomía. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

Valderrama Dolores. Médico cirujano, Especialista en alta gerencia en el sistema de seguridad social en salud, Especialista en administración hospitalaria. Dirección de Regulación de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud – Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 251 de 2021.

### **Conflictos de interés**

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este posicionamiento terapéutico.

### **Declaración de independencia editorial**

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

### **Derechos de autor**

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Ministerio de Salud y Protección Social.

### **Citación**

Este informe deberá citarse de la siguiente manera:

Ávila D, Barbosa A, Cañón L, Cortés A, Díaz-Corredor D, López-Quiceno L, Orozco L, ... Vargas-González J. Informe técnico del posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de dolor crónico no oncológico de origen neuropático. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. 2021.

### **Correspondencia**

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS

Bogotá, D.C., Colombia.

[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)

contacto@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y Ministerio de Salud y Protección Social - MinSalud, 2021.

## Tabla de contenido

<b>Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de dolor crónico no oncológico de origen neuropático .....</b>	<b>15</b>
<b>1 Introducción .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Generalidades de la condición de salud.....</b>	<b>19</b>
1.1.1 Enfermedad del nervio periférico .....	19
1.1.2 ¿Qué es el dolor neuropático?.....	20
1.1.3 Epidemiología del dolor neuropático periférico .....	21
1.1.4 Diagnóstico del dolor neuropático.....	21
1.1.5 Tratamiento del dolor neuropático .....	22
<b>2 Alcance .....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Pregunta de investigación preliminar .....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Refinamiento de la pregunta .....</b>	<b>41</b>
2.2.1 Panel de expertos.....	41
<b>2.3 Pregunta de investigación final.....</b>	<b>44</b>
2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO .....	45
2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos .....	57
<b>2.4 Objetivo.....</b>	<b>57</b>
<b>3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características</b>	<b>58</b>
<b>3.1 Generalidades del grupo terapéutico.....</b>	<b>58</b>
<b>3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico .....</b>	<b>60</b>
<b>3.3 Mecanismo de acción .....</b>	<b>66</b>
<b>3.4 Esquemas de dosificación.....</b>	<b>69</b>
<b>3.5 Efectos adversos.....</b>	<b>70</b>
<b>3.6 Interacciones medicamentosas.....</b>	<b>81</b>
<b>3.7 Información de vigilancia post – comercialización.....</b>	<b>82</b>
<b>3.8 Listado de Registros sanitarios de las tecnologías.....</b>	<b>83</b>
<b>4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología .....</b>	<b>83</b>
<b>4.1 Metodología .....</b>	<b>83</b>
4.1.1 Preguntas de investigación.....	83
4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud	84
4.1.3 Búsqueda de información .....	85

4.1.4	Tamización de referencias y selección de estudios .....	87
4.1.5	Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios.....	88
4.1.6	Extracción de información .....	88
4.1.7	Evaluación de la certeza en la evidencia .....	89
4.1.8	Síntesis de la evidencia y análisis estadístico.....	89
<b>4.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>90</b>
4.2.1	Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios.....	90
4.2.2	Evaluación de calidad de los estudios .....	90
4.2.3	Síntesis de la evidencia .....	91
<b>5</b>	<b>Evaluación económica.....</b>	<b>107</b>
<b>5.1</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>107</b>
5.1.1	Problema de decisión y marco del análisis .....	107
5.1.2	Métodos de modelación.....	116
5.1.3	Identificación, medición y valoración de los costos .....	121
5.1.4	Probabilidades de transición.....	127
5.1.5	Desenlaces y valoración .....	128
5.1.6	Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad.....	130
<b>5.2</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>131</b>
5.2.1	Caso base .....	131
5.2.2	Análisis de sensibilidad.....	133
<b>6</b>	<b>Valoración del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>136</b>
<b>6.1</b>	<b>Objetivo.....</b>	<b>136</b>
<b>6.2</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>136</b>
6.2.1	Participantes.....	136
6.2.2	Desarrollo del panel.....	136
6.2.3	Discusión.....	136
6.2.4	Votación .....	137
<b>6.3</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>139</b>
<b>6.4</b>	<b>Recomendación de posicionamiento terapéutico.....</b>	<b>143</b>
<b>6.5</b>	<b>Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico .....</b>	<b>143</b>
<b>7</b>	<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>145</b>

## Listado de tablas

Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Polineuropatía – neuromoduladores .....	23
Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Polineuropatía – analgésicos .....	26
Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuralgia – neuromoduladores .....	29
Tabla 4. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuralgia – analgésicos .....	32
Tabla 5. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuropatía focal – neuromoduladores .....	35
Tabla 6. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuropatía focal – analgésicos .....	38
Tabla 7. Pregunta PICO Polineuropatía – neuromoduladores .....	45
Tabla 8. Pregunta PICO Polineuropatía – analgésicos .....	47
Tabla 9. Pregunta PICO Neuralgia – neuromoduladores .....	49
Tabla 10. Pregunta PICO Neuralgia – analgésicos .....	51
Tabla 11. Pregunta PICO Neuropatía focal – neuromoduladores .....	53
Tabla 12. Pregunta PICO Neuropatía focal – analgésicos .....	55
Tabla 13. Medicamentos sin indicación Invima autorizada para dolor neuropático	62
Tabla 14. Principios activos evaluados según clasificación ATC .....	63
Tabla 15. Esquemas de dosificación .....	69
Tabla 16. Efectos adversos de los principios activos evaluados .....	71
Tabla 17. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados .....	81

Tabla 18. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE.....	84
Tabla 19. Resultados efectividad: Reducción del dolor $\geq 50\%$ .....	97
Tabla 20. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor $\geq 30\%$	98
Tabla 21. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ .....	98
Tabla 22. Resultados efectividad: Reducción del dolor $\geq 50\%$ .....	99
Tabla 23. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor $\geq 30\%$ .....	100
Tabla 24. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor $\geq 30\%$ y $\geq 50\%$ .....	100
Fuente: elaboración propia, a partir de (66)Tabla 25. Resultados efectividad: Tasa de respuesta.....	101
Tabla 26. Resultados seguridad: eventos adversos.....	103
Tabla 27. Resultados seguridad: eventos adversos.....	106
Tabla 28. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica.....	111
Tabla 29. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico.....	113
Tabla 30. Costos unitarios de los medicamentos de las alternativas de evaluación .....	123
Tabla 31. Costos anuales de los tratamientos farmacológicos en cada grupo terapéutico.....	124
Tabla 32. Costos del seguimiento a los pacientes con dolor neuropático .....	126
Tabla 33. Probabilidades de reducción del dolor.....	127
Tabla 35. Probabilidades de ocurrencia de eventos adversos de interés .....	128
Tabla 36. Ponderaciones de utilidad .....	129
Tabla 38. Resultados del modelo: análisis incremental.....	131

Tabla 40. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en polineuropatía (diabética) .....	139
Tabla 41. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en polineuropatía (diabética).....	139
Tabla 42. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en neuralgia (del trigémino)	140
Tabla 43. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en neuralgia (del trigémino) .....	140
Tabla 44. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en mononeuropatía focal ...	140
Tabla 45. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en mononeuropatía focal .....	141
Tabla 46. Grupos terapéuticos y tecnologías no llevadas a posicionamiento terapéutico debido a falta de evidencia en la literatura o indicación INVIMA .....	141
Tabla 47. Resumen del posicionamiento terapéutico .....	143



## Listado de figuras

Figura 1. Medicamentos indicados para dolor neuropático .....	65
Figura 2. Modelo de decisión .....	119
Figura 3. Plano de costo-efectividad .....	132
Figura 4. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado .....	133
Figura 5. Diagrama de dispersión de las simulaciones del modelo .....	134
Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilísticos: curva de aceptabilidad .....	135
Figura 7. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico .....	138

## Lista de abreviaturas y siglas

ADPS:	Average daily pain score
AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AINE:	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
AINES:	Antiinflamatorios no esteroideos
ANVISA	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil
ATC:	Código de clasificación Anatómica, Terapéutica, Química
CIDP:	Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
DCNO:	Dolor crónico no oncológico
DME:	Diferencia de medias estandarizada
DN:	Dolor neuropático
DNP:	Dolor neuropático periférico
EAV:	Escala Análoga Visual
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramo
GPC:	Guías de práctica clínica
GT:	Grupos terapéuticos
INVIMA:	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
ISRS:	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
MPS:	Mean pain score
mg	Miligramo
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
NNTB:	Número necesario a tratar para obtener un beneficio
NPH:	Neuralgia post-herpética
NRS:	Numerical rating scale
OMS	Organización Mundial de la Salud
PNDD:	Polineuropatía periférica diabética dolorosa
PPI:	Present Pain Intensity
RSL:	Revisión Sistemática de Literatura



---

SF - MPQ VAS: Escala de Evaluación Visual  
SNC Sistema Nervioso Central  
VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico de dolor crónico no oncológico de origen neuropático

### 1 Introducción

El proceso de posicionamiento terapéutico es un análisis crítico informado en evidencia, de fuentes públicamente disponibles con respecto a una categoría terapéutica, o una clase de fármacos, para respaldar un relacionamiento terapéutico entre medicamentos de la misma clase con el fin de optimizar la prescripción en términos de sus beneficios, riesgos y costos. Por lo tanto, busca determinar la posición terapéutica de un medicamento frente a otras alternativas del mismo grupo para el cuidado habitual en una condición de salud, con base en la mejor evidencia científica disponible (1). Pueden requerirse tantos ejercicios de posicionamiento como subgrupos de aplicación clínica dentro de la condición existan, tales como etapas, severidad, riesgo pronóstico, entre otros.

Teniendo en cuenta que el alcance y la profundidad del proceso de posicionamiento terapéutico están determinados por las necesidades del sistema de salud, el presente informe se realizó a solicitud de la Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social, con el propósito de realizar dos ejercicios de posicionamiento de medicamentos para tratamiento del dolor crónico no oncológico de origen neuropático. La realización de estos ejercicios partió de la siguiente lista preliminar de medicamentos:

- N02BE-Anilidas (acetaminofén)
- AINES selectivos y no selectivos:
  - M01AB Derivados del ácido acético
  - M01AC Oxicams
  - M01AE Derivados del ácido propiónico
  - M01AG Fenamatos
  - M01AH Coxibs
- AINES en combinación con no psicolépticos:
  - M03BA, M03BX, A03DB – Combinaciones analgésicos no esteroidales
- Opioides moderados o débiles:
  - N02AA Alkaloides opioides naturales.
  - N02AB Opioides derivados de la fenilpiperidina
  - N02AE Opioides derivados de la oripavina
  - N02AX Otros opioides
- Opioides débiles y moderados en combinación con otros analgésicos:
  - N02AJ Opioides en combinación con no opioides
- Neuromoduladores
  - N03A Antiepilépticos
  - N06A Antidepresivos

Para realizar el presente posicionamiento terapéutico se conformó un grupo desarrollador en el cual participaron expertos en la realización de evaluaciones de

efectividad y seguridad (epidemiología clínica), evaluaciones económicas (economistas y modeladores matemáticos), experto en farmacología (químico farmacéutico) y profesionales clínicos (en neurología, neurocirugía, medicina interna, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, anestesiología pediátrica, medicina del dolor y cuidados paliativos y geriatría) quienes realizaron un proceso de declaración de conflictos de intereses, previo al inicio del ejercicio. En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se describe el proceso de conformación del grupo desarrollador, la consulta a las sociedades, la evaluación de las declaraciones de conflictos de intereses y su resultado.

Como el posicionamiento terapéutico implica la determinación de la posición de cada opción terapéutica frente a sus alternativas disponibles, las cuales deben contar con indicación específica para la condición de salud, y tener registros comercializados a la fecha de corte de la evaluación (esto significa que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados), de acuerdo con el ente regulador, a saber, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), los juicios en que se basa el ordenamiento de las intervenciones están soportados en los resultados de una evaluación de efectividad y seguridad y una evaluación económica.

Para la realización del posicionamiento terapéutico se requiere agotar varias fases. La primera de ellas se refiere a la definición del alcance, búsqueda en base de datos INVIMA de las tecnologías indicadas en la condición de salud de interés y que cuenten con registros sanitarios en los estados ya mencionados, seguido por una revisión sistemática de efectividad y seguridad, luego de la cual, se confirman las intervenciones que son candidatas para incluir en las fases posteriores de consecución de evidencia y en el ejercicio de posicionamiento. Estas intervenciones son descritas en el apartado de tecnologías sanitarias, en la cual se incluye información farmacológica, de seguridad y regulatoria de las tecnologías evaluadas. La fase siguiente, que se define a partir de los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, es la realización de los análisis de costo-efectividad, de acuerdo con la evidencia que esté disponible. En cualquiera de los escenarios que no sea posible los ejercicios de evaluación económica debido a la ausencia de evidencia en la literatura, se calculan los costos del tratamiento asociados a cada tecnología que hacen parte de la evidencia que orienta el ejercicio final de posicionamiento. Finalmente, se evalúan a partir de la evidencia arrojada por la revisión de literatura, algunas consideraciones particulares del uso de las tecnologías sanitarias y que requieren de abordajes específicos dada su naturaleza o forma de indicación en la práctica clínica, esto es, algunos usos en circunstancias especiales de presentación de la condición de estudio.

Toda la evidencia recuperada permite plantear una pregunta de investigación totalmente depurada para cada grupo terapéutico que guía el ejercicio de posicionamiento, en un espacio de deliberación informado en la evidencia recuperada en cada fase del proceso. Si bien, el objetivo del posicionamiento es como ya se mencionó el ordenamiento de las intervenciones frente a sus alternativas disponibles en el país y con evidencia, otras conclusiones importantes

para orientar la práctica clínica son susceptibles de obtenerse en cada fase del desarrollo de los informes de posicionamiento, y son incluidas como garantía de transparencia y conclusiones del proceso.

Para definir el alcance de la evaluación de efectividad y seguridad (es decir, la población, intervenciones, comparadores y desenlaces) el grupo desarrollador construyó una pregunta de investigación preliminar a partir de las siguientes fuentes: (a) revisión de registros sanitarios en el INVIMA con moléculas aprobadas para el tratamiento de la condición de salud y que cuenten con registros sanitarios en los estados mencionados anteriormente, (b) estándares sobre el manejo de la condición de salud en el país e internacionales (guías de práctica clínica y protocolos de manejo) y (c) revisiones sistemáticas de la literatura. Esta pregunta preliminar fue llevada a un proceso de deliberación formal en un panel de expertos en el tratamiento de la condición de salud, el cual dio lugar a la pregunta de investigación de la fase dos del desarrollo de este informe de posicionamiento: el proceso de búsqueda, tamización, selección y síntesis de la evidencia de efectividad y seguridad.

Durante el proceso de determinación de alcance, objetivos, revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de seguridad y efectividad, es posible que algunas intervenciones que no cuentan con registro INVIMA para la condición de interés, o tecnologías no disponibles en Colombia sean revisadas (en el apartado correspondiente a la definición del alcance y de la evaluación de efectividad y seguridad) con el fin de reconocer el estado del arte sobre el manejo de la condición de interés y como estrategia para resolver muchas de las limitaciones derivadas de ausencia de evidencia de comparaciones directas entre las intervenciones disponibles en el país. Con la intención de lograr una representación mucho más fiel del contexto de salud colombiano y que oriente de manera significativa el ejercicio de posicionamiento terapéutico, se incluyeron análisis estadísticos de comparaciones indirectas, utilizando evidencia de intervenciones no disponibles o no autorizadas en el país como intervenciones puentes para lograr las comparaciones de interés, que para el caso de este posicionamiento, son las comparaciones entre todas las intervenciones que tienen una misma indicación en el abordaje clínico de la condición de interés, aprobadas por el organismo regulador INVIMA, y se encuentran en los estados de comercialización mencionados anteriormente. La información sobre estas tecnologías se sintetiza brevemente en las dos primeras fases del proceso (definición del alcance y evaluación de efectividad y seguridad), para minimizar el riesgo de sesgo de información desde un punto de vista técnico y para soportar muchas de las decisiones y discusiones llevadas a cabo con los expertos en la atención de la condición, sin embargo, es necesario dejar claro, que el análisis y ejercicio final de posicionamiento terapéutico se limita a las tecnologías en salud con aprobación por parte del Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) en la condición de interés. A lo largo del proceso iterativo que lleva al ejercicio final de valoración del posicionamiento se hacen explícitas solo aquellas intervenciones que harán parte del ordenamiento, sea porque: se encuentren aprobadas por el ente regulador para

su uso en el país y cuenten con evidencia de efectividad y seguridad para la condición de estudio.

Es importante aclarar también que la referencia que se hace a algunas tecnologías no aprobadas en Colombia durante el refinamiento del alcance y la consecución de evidencia para estructurar las discusiones y guiar el ejercicio de posicionamiento, no es una validación, ni recomendación de su uso en el contexto colombiano.

La realización de la evaluación económica es fruto de agotar las fases anteriores. Para definir las preguntas que guían este ejercicio, es necesario analizar toda la evidencia disponible sobre efectividad, seguridad, información sobre probabilidades de los eventos en salud y los desenlaces relacionados con la historia natural de la condición. Las preguntas específicas de evaluación económica luego de este análisis, guían la consecución de evidencia para esta fase del desarrollo del informe. Sin embargo, muchas de las limitaciones provenientes de la escasa evidencia y en ocasiones nula evidencia o resultados de la evaluación de efectividad y seguridad, obligan a que los ejercicios de modelamiento que se desarrollan sobre la condición no puedan llevarse a cabo. Estos resultados también se presentan en las conclusiones del informe como vacíos de conocimiento que aún deben abordarse en futuras investigaciones. En cualquier caso, con el objetivo de guiar también desde el punto de vista económico las decisiones de ordenamiento final, la identificación y costeo de las intervenciones son presentadas como evidencia de esta fase.

A lo largo del desarrollo de este informe y de consecución de evidencia para soportar el ejercicio de posicionamiento, se llevaron a cabo cuatro paneles en los que participaron expertos clínicos, convocados a través de distintas sociedades científicas, con el propósito de garantizar la representatividad de los profesionales de salud participantes en la valoración del posicionamiento terapéutico. Los paneles fueron:

- Panel de presentación del posicionamiento y refinamiento del alcance de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de resultados de la evaluación de efectividad y seguridad.
- Panel de presentación de insumos y refinamiento del modelo para la evaluación económica.
- Panel de valoración del posicionamiento terapéutico.

Finalmente, con el ánimo de guiar al lector en la lectura de este informe de posicionamiento terapéutico, se describe a continuación los capítulos que lo componen y la parte del proceso que desarrollan:

- Capítulo 1: Introducción. Describe cómo se realiza el proceso de posicionamiento terapéutico y describe la condición de salud de interés.
- Capítulo 2. Alcance. Describe el proceso llevado a cabo para plantear y refinar la pregunta de investigación, dando cuenta de las conclusiones del primer panel de expertos.
- Capítulo 3. Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características. Describe las tecnologías en salud con indicación INVIMA para la condición en salud de interés.

- Capítulo 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología. Presenta la metodología y resultados de las revisiones de literatura realizadas para evaluar la evidencia sobre efectividad y seguridad de las tecnologías evaluadas. Como se indicó anteriormente algunas tecnologías sin indicación INVIMA aparecen en este capítulo dado que se incluyen para hacer comparaciones de efectividad entre las tecnologías que se posicionarán.
- Capítulo 5. Evaluación económica. Presenta la metodología y los resultados de los análisis económicos y evaluaciones de costo-efectividad llevadas a cabo. Las tecnologías que se incluyen en esta evaluación son las que tienen indicación INVIMA y para las que se encontró evidencia de efectividad y seguridad.
- Capítulo 6. Valoración del posicionamiento terapéutico. Da cuenta del proceso llevado a cabo para hacer el ordenamiento final de las opciones terapéuticas y las consideraciones adicionales a las que hubo lugar. Puede incluir uno o más ejercicios de ordenamiento dependiendo de los subgrupos poblacionales o líneas de tratamiento definidos en el alcance.

Este documento será de utilidad en la práctica clínica para los profesionales involucrados en la prescripción de medicamentos relacionados con el tratamiento de los pacientes con dolor crónico neuropático, como médicos generales y especialistas, así como aquellos profesionales que estén involucrados en el seguimiento, como el personal de enfermería, farmacia, entre otros.

Los resultados finales de este ejercicio de posicionamiento terapéutico incluyen un informe completo (evaluación de efectividad y seguridad; evaluación de costo-efectividad; valoración del posicionamiento terapéutico) y un resumen ejecutivo. Estos informes no pretenden generar recomendaciones de tratamiento ni cambiar aquellas que se encuentran en las Guías de Práctica Clínica (GPC), pero sus resultados serán utilizados con el propósito de optimizar la prescripción.

## 1.1 Generalidades de la condición de salud

### 1.1.1 Enfermedad del nervio periférico

Las neuropatías periféricas incluyen enfermedades del sistema nervioso periférico. El sistema nervioso periférico se divide en sistema nervioso somático y autónomo. El sistema nervioso autónomo incluye nervios simpáticos y parasimpáticos encargados de controlar funciones involuntarias. El sistema nervioso somático inicia desde las raíces nerviosas de la médula espinal, que pueden ser anteriores y posteriores, cumpliendo cada una su función específica, y que al combinarlas forman el nervio espinal; este nervio contiene ramas dorsales encargadas de inervar las espalda y los nervios de las extremidades que pasan a través del plexo para posteriormente ramificarse e inervar músculo y piel (2).

Las causas de esta neuropatía pueden ser diversas, entre las que se encuentran la hereditaria agrupándose en Charcot-Marie-Tooth tipo 1-4; las de origen infeccioso que incluyen patologías como el herpes zóster, la lepra, la enfermedad de Lyme y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); las inmunológicas causadas principalmente por el síndrome de Guillan Barré, polirradiculoneuropatía

desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) y síndrome de Parsonage-Turner (neuritis braquial); las metabólicas que incluyen diabetes mellitus, enfermedad renal y deficiencia de vitaminas; las de origen mecánico llamadas neuropatías por atrapamiento que ocurren en lugares anatómicos donde los nervios son sometidos a la compresión; y las de origen tóxico e idiopático (2).

Estos trastornos periféricos se pueden dividir de acuerdo a su distribución, en aquellos que tienen distribución generalizada simétrica como las polineuropatías que afectan varios nervios periféricos, las mononeuropatías que afectan un solo nervio periférico, la mononeuropatía múltiple que afecta simultáneamente varios troncos nerviosos no contiguos y las radiculopatías que afectan una raíz nerviosa (3). Otra forma de clasificarlas es según su fisiopatología: puede ser axónicas correspondiente al 80% de las polineuropatías periféricas, donde la lesión ocurre sobre el axón de la neurona afectando principalmente las fibras sensitivas; y desmielinizantes presentándose en el 20% de los casos, el daño se produce sobre la capa que recubre el axón llamada mielina, afectando de igual manera a las fibras sensitivas y motoras (3).

### 1.1.2 ¿Qué es el dolor neuropático?

El dolor neuropático se define por la Asociación internacional para el estudio del Dolor como “aquel dolor causado por enfermedad o lesión en las vías somatosensoriales del sistema nervioso”(4). Como tal es una descripción y no un diagnóstico. Esta definición es general y trata de separar el daño directo sobre la vía eferente de la sensibilidad del resto de potenciales causas de dolor por lesión neurológica (ejemplo: espasticidad por lesión en corteza motora) (5), sin embargo persiste siendo ambigua ante qué se debe considerar como enfermedad o lesión del sistema nervioso y cuáles son las vías somatosensoriales afectadas. El dolor neuropático se divide en dos grandes grupos, el primero corresponde al dolor neuropático de origen periférico y el segundo al dolor de origen central. El dolor neuropático central es uno de los componentes múltiples y sobrepuestos que hacen parte del dolor central (6), el cual usualmente es una combinación con diferentes mecanismos como lo son espasticidad (7), automatismos en lesión medular (8), etc.

Dada la multiplicidad en sus orígenes y condiciones asociadas, el dolor neuropático se caracteriza mejor por las presentaciones clínicas a las cuales se adhiere. No existe un patrón específico asociado con el dolor neuropático pero sus presentaciones más comunes son sensación quemante, sensación de electricidad o presencia de alodinia (inducción de dolor por estímulo no doloroso) (9). Este dolor suele ser crónico y manifestarse de manera recurrente con episodios de dolor, presentándose a nivel central o periférico (10). Usualmente se acompaña de pérdida de la función normal en la misma o distribución similar a la afectada por el dolor, y presencia de hiperalgesia. En algunos casos se llega a desarrollar hiperpatía. Otros síntomas secundarios pueden incluir ansiedad, depresión, insomnio y afectación en la calidad de vida (2).

El presente posicionamiento se centrará en el dolor neuropático periférico que es el más frecuente y el que comúnmente se enfrenta el personal de atención en salud en los diferentes niveles de atención (11). Adicionalmente, el dolor de origen central

tiene necesidad de ser abordado con manejos no solo para dolor, sino para otras anormalidades en el sistema nervioso central (6).

### 1.1.3 Epidemiología del dolor neuropático periférico

El dolor neuropático se considera una condición altamente prevalente. Van Hecke et al realizaron a mediados de la década anterior una revisión sistemática sobre la frecuencia del dolor neuropático principalmente periférico y encontraron que la prevalencia oscilaba entre un 3,3%, y un 17,9% (15,8% a 20,2%), cuando se evalúa con cuestionarios específicos y/o examen clínico a la población general. Sin embargo, los autores del metaanálisis también detectaron que hay un marcado subregistro, ya que cuando se evalúan las bases de datos con diagnósticos, solo se encuentra una prevalencia entre el 0,9 y el 3,3%. Adicionalmente, cuando se evalúa la incidencia, esta se ubica alrededor 8.2/1000 personas-año(12). Por otra parte, es una afección más frecuente en mujeres que en hombres (8,9% frente a 5,7%)(2).

Cuando se evalúan condiciones individuales que producen dolor neuropático es la neuropatía diabética dolorosa la más frecuente, la cual específicamente en Latinoamérica se estima que afecta al 46.5% (38,0 a 55,0%) de las personas con diabetes mellitus (13), lo cual es una proporción importante en la población ya que la diabetes tiene una prevalencia en Latinoamérica entre el 7% y el 12% de la población adulta (14).

Respecto a las neuralgias, tanto la neuralgia post-herpética como la neuralgia del trigémino se ha estimado la prevalencia en alrededor de 0,7 por 1000 habitantes para cada una, haciéndolas una causa menos frecuente, aunque importante de dolor por neuropatía periférica (12).

En conclusión, el dolor neuropático de origen periférico es una condición de alta prevalencia que como tal demanda servicios de atención y manejo farmacológico frecuentemente para los prestadores de atención en salud.

### 1.1.4 Diagnóstico del dolor neuropático

El dolor, considerado como una dualidad desde la experiencia y la respuesta desencadenada, es una condición subjetiva la cual es interpretada y traducida al lenguaje del paciente desde su experiencia y prejuicios. Por lo anterior, la anamnesis es fundamental en la valoración del paciente con dolor neuropático, con mayor atención sobre las características intrínsecas y topográficas del dolor, permitiendo identificar una adecuada clasificación en dolor neuropático, orientando hacia los factores etiológicos, factores desencadenantes o precipitantes. La anamnesis debe ser complementada con un examen físico completo y dirigido, además de la exploración neurológica correspondiente. Las pruebas complementarias (neurofisiológicas, neuroimagen, biopsia) son de gran utilidad para orientar el diagnóstico etiológico y medir la eficacia del tratamiento (18)

### 1.1.5 Tratamiento del dolor neuropático

La terapia farmacológica es la base del tratamiento, sin embargo, otras modalidades de manejo multidisciplinario son requeridas en muchos de los casos, tal como abordaje psicológico y social, tratamiento rehabilitador, técnicas invasivas y el tratamiento quirúrgico (18,20-21).

Se consideran los siguientes 4 grupos farmacológicos en el tratamiento de dolor neuropático, teniendo en cuenta el sitio de acción (21):

- Moduladores de la inhibición central descendente
  - o Inhibidores de la recaptación de aminas
  - o Antidepresivos tricíclicos y selectivos «duales»: amitriptilina, duloxetina
  - o Agonistas de receptores opioides: opioides, tramadol
- Moduladores espinales del dolor
  - o Bloqueantes de la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio voltaje dependiente: gabapentin, pregabalina
- Fibras periféricas
  - o Bloqueantes de canales del sodio: carbamazepina, oxcarbazepina
- Receptores periféricos
  - o Fármacos de uso tópico: lidocaína, capsaicina

Según la enfermedad, los medicamentos más frecuentemente recomendados en el tratamiento de dolor neuropático por polineuropatía diabética son la amitriptilina, gabapentina y pregabalina; neuralgia del trigémino con carbamazepina y oxcarbazepina; y neuralgia focal con lidocaína tópica. (21).

## 2 Alcance

La definición del alcance del posicionamiento terapéutico es el resultado de un proceso consecutivo que implica la revisión de guías de práctica clínica nacionales e internacionales, la revisión de literatura científica y la revisión y discusión por parte de expertos clínicos con el fin de obtener los escenarios clínicos de utilidad para un posicionamiento, los grupos y subgrupos de población de interés, las intervenciones que son objeto de posicionamiento y la o las preguntas de investigación que guiarán las evaluaciones de efectividad, seguridad y económica en salud, con los respectivos desenlaces priorizados para lograr las comparaciones de las moléculas al interior de los grupos.

De acuerdo con lo anterior, y a partir de la información sobre la condición de salud y el listado preliminar de medicamentos, se presenta la pregunta preliminar (definida con el experto clínico del grupo desarrollador), el proceso de refinamiento a través del primer panel de expertos y la pregunta en su versión final.

### 2.1 Pregunta de investigación preliminar

Se estructuró la pregunta preliminar incluyendo dos líneas de tratamiento del dolor neuropático: manejo con neuromoduladores y manejo con analgésicos. Así mismo, dada las distintas condiciones relacionadas con el dolor neuropático, como se mostró en la descripción de la condición de salud, se agrupó la población en tres

subgrupos: polineuropatías, neuralgias y neuralgias focales. De esta manera, para cada subgrupo se propusieron dos preguntas (manejo con neuromoduladores y analgésicos) dando lugar a seis preguntas de investigación.

A continuación, se presentan las preguntas de investigación para el manejo de dolor crónico no oncológico de origen neuropático.

Para la elaboración de las preguntas de investigación preliminares se tiene en cuenta múltiples fuentes de información entre las que se enumeran Guías de Práctica Clínica, revisiones preliminares de la literatura, y fármacos con aprobación de uso para la condición por el INVIMA.

**Tabla 1. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Polineuropatía – neuromoduladores**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética .
<b>Intervención</b>	<p><b><u>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</u></b></p> <p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1) **</p>

## **MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO**

### **Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína**

N03AB02 Fenitoína

### **Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

### **Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

### **Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

### **Antidepresivos- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

### **Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

## **Desenlaces**

### **Efectividad**

- **\* Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

- 
- **\*Días de reducción del dolor**
- 
- **\*Características del dolor**
- 
- **\*Persistencia del dolor**

### **\* Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)

Multidimensional pain inventory interference scale

Profile of Mood States

Beck Depression Inventory

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático

### Comentarios

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).
- Otros antidepressivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

### Tabla 2. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Polineuropatía – analgésicos

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico

<b>Población</b>	Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética.
<b>Intervención</b>	<p><b><u>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</u></b></p> <p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepressivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1) **</p>

## **MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO**

### **Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína**

N03AB02 Fenitoína

### **Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

### **Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

### **Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

### **Antidepresivos- inhibidores selectivos de la receptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

### **Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

## **Desenlaces**

### **Efectividad**

- **\* Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

- 
- **\*Días de reducción del dolor**
- 
- **\*Características del dolor**
- 
- **\*Persistencia del dolor**

### **\* Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores  
o las que se encuentren descritas en la literatura

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)  
Multidimensional pain inventory interference scale  
Profile of Mood States  
Beck Depression Inventory  
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)  
o las que se encuentren descritas en la literatura

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)  
Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)  
o las que se encuentren descritas en la literatura).

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

**Comentarios**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 3. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuralgia – neuromoduladores**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuralgias, siendo las más prevalente la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
<b>Intervención</b>	<p><b>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</b></p> <p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1) **</p>

**MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO**

**Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína**

N03AB02 Fenitoína

**Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

**Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

**Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

**Antidepresivos- inhibidores selectivos de la receptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

**Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

**Desenlaces**

**Efectividad**

● \* **Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

- 
- \***Días de reducción del dolor**
- 
- \***Características del dolor**
- 
- \***Persistencia del dolor**

\* **Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

\***Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)

Multidimensional pain inventory interference scale

Profile of Mood States

Beck Depression Inventory

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS))

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático**

**Comentarios**

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 4. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuralgia – analgésicos**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuralgias, siendo las más prevalente la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
<b>Intervención</b>	<p><b><u>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</u></b></p> <p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1)**</p> <p><b><u>MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO</u></b></p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína</b> N03AB02 Fenitoína</p>

**Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

**Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

**Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

**Antidepresivos- inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

**Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

**Desenlaces**

**Efectividad**

- \* **Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

- 
- \***Días de reducción del dolor**
- 
- \***Características del dolor**
- 
- \***Persistencia del dolor**

\* **Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores  
o las que se encuentren descritas en la literatura)

\***Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)

Multidimensional pain inventory interference scale

Profile of Mood States

Beck Depression Inventory

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Náuseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático**

**Comentarios**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

### del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

### Tabla 5. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuropatía focal – neuromoduladores

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuropatías focales siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
<b>Intervención</b>	<b><u>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</u></b> <b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína  <b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén  <b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol  <b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina  <b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina  <b>Otros antidepresivos</b> N06AX21 Duloxetina  <b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina  <b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1) **  <b><u>MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO</u></b>

**Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína**

N03AB02 Fenitoína

**Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

**Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

**Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

**Antidepresivos- inhibidores selectivos de la receptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

**Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

**Desenlaces**

**Efectividad**

● **\* Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

●

● **\*Días de reducción del dolor**

●

● **\*Características del dolor**

●

● **\*Persistencia del dolor**

**\* Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores  
o las que se encuentren descritas en la literatura)

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Multidimensional pain inventory interference scale

Profile of Mood States

Beck Depression Inventory

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático

**Comentarios**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 6. Pregunta de investigación preliminar en estructura PICO: Neuropatía focal – analgésicos**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuropatías focales siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
<b>Intervención</b>	<p><b><u>MEDICAMENTOS CON INDICACIÓN INVIMA</u></b></p> <p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1) **</p>

**MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO**

**Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína**

N03AB02 Fenitoína

**Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos**

N03AG01 Ácido valproico

**Otros antiepilépticos**

N03AX24 Cannabidiol

**Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas**

N06AA09 Amitriptilina

**Antidepresivos- inhibidores selectivos de la receptación de serotonina**

N06AB03 Fluoxetina

N06AB05 Paroxetina

N06AB06 Sertralina

**Otros antidepresivos**

N06AX16 Venlafaxina

N06AX21 Clorhidrato de duloxetina equivalente a duloxetina base (indicación, aun no armonizada)

N06AX23 Desvenlafaxina

**Desenlaces**

**Efectividad**

● \* **Intensidad del dolor**

Escala Análoga Visual (EAV)

Average daily pain score (ADPS)

Numerical rating scale (NRS)

Mean pain score (MPS)

Present Pain Intensity (PPI)

Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

- 
- \***Días de reducción del dolor**
- 
- \***Características del dolor**
- 
- \***Persistencia del dolor**

\* **Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)  
Multidimensional pain inventory interference scale  
Profile of Mood States  
Beck Depression Inventory  
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)  
*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS))  
Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)  
*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\* Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

**\* Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**\*\* Se incluyen porque su indicación INVIMA incluye tratamiento de neuropatía sin hacer referencia al dolor Neuropático**

**Comentarios**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.

- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general. Pueden emplearse en el contexto de dolor de tipo central (no incluido en la evaluación).
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

## 2.2 Refinamiento de la pregunta

La pregunta de investigación preliminar se sometió a la revisión y discusión por parte de un grupo expertos clínicos, representantes de diferentes sociedades científicas. A continuación, se presenta la metodología, discusión y resultados acordados en el primer panel en el desarrollo del presente estudio.

### 2.2.1 Panel de expertos

#### 2.2.1.1 Objetivo

Definir el alcance del posicionamiento para el tratamiento farmacológico para el dolor crónico no oncológico de origen neuropático.

#### 2.2.1.2 Metodología

Se realizó un panel virtual de valoración de posicionamiento terapéutico el 23 de julio del 2021 a través de la plataforma Zoom. A los participantes se les presentó el objetivo, metodología del posicionamiento terapéutico y la pregunta de investigación producto de la revisión de GPC, protocolos, literatura científica y de la discusión previa con el experto clínico del grupo desarrollador. Se recogieron los aportes y se realizaron los ajustes correspondientes según el acuerdo al que se llegara al panel. Adicionalmente, se realizó la selección de los desenlaces según su importancia para su revisión (información que se ampliará en el numeral 4.1.2)

#### 2.2.1.3 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (neurología, neurocirugía, medicina interna, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, anestesiología pediátrica, medicina del dolor y cuidados paliativos y geriatría), expertos en economía de la salud (dos economistas), expertos en metodología (tres epidemiólogos clínicos), experto en farmacología (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo se presenta el proceso de participación llevado a cabo para incluir a los expertos temáticos.

#### 2.2.1.4 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

- Presentación de la definición de posicionamiento terapéutico.

- Presentación de la metodología para el desarrollo del posicionamiento terapéutico.
- Presentación de la pregunta de investigación preliminar.
- Discusión de los elementos de la pregunta preliminar.
- Graduación de la importancia de los desenlaces.

### **2.2.1.5 Temas discutidos en el panel**

Los aspectos discutidos se relacionaron con el tipo de dolor incluido en el posicionamiento, la inclusión de población pediátrica, la posibilidad de realizar el posicionamiento para población geriátrica en un grupo independiente y del tipo de medicamentos presentados en la lista preliminar.

La población incluida en el presente posicionamiento terapéutico son hombres y mujeres mayores de 18 años con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico de tres grupos sindrómicos:

- a) Dolor crónico asociado a polineuropatía y/o mononeuritis múltiple.
- b) Dolor crónico asociado a neuralgia
- c) Dolor crónico asociado a mononeuropatías y/o neuropatías focales

Este posicionamiento terapéutico abarca los medicamentos para el manejo sintomático del dolor neuropático crónico de origen en nervio periférico (CIE11 equivalente a MG30.51). El tratamiento de primera línea se realiza con medicamentos neuromoduladores pertenecientes a los grupos N03A-antiepilépticos y N06A-antidepresivos. El tratamiento de segunda línea con analgésicos corresponde a los grupos N02BE-Anilidas, N02AA-Alcaloides opioides naturales, N02AB-Opioides derivados de la fenilpiperidina, N02AE-Opioides derivados de la oripavina, N02AJ-Opioides en combinación con analgésicos no opioides y N02AX-Otros opioides. Se incluyeron aquellos medicamentos o combinaciones que cuentan con registro sanitario para su comercialización en Colombia; es decir, que cuenten con registros vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigente – en trámite de renovación).

En el caso específico de mononeuropatías focales se incluirá junto con los neuromoduladores en la primera opción de tratamiento el manejo con terapias tópicas compuestas por los grupos N01BB-Anestésicos Locales tipo Amidas y M02AB- Preparados con cápsicum y agentes similares. En el apartado 3.1.1 se presentan de manera detallada cada uno de los tratamientos incluidos (neuromoduladores y analgésicos) por cada una de las condiciones de salud (polineuropatía, neuralgia y neuropatía focal).

El dolor neuropático hace referencia a un grupo heterogéneo de condiciones que causan un fenómeno doloroso. Todos tienen en común que se originan en alteración o daño de las vías eferentes y/o somatosensoriales del sistema nervioso. Lo anterior conlleva que puede ser de origen central o periférico. Sin embargo, el dolor por lesión del sistema nervioso central constituye un tipo de dolor en el cual los fenómenos dolorosos son multifactoriales y no solo asociados a las vías somatosensoriales y nociceptivas, sino también a fenómenos de automatismos,

disautonomía y alteraciones motoras; por este motivo el dolor central tiene un abordaje terapéutico que no solo involucra analgésicos y moduladores de dolor, sino una amplia y heterogénea gama de fármacos con otras funciones. En contraposición, el dolor neuropático de origen periférico tiende a tener patrones más estables de presentación, y a ser manejado principalmente con neuromoduladores y analgésicos. Además, el dolor neuropático por afección del nervio periférico es el prototipo del mismo y el más frecuente, por lo tanto, es el primordial para abordar en el presente trabajo. Dadas las razones anteriores, el presente trabajo se circunscribe al manejo del dolor neuropático prototípico que es el dolor neuropático de origen periférico.

Respecto al dolor central, este en general tiene un origen multifactorial que pese a suponerse en vías sensitivas espinotalámicas, no se ha demostrado que esta sea una causa presente en todos los casos (15), y de hecho imágenes de alta precisión por resonancia han fallado para demostrar la presencia de la lesión. En adición, el dolor central también tiene origen en espasticidad (16) enfermedades de vías extrapiramidales (17), etc. Esto lleva a que haya tratamientos para el manejo del dolor que nada tienen que ver con modulación de vías nociceptivas como son el uso de benzodiacepinas, agonistas glicinérgicos como el baclofeno, antiespasmódicos, etc. Esto nos lleva a concluir que el dolor por lesión central del sistema nervioso es un caso complejo que no solo involucra vías nociceptivas y como tal no debe abordarse como un dolor puramente neuropático.

Durante la discusión se interroga a los expertos clínicos sobre la pertinencia de la inclusión de la tiamina y el ácido tióctico. Los expertos explican que es frecuente que a la consulta especializada en manejo de dolor neuropático periférico lleguen pacientes quienes han sido formulados en niveles primarios de atención con estas moléculas. Los expertos concluyen que, dado que las indicaciones INVIMA para estas moléculas nombran uso en neuropatía, deben ser incluidas en las búsquedas de la evidencia para determinar si hay respaldo a esta conducta terapéutica que ellos han detectado con anterioridad.

Adicionalmente, la mayor parte de los pacientes con dolor neuropático son adultos, y en este contexto es que este tiene un gran impacto en la salud y bienestar de las poblaciones. En niños es un campo de menor desarrollo por su baja prevalencia, y la evidencia en general se ha limitado a poblaciones adultas. Adicionalmente, dada la alta complejidad del manejo en niños, en esta población el manejo farmacológico se debe establecer individualizado en cada caso. En consecuencia, el presente trabajo solo abordará el manejo del dolor neuropático en población adulta mayor de 18 años.

En relación con la población geriátrica, se realizará el ejercicio de posicionamiento de acuerdo con los resultados presentados en la evidencia: es decir, se extraerá la información correspondiente a este tipo de población, si es analizada de manera independiente o como un subgrupo en los estudios incluidos. Así mismo, se complementará el ejercicio de posicionamiento con las consideraciones que los expertos clínicos determinen que son necesarias para esta población.

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluidos en los grupos ATC M01A-Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, M03A-Agentes relajantes musculares y A03D-Antiespasmódicos en combinación con analgésicos, no son de uso en el manejo del dolor neuropático crónico de origen periférico, por esta razón se excluyen.

En el apartado 3.1.1 se describen de manera detallada los grupos farmacológicos que no se utilizan específicamente en el tratamiento del dolor neuropático.

### **2.2.1.6 Resultados**

El resultado correspondiente al ejercicio del panel se presenta en el numeral 2.3 para el refinamiento de la pregunta y en el 4.1.2 donde se especifican los resultados de la selección de desenlaces.

## **2.3 Pregunta de investigación final**

La pregunta de investigación, según el resultado de una búsqueda preliminar de la literatura en guías de práctica clínica, protocolos de manejo y revisiones de la literatura, complementada por medio de la consulta a expertos y profesionales y refinada en el panel de expertos, se presenta a continuación. La pregunta de investigación fue dividida de acuerdo con la población (polineuropatía, neuralgia, neuropatía focal) y el tipo de tratamientos (neuromoduladores, analgésicos), de esta manera:

1. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
2. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
3. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
4. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
5. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?
6. ¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

### 2.3.1 Pregunta de investigación en formato PICO

Los elementos correspondientes a la población, intervención, comparación y desenlaces se presentan en las Tabla 7, Tabla 8, Tabla 9, Tabla 10, Tabla 11, Tabla 12.

**Tabla 7. Pregunta PICO Polineuropatía – neuromoduladores**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética.
<b>Intervención</b>	<p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b>  N03AF01 Carbamazepina  N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b>  N03AX12 Gabapentina  N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b>  N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b>  N06AA02 Imipramina  N06AA04 Clomipramina</p> <p><b>Otros medicamentos</b>  A16X01 Ácido tióctico**  A11DA01 Tiamina (vitamina B1)**</p> <p><b><u>MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO</u></b></p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína</b>  N03AB02 Fenitoína</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos</b>  N03AG01 Ácido valproico</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b>  N03AX24 Cannabidiol  N03AX18 Lacosamida</p> <p><b>Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b>  N06AA09 Amitriptilina</p> <p><b>Antidepresivos- inhibidores duales de la recaptación de la noradrenalina y serotonina</b>  <b>N06AX16</b> Venlafaxina  <b>N06AX23</b> Desvenlafaxina</p>
<b>Desenlaces</b>	<p><b><u>Efectividad</u></b>  *Intensidad del dolor  Escala Análoga Visual (EAV)</p>

Average daily pain score (ADPS)  
Numerical rating scale (NRS)  
Mean pain score (MPS)  
Present Pain Intensity (PPI)  
Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain  
Questionnaire  
Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)  
**\*Días de reducción del dolor**  
**\*Características del dolor**  
**\*Persistencia del dolor**  
**\*Calidad de vida**  
Escala (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores  
*o las que se encuentren descritas en la literatura*)  
**\*Estado emocional**  
Escala (Brief Pain Inventory)  
Multidimensional pain inventory interference scale  
Profile of Mood States  
Beck Depression Inventory  
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)  
*o las que se encuentren descritas en la literatura*  
**\*Calidad del sueño**  
Escala (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep  
Scale (MOS-SS)  
Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)  
*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

### **Seguridad**

#### **\*Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

- Trastorno del sueño
- \*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**\*\* Se incluyen en la pregunta definitiva de búsqueda de neuromodulación dada la discusión sobre las mismas en el panel con expertos, ya que su registro INVIMA enumera manejo de neuropatía y son frecuentemente formuladas en niveles primarios de atención.**

**Observaciones**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático
- Antipsicóticos: no se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: no son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: no son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 8. Pregunta PICO Polineuropatía – analgésicos**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética.
<b>Intervención</b>	<b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén <b>Otros analgésicos y antipiréticos – Anilidas</b> <b>N02BE01</b> Paracetamol <b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol
<b>Desenlaces</b>	<b><u>Efectividad</u></b> <b>*Intensidad del dolor</b> Escala Análoga Visual (EAV) Average daily pain score (ADPS) Numerical rating scale (NRS) Mean pain score (MPS) Present Pain Intensity (PPI) Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS) <b>*Días de reducción del dolor</b> <b>*Características del dolor</b> <b>*Persistencia del dolor</b> <b>*Calidad de vida</b> Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)  
Multidimensional pain inventory interference scale  
Profile of Mood States  
Beck Depression Inventory  
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS) Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\*Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Náuseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración
- Trastorno del sueño

**\*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**Observaciones**

- Antiparkinsonianos: no se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático.
- Antipsicóticos: no se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: no son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: no son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 9. Pregunta PICO Neuralgia – neuromoduladores**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuralgias, siendo las más prevalente la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
<b>Intervención</b>	<p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b>  N03AF01 Carbamazepina  N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b>  N03AX12 Gabapentina  N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepresivos</b>  N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b>  N06AA02 Imipramina  N06AA04 Clomipramina</p> <p><b>Otros medicamentos</b>  A16X01 Ácido tióctico**  A11DA01 Tiamina (vitamina B1)**</p> <p><b><u>MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO</u></b></p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína</b>  N03AB02 Fenitoína</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos</b>  N03AG01 Ácido valproico</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b>  N03AX24 Cannabidiol  N03AX18 Lacosamida</p> <p><b>Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b>  N06AA09 Amitriptilina</p> <p><b>Antidepresivos- inhibidores duales de la recaptación de la noradrenalina y serotonina</b>  <b>N06AX16</b> Venlafaxina  <b>N06AX23</b> Desvenlafaxina</p>
<b>Desenlaces</b>	<p><b><u>Efectividad</u></b>  <b>*Intensidad del dolor</b>  Escala Análoga Visual (EAV)  Average daily pain score (ADPS)  Numerical rating scale (NRS)  Mean pain score (MPS)  Present Pain Intensity (PPI)  Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain</p>

Questionnaire

Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)

**\*Días de reducción del dolor**

**\*Características del dolor**

**\*Persistencia del dolor**

**\*Calidad de vida**

Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores  
*o las que se encuentren descritas en la literatura*)

**\*Estado emocional**

Escalas (Brief Pain Inventory)

Multidimensional pain inventory interference scale

Profile of Mood States

Beck Depression Inventory

Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep  
Scale (MOS-SS))

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

*o las que se encuentren descritas en la literatura).*

**Seguridad**

**\*Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración
- Trastorno del sueño

**\*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**\*\* Se incluyen en la pregunta definitiva de búsqueda de neuromodulación dada la discusión sobre las mismas en el panel con expertos, ya que su registro INVIMA enumera manejo de neuropatía y son frecuentemente formuladas en niveles primarios de atención.**

**Observaciones**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático
- Antipsicóticos: no se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: no son de utilidad den dolor neuropático.
- Fármacos para la demencia: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Parasimpaticomiméticos: no son de utilidad en dolor neuropático.
- Preparaciones para el vértigo: no son de utilidad en dolor neuropático.

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 10. Pregunta PICO Neuralgia – analgésicos**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuralgias, siendo las más prevalente la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
<b>Intervención</b>	<b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b> N02AJ06 Codeína/Acetaminofén N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén <b>Otros analgésicos y antipiréticos – Anilidas</b> <b>N02BE01</b> Paracetamol <b>Otros opioides</b> N02AX02 Tramadol
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectividad</b> <b>*Intensidad del dolor</b> Escala Análoga Visual (EAV) Average daily pain score (ADPS) Numerical rating scale (NRS) Mean pain score (MPS) Present Pain Intensity (PPI) Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS) <b>*Días de reducción del dolor</b> <b>*Características del dolor</b> <b>*Persistencia del dolor</b> <b>*Calidad de vida</b> Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores o las que se encuentren descritas en la literatura) <b>*Estado emocional</b> Escalas (Brief Pain Inventory)

Multidimensional pain inventory interference scale  
Profile of Mood States  
Beck Depression Inventory  
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)  
*o las que se encuentren descritas en la literatura*

**\*Calidad del sueño**

Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)

Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS)

- *O las que se encuentren descritas en la literatura).*
- 

**Seguridad**

**\*Eventos adversos**

- Somnolencia
- Mareo
- Nauseas
- Vómito
- Estreñimiento
- Alucinaciones visuales
- Diarrea
- Dolor de cabeza
- Insomnio
- Fatiga
- Nasofaringitis
- Edema periférico
- Aumento de peso
- Confusión
- Depresión respiratoria
- Visión borrosa
- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración

- Trastorno del sueño

**\*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

**Observaciones**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepressivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 11. Pregunta PICO Neuropatía focal – neuromoduladores**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuropatías focales siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
<b>Intervención</b>	<p><b>Anestésicos locales</b> N01BB02 Lidocaína</p> <p><b>Capsaicina y agentes similares</b> M02AB01 Capsaicina</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de carboxamida</b> N03AF01 Carbamazepina N03AF02 Oxcarbazepina</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX12 Gabapentina N03AX16 Pregabalina</p> <p><b>Otros antidepressivos</b> N06AX21 Duloxetina</p> <p><b>Antidepressivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b> N06AA02 Imipramina N06AA04 Clomipramina</p> <p><b>Otros medicamentos</b> A16X01 Ácido tióctico** A11DA01 Tiamina (vitamina B1)**</p> <p><b><u>MEDICAMENTOS CON OTRAS INDICACIONES EMPLEADOS EN DOLOR NEUROPÁTICO</u></b></p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de la hidantoína</b> N03AB02 Fenitoína</p> <p><b>Antiepilépticos – Derivados de ácidos grasos</b> N03AG01 Ácido valproico</p> <p><b>Otros antiepilépticos</b> N03AX24 Cannabidiol</p>

	<p>N03AX18      Lacosamida</p> <p><b>Antidepresivos – Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b></p> <p>N06AA09      Amitriptilina</p> <p><b>Antidepresivos- inhibidores duales de la recaptación de la noradrenalina y serotonina</b></p> <p><b>N06AX16</b>      Venlafaxina</p> <p><b>N06AX23</b>      Desvenlafaxina</p>
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Efectividad</b></p> <p><b>*Intensidad del dolor</b> Escala Análoga Visual (EAV) Average daily pain score (ADPS) Numerical rating scale (NRS) Mean pain score (MPS) Present Pain Intensity (PPI) Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)</p> <p><b>*Días de reducción del dolor</b></p> <p><b>*Características del dolor</b></p> <p><b>*Persistencia del dolor</b></p> <p><b>*Calidad de vida</b> Escala (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores <i>o las que se encuentren descritas en la literatura</i>)</p> <p><b>*Estado emocional</b> Escala (Brief Pain Inventory) Multidimensional pain inventory interference scale Profile of Mood States Beck Depression Inventory Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) <i>o las que se encuentren descritas en la literatura</i></p> <p><b>*Calidad del sueño</b> Escala (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS) Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS) <i>o las que se encuentren descritas en la literatura</i>).</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p><b>*Eventos adversos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>-      Somnolencia</li><li>-      Mareo</li><li>-      Náuseas</li><li>-      Vómito</li><li>-      Estreñimiento</li><li>-      Alucinaciones visuales</li><li>-      Diarrea</li><li>-      Dolor de cabeza</li><li>-      Insomnio</li><li>-      Fatiga</li><li>-      Nasofaringitis</li><li>-      Edema periférico</li><li>-      Aumento de peso</li><li>-      Confusión</li></ul>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresión respiratoria</li> <li>- Visión borrosa</li> <li>- Temblor</li> <li>- Parestesia</li> <li>- Dolor epigástrico</li> <li>- Ataxia</li> <li>- Vértigo</li> <li>- Euforia</li> <li>- Sequedad de boca</li> <li>- Malestar general</li> <li>- Cansancio</li> <li>- Dispepsia</li> <li>- Sudoración</li> <li>- Trastorno del sueño</li> </ul> <p><b>*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos</b></p>
--	---

**\*\* Se incluyen en la pregunta definitiva de búsqueda de neuromodulación dada la discusión sobre las mismas en el panel con expertos, ya que su registro INVIMA enumera manejo de neuropatía y son frecuentemente formuladas en niveles primarios de atención.**

**Observaciones**

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepressivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático

Fuente: elaboración propia.

**Tabla 12. Pregunta PICO Neuropatía focal – analgésicos**

¿Cuál es la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico?

<b>Población</b>	Pacientes, hombres y mujeres, mayores de 18 años, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico, quienes requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en: -Neuropatías focales siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
<b>Intervención</b>	<p><b>Opioides en combinación con otros analgésicos no opioides</b></p> <p>N02AJ06 Codeína/Acetaminofén</p> <p>N02AJ13 Tramadol/Acetaminofén</p> <p>N02BE51 Hidrocodona/Acetaminofén</p> <p><b>Otros analgésicos y antipiréticos – Anilidas</b></p> <p><b>N02BE01</b> Paracetamol</p> <p><b>Otros opioides</b></p> <p>N02AX02 Tramadol</p> <p><b>AINES de uso tópico</b></p> <p>M01AC06 Meloxicam</p>

	M02AA06	Etofenamato
	M02AA07	Piroxicam
	M02AA10	Ketoprofeno
	M02AA12	Naproxeno
	M02AA13	Ibuprofeno
	M02AA15	Diclofenaco
	M02AA26	Nimesulida
<b>Desenlaces</b>	<b>Efectividad</b>	
	<b>*Intensidad del dolor</b>	
		Escala Análoga Visual (EAV)
		Average daily pain score (ADPS)
		Numerical rating scale (NRS)
		Mean pain score (MPS)
		Present Pain Intensity (PPI)
		Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire
		Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS)
	<b>*Días de reducción del dolor</b>	
	<b>*Características del dolor</b>	
	<b>*Persistencia del dolor</b>	
	<b>*Calidad de vida</b>	
		Escalas (SF-36 o EuroQoL-5 dimensions scores <i>o las que se encuentren descritas en la literatura</i> )
	<b>*Estado emocional</b>	
		Escalas (Brief Pain Inventory)
		Multidimensional pain inventory interference scale
		Profile of Mood States
		Beck Depression Inventory
		Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) <i>o las que se encuentren descritas en la literatura</i>
	<b>*Calidad del sueño</b>	
		Escalas (Brief Pain Inventory o Medical Outcomes Study-Sleep Scale (MOS-SS)
		Average Daily Sleep Interference Score (ADSIS) <i>o las que se encuentren descritas en la literatura).</i>
	<b>Seguridad</b>	
	<b>*Eventos adversos</b>	
	-	Somnolencia
	-	Mareo
	-	Nauseas
	-	Vómito
	-	Estreñimiento
	-	Alucinaciones visuales
	-	Diarrea
	-	Dolor de cabeza
	-	Insomnio
	-	Fatiga
	-	Nasofaringitis
	-	Edema periférico
	-	Aumento de peso
	-	Confusión
	-	Depresión respiratoria
	-	Visión borrosa

- Temblor
- Parestesia
- Dolor epigástrico
- Ataxia
- Vértigo
- Euforia
- Sequedad de boca
- Malestar general
- Cansancio
- Dispepsia
- Sudoración
- Trastorno del sueño

**\*Discontinuación del tratamiento por eventos adversos**

#### Observaciones

- Antiparkinsonianos: No se consideran de utilidad como grupo en dolor neuropático
- Antipsicóticos: No se consideran de utilidad en el manejo de dolor en general.
- Otros antidepresivos: Mirtazapina: Empleada en algunos tipos de dolor, pero no de tipo Neuropático.
- Simpaticomiméticos de acción central: No son de utilidad den dolor neuropático
- Fármacos para la demencia: No son de utilidad en dolor neuropático
- Parasimpaticomiméticos: No son de utilidad en dolor neuropático
- Preparaciones para el vértigo: No son de utilidad en dolor neuropático

Fuente: elaboración propia.

### 2.3.2 Población no incluida y grupos terapéuticos no incluidos

Este posicionamiento terapéutico no abarca:

- Pacientes con dolor por lesión del sistema nervioso central.
- Población pediátrica.
- Fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluidos en los grupos ATC M01A- Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, M03A- Agentes relajantes musculares y A03D-Antiespasmódicos en combinación con analgésicos<sup>1</sup>.

## 2.4 Objetivo

Realizar el posicionamiento terapéutico de las moléculas usadas en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático crónico no oncológico de origen en el nervio periférico en pacientes adultos (mayores de 18 años) con medicamentos de primera línea compuesto por neuromoduladores y en segunda línea compuesta por analgésicos, con base en la evidencia científica disponible sobre efectividad y seguridad, costo-efectividad y las valoraciones y preferencias de prescriptores. El producto final que es el proceso del posicionamiento se realiza únicamente con las moléculas que tienen indicación explícita aprobada por el INVIMA para la condición

<sup>1</sup> En el apartado 4.1.1 se describen de manera detallada los grupos farmacológicos que no se utilizan específicamente en el tratamiento del dolor neuropático, en cada una de las preguntas planteadas.

de dolor neuropático y adicionalmente tienen soporte en la evidencia que respalde su uso.

### 3 Descripción de las tecnologías del grupo terapéutico y sus características

#### 3.1 Generalidades del grupo terapéutico

Cuando se considera la multitud de estructuras que intervienen en el desarrollo del dolor neuropático, se comprende su complejidad, siendo un síntoma que puede aparecer en diversas enfermedades, respondiendo mal a los analgésicos convencionales (como los antiinflamatorios no esteroides), y en el que, a pesar del desarrollo de fármacos, no todos los pacientes obtienen un beneficio significativo con el tratamiento farmacológico (18,19).

Los grupos de fármacos con evidencia más clara en el manejo del dolor neuropático incluyen los antidepresivos tricíclicos y duales, los neuromoduladores o gabapentinoides, anestésicos locales, opioides y anticonvulsivantes (20).

Diferentes autores coinciden en que la primera elección en el tratamiento del dolor neuropático está compuesta por amitriptilina, gabapentina y pregabalina; como segunda opción duloxetina; como tercera opioides (tramadol) y fármacos de aplicación tópica y finalmente, como cuarta opción, otros fármacos antiepilépticos y antidepresivos. En circunstancias especiales algunos fármacos pueden considerarse como primera elección: polineuropatía diabética dolorosa (pregabalina y duloxetina); neuralgia del trigémino (carbamazepina y oxcarbazepina). Dolor neuropático agudo (opioide, tramadol) y dolor neuropático localizado con alodinia (neuralgia postherpética): lidocaína tópica (21).

Actualmente los medicamentos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático se estratifican de acuerdo con su clase terapéutica original. La mayoría de estos medicamentos no fueron desarrollados inicialmente como antineurálgicos y si como antidepresivos, antiepilépticos o antiarrítmicos, según su indicación; siendo posteriormente documentada su eficacia en el manejo del dolor neuropático (22). A continuación, se describen las generalidades de los fármacos antiepilépticos y antidepresivos.

- Antiepilépticos: desde que la fenitoína se administró con éxito en el tratamiento de la neuralgia del trigémino en los años cuarenta, los anticonvulsivantes se han utilizado en el tratamiento del dolor crónico. Recientemente, la utilización de los antiepilépticos se ha justificado por su gran similitud fisiopatológica de los trenes de impulsos que se producen por activación de canales de Na<sup>+</sup> en la sensibilización periférica del dolor neuropático y del kindling de las neuronas del hipocampo en la epilepsia (19). Los antiepilépticos incluidos en la evaluación pertenecen a diferentes grupos como derivados de la carboxamida, derivados de la hidantoína, derivados de ácidos grasos y otros antiepilépticos (23), sin embargo esta clasificación no genera diferenciación en el tratamiento del dolor neuropático, y su efecto está

más ligado a sus mecanismos de acción sobre los canales de sodio, canales de potasio, entre otros (24).

- Antidepresivos: la íntima relación existente entre dolor crónico, depresión y ansiedad (la llamada espiral del dolor) ha conducido a pensar en muchas ocasiones que el efecto beneficioso de los antidepresivos en el dolor crónico derivaba de sus efectos sobre el estado de ánimo del paciente. Aunque éste pudiera contribuir, en particular en quienes presentan síntomas afectivos concomitantemente, tanto datos experimentales como clínicos demuestran que los antidepresivos tienen un efecto analgésico propio que es independiente del efecto sobre la esfera afectiva. En este efecto analgésico final participan estructuras supraespinales y espinales, siendo indispensable el mantenimiento de la integridad de las vías bulboespinales (25,26).

Los agentes tópicos son una opción atractiva ya que ofrecen una ruta de terapia dirigida; generalmente tienen buena tolerabilidad y seguridad, pero con niveles débiles de evidencia para respaldar su eficacia. Este tipo de medicamentos son empleados en segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático (27). Las preparaciones tópicas evaluadas pertenecen a los grupos de anestésicos locales y capsaicina-agentes similares (23):

- Anestésicos locales: estos fármacos se han empleado con frecuencia para combatir el dolor agudo que sigue a la inflamación de los tejidos. Sin embargo, los anestésicos locales comenzaron a utilizarse en el dolor neuropático debido al importante papel que tiene la inflamación en la sensibilización periférica. Los anestésicos locales son más eficaces en el dolor neuropático originado en el sistema nervioso periférico y producido por una enfermedad inflamatoria conocida, que en el dolor neuropático que surge de una lesión en el sistema nervioso central, que no tiene una causa conocida (19).
- Capsaicina y derivados: la capsaicina tópica es una alternativa para el tratamiento del dolor neuropático; es una sustancia alcaloide del pimiento *capsicum*. Produce desensibilización de los estímulos térmicos, químicos y mecánicos cuando se aplica de forma tópica (28).

Los opioides son un pilar en el tratamiento del dolor crónico moderado-severo de toda etiología y su disponibilidad, y consumo, han aumentado en los últimos años de manera muy notable en nuestro entorno. En el contexto del dolor neuropático, se recomienda el uso de múltiples adyuvantes antes de implementar terapias con opioides, pero se reconoce que son un componente importante en un plan de tratamiento. En dolor neuropático se consideran útiles los opioides menores como el tramadol, dado su efecto periférico y central inhibiendo la recaptación de serotonina. El uso de opioides ha tomado un nuevo auge debido a la demostración de su poder sinérgico con otros analgésicos (como los AINES y paracetamol) y los

antidepresivos tricíclicos, los cuales mejoran la analgesia y reducen los efectos adversos derivados de los opioides (29–31).

Otras sustancias como el ácido tióctico y las vitaminas del complejo B, son empleadas así mismo como coadyuvantes en el dolor neuropático. El ácido tióctico, también conocido como ácido  $\alpha$ -lipoico, se clasificó inicialmente como una vitamina, pero, posteriormente, se demostró que es sintetizado por animales y los humanos, principalmente en el hígado y riñón. El ácido tióctico posee efectos benéficos antioxidantes sobre los signos y síntomas asociados a la neuropatía de origen diabético (32).

Las vitaminas del complejo B, han demostrado su utilidad clínica en algunos padecimientos dolorosos, como neuritis, lumbago, ciática, síndromes vertebrales lumbares, cefalea crónica, neuralgia del trigémino, dolor crónico relacionado con polineuropatía diabética y artritis reumatoide. Las vitaminas B1, B6 y B12, tiamina, piridoxina y cianocobalamina, respectivamente, pueden reducir significativamente la gravedad y duración del dolor neuropático; su efecto analgésico se ve potenciado cuando se emplean las tres en combinación (33).

### 3.2 Principios activos que conforman el grupo terapéutico

Para la identificación de las tecnologías indicadas en el tratamiento del dolor neuropático se realizó verificación en la base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de aquellos medicamentos cuya indicación aprobada en Colombia se relacionara con esta condición (34); adicionalmente se realizó verificación de las recomendaciones de tratamiento para esta clase de dolor en la base de datos Up to date® (35).

Como requisito principal para la inclusión de tecnologías en el posicionamiento terapéutico de dolor neuropático, se tiene en primer lugar, que el medicamento se encuentre disponible en el país; es decir, que cuente con registros sanitarios vigentes, en trámite de renovación o temporalmente no comercializados (vigente – en trámite de renovación), verificación realizada en base de datos Invima con corte a mayo de 2021; y por otro lado, que cuente con indicación aprobada en el país para el manejo de dolores de tipo neuralgias o neuropatías, o bien una indicación amplia como analgésicos (estos últimos al ser su indicación solamente como analgésicos o como manejo del dolor, permite su evaluación en un amplio abanico de condiciones, en las cuales se demuestre su utilidad clínica mediante la evidencia). De acuerdo a esto, en la búsqueda inicial realizada en base de datos de Invima, se encontró la combinación Tramadol/Ketorolaco con indicación en dolor neuropático; sin embargo, no se incluye en el posicionamiento dado que su registro sanitario se encuentra con pérdida de fuerza ejecutoria (34).

Con respecto a los opioides como monofármacos solo se incluyó en la evaluación aquel que no se encuentra clasificado como medicamento de control especial o monopolio del estado según la normatividad vigente (Resolución 315 de 2020 (36)), ya que este tipo de medicamentos salen del alcance del posicionamiento, al corresponder a terceras líneas de tratamiento o mayores, y su uso está restringido a profesionales expertos en el manejo del dolor. Dado lo anterior, el opioide incluido

como monofármaco es el tramadol; y se omiten de la evaluación, a pesar de estar comercializados en Colombia los opioides: morfina, hidromorfona, oxicodona, meperidina, fentanilo, buprenorfina y tapentadol.

Así mismo, de las combinaciones de opioides con acetaminofén se omite: Oxicodona/Acetaminofén, por la misma razón expuesta anteriormente. Las combinaciones de acetaminofén con codeína e hidrocodona, se encuentran descritas como exclusiones del plan de beneficios para dolor neuropático, según la Resolución 244 de 2019 (37); sin embargo, tras discusión con expertos clínicos, se determinó que es necesario incluirlas en la evaluación, ya que a pesar de estar en condición de medicamento excluido, cuentan con la indicación en la condición de salud, en la práctica real se continúa usando, y mediante el posicionamiento se puede afianzar o refutar si esta práctica es correcta o no.

Con respecto a tiamina; en Colombia se encuentra comercializada como combinación con otras vitaminas del complejo B: tiamina/piridoxina, y tiamina/cianocobalamina/piridoxina, de las cuales las formas farmacéuticas inyectables tienen indicación Invima en el tratamiento de neuropatías secundarias a deficiencias de vitaminas B1/B6 y B1, B6 y B12 respectivamente; y tiamina como monofármaco con indicación en el tratamiento y prevención de la deficiencia de tiamina, beriberi, neuralgias y neuritis. Inicialmente, dado que tanto en las combinaciones y como monofármaco, el medicamento en común que se tenía era la tiamina, se tomó como referencia este principio activo como referente para la evaluación; sin embargo, respecto a los inyectables se emitió concepto de no incluir esta forma farmacéutica para ningún medicamento, dado que en un contexto de uso crónico, este tipo de vía de administración no es utilizada en la práctica clínica habitual (siendo de preferencia el uso de medicamentos vía oral); por lo cual las formas farmacéuticas inyectables se omitieron de la evaluación y se incluyó la tiamina como monofármaco. Finalmente sobre este principio activo y el concepto respecto a su rol dentro del posicionamiento terapéutico dado el hecho que su uso es específico en un tipo de neuropatía (que no es parte del alcance de las preguntas de investigación), se realizará en los apartados. 2.3. Pregunta de investigación final, y en la sección 4. Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología.

Siguiendo la metodología para establecer los principios activos que conforman los grupos terapéuticos a evaluar, se encontraron tecnologías que tienen antecedentes de uso en el manejo del dolor neuropático, pero según revisión de sus indicaciones autorizadas por la entidad reguladora nacional INVIMA; no se encuentran indicados en esta condición de salud; por tal razón los medicamentos relacionados en la Tabla 13 no son incluidos en el ejercicio de posicionamiento.

**Tabla 13. Medicamentos sin indicación Invima autorizada para dolor neuropático**

Principio activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
Fenitoína	N03AB02	Anticonvulsivante. La fenitoína está indicada para el control de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (gran mal) y parciales complejas (psicomotoras, del lóbulo temporal), y para la prevención y tratamiento de crisis convulsivas ocurridas durante o después de neurocirugía. Antiarrítmico: arritmias auriculares y ventriculares especialmente cuando están causadas por intoxicación digitálica.
Ácido valproico	N03AG01	Para uso como terapia única o coadyuvante en el tratamiento de crisis de ausencia, simples y complejas y de forma complementaria en pacientes con crisis de múltiples tipos, que incluyen las crisis de ausencia. Epilepsia del tipo pequeño mal; profilaxis de episodios de migraña; tratamiento de la manía aguda y episodios mixtos asociados al trastorno afectivo bipolar
Lacosamida	N03AX18	Tratamiento de la crisis de inicio parcial en pacientes con o sin generalización secundaria con epilepsia. Indicado como monoterapia en pacientes mayores de 16 años o en terapia de adición en pacientes a partir de 4 años.
Cannabidiol	N03AX24	Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) y el síndrome de Dravet (SD) en pacientes de 2 o más años de edad que no han respondido a combinaciones convencionales de terapias anticonvulsivas quienes persisten con 2 o más episodios convulsivos por semana. Los diagnósticos deben ser confirmados por el especialista.
Amitriptilina	N06AA09	Antidepresivo
Venlafaxina	N06AX16	Tratamiento de depresión, incluyendo depresión asociada con ansiedad. Prevención de la recaída y de la recurrencia de la depresión. Tratamiento de la ansiedad y del trastorno de la ansiedad generalizada, incluyendo el tratamiento a largo plazo. Tratamiento del trastorno de ansiedad social, incluyendo el tratamiento a largo plazo. tratamiento del trastorno de pánico, incluyendo el tratamiento a largo plazo
Desvenlafaxina	N06AX23	Tratamiento agudo y de mantenimiento contra el trastorno depresivo mayor (TDM)
Etofenamato	M02AA06	Coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones producidas por traumatismo local (contusiones)
Piroxicam	M02AA07	Antiinflamatorio de aplicación tópica. Tratamiento sintomático del dolor, secundario a traumatismos leves y moderados y del dolor articular crónico.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principio activo	ATC OMS	Indicación INVIMA armonizada
Ketoprofeno	M02AA10	Indicado para el manejo tópico en: Dolor muscular y articular, hinchazón luego de lesiones deportivas y otras condiciones postraumáticas. Dolor muscular debido a exceso de actividad física. Alivio del dolor y la inflamación en zona lumbar (bajo umbral de dolor) y en enfermedades articulares degenerativas.
Naproxeno	M02AA12	Coadyuvante en el tratamiento de los procesos inflamatorios localizados leves y moderados.
Ibuprofeno	M02AA13	Analgésico indicado en dolor muscular, dolor articular, golpes esguinces y torceduras.
Diclofenaco	M02AA15	Analgésico antiinflamatorio no esteroide. Coadyuvante en el tratamiento del dolor, inflamación y edema en: Lesiones de tejidos blandos: trauma en tendones, ligamentos, músculos y articulaciones, por ejemplo, debido a esguinces, torceduras, contusiones y dolor de espalda (lesiones deportivas). Formas localizadas de reumatismo de tejidos blandos: tendinitis (por ejemplo, codo de tenista), bursitis, síndrome hombro-mano y periartropatía. Para el alivio del dolor de artritis leve de rodillas o dedos. Para el alivio del dolor de formas localizadas de reumatismo degenerativo, por ejemplo, osteoartritis de las articulaciones periféricas y de la columna vertebral.
Nimesulida	M02AA26	Tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular, afecciones de origen reumático y otras condiciones dolorosas del sistema musculoesquelético
Meloxicam	M02AA	Está indicado como analgésico y antiinflamatorio coadyuvante en el tratamiento de inflamaciones de origen traumático, formas localizadas de traumatismo extraarticular y afecciones reumáticas.

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos Invima (34) y del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (23).

En la Tabla 14 se muestra en detalle los medicamentos que conforman los grupos terapéuticos empleados en el tratamiento del dolor de origen neuropático.

**Tabla 14. Principios activos evaluados según clasificación ATC**

Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
<b>Anestésicos locales - Amidas</b> (N01BB)	Lidocaína	N01BB02
	Codeína/Acetaminofén	N02AJ06

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

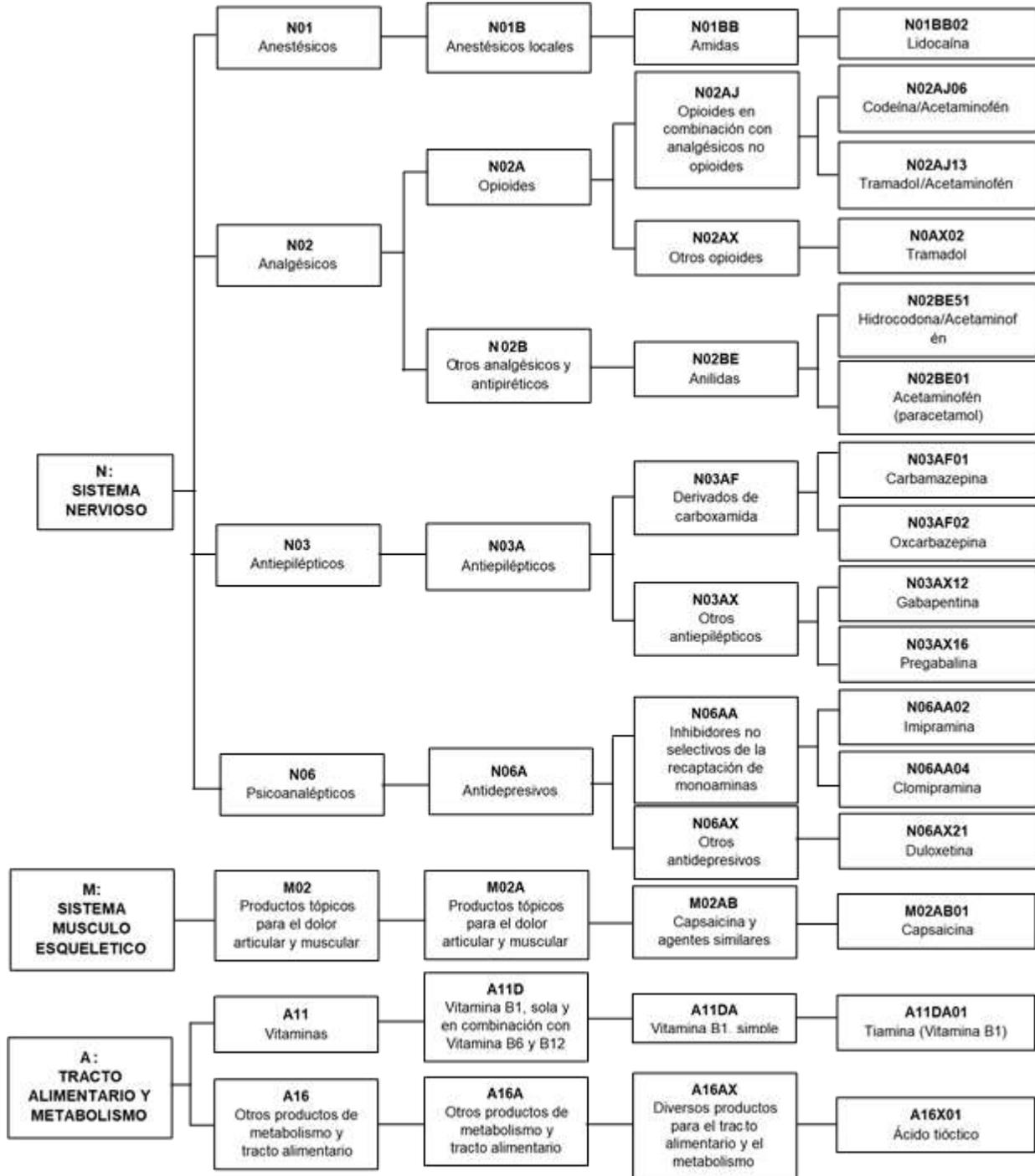
Grupo terapéutico	Principios activos	Código ATC
<b>Opioides en combinación con analgésicos no opioides</b> (N02AJ)	Tramadol/Acetaminofén	N02AJ13
	Hidrocodona/Acetaminofén	N02BE51 <sup>2</sup>
<b>Otros opioides</b> (N02AX)	Tramadol	N02AX02
<b>Anilidas</b> (N02BE)	Acetaminofén (Paracetamol)	N02BE01
<b>Antiepilépticos - Derivados de carboxamida</b> (N03AF)	Carbamazepina	N03AF01
	Oxcarbazepina	N03AF02
<b>Otros antiepilépticos</b> (N03AX)	Gabapentina	N03AX12
	Pregabalina	N03AX16
<b>Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas</b> (N06AA)	Imipramina	N06AA02
	Clomipramina	N06AA04
<b>Otros antidepresivos</b> (N06AX)	Duloxetina	N06AX21
<b>Capsaicina y agentes similares</b> (M02AB)	Capsaicina	M02AB01
<b>Diversos productos para el tracto alimentario y el metabolismo</b> (A16AX)	Ácido tióctico	A16AX01
<b>Tiamina (Vitamina B1)</b> (A11DA01)	Tiamina	A11DA01

Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (23).

En la Figura 1 se establece la representación según clasificación ATC de los medicamentos con indicación autorizada por el Invima para tratamiento del dolor neuropático.

<sup>2</sup> Dado que se trata de una combinación de Acetaminofén se clasifico con el código ATC de combinaciones de esta molécula; sin embargo, para efectos de agrupación dentro del posicionamiento se incluye dentro del grupo correspondiente a combinaciones de opioides con analgésicos no opioides.

**Figura 1. Medicamentos indicados para dolor neuropático**



Fuente: elaboración propia a partir del WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology – Norwegian Institute of Public Health (23).

### 3.3 Mecanismo de acción

*Analgésicos opioides*: su mecanismo de acción se basa en la unión a receptores acoplados a la proteína G específicos, que se localizan en el cerebro y la médula espinal, regiones involucradas en la transmisión y regulación de estímulos dolorosos. Se han identificado tres clases principales de receptores opioides ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ) en diversos sitios del sistema nervioso central y otros tejidos (38).

Los opioides presentan el fenómeno denominado dualismo farmacológico, es decir, dos fármacos diferentes pueden producir la misma acción farmacológica, en este caso analgesia, por mecanismos neuronales diferentes que utilizan tipos de receptores distintos, este fenómeno provoca que existan analgésicos opioides que se comportan al mismo tiempo como agonistas (de un determinado tipo de receptor) y como antagonistas (de otro receptor opioide); de acuerdo a esto los opioides se dividen en (25):

- Agonistas puros: se comportan como agonistas muy preferentes y en ocasiones, selectivos sobre receptores  $\mu$ , mostrando la máxima actividad intrínseca (ej. Morfina, heroína, oxicodona, petidina, metadona, fentanilo, remifentanilo, sufentanilo).
- Agonistas – antagonistas mixtos: actúan sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente el  $\mu$  y el  $\kappa$ . Sobre el  $\kappa$  se comportan como agonistas mientras que sobre el  $\mu$  lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas (ej. Pentazocina, butorfanol, nalbufina).
- Agonistas parciales: actúan selectivamente sobre receptores  $\mu$ , pero con actividad intrínseca inferior a los agonistas puros (ej. Buprenorfina).
- Antagonistas puros: tienen afinidad por los tres tipos de receptores opioides, pero carecen de actividad intrínseca (naloxona, naltrexona).

La codeína es un analgésico central derivado de la morfina (se considera un agonista puro), pero posee una afinidad casi nula, y su efecto analgésico se debe a la conversión parcial en morfina (39). La hidrocodona es un agonista  $\mu$ , que es de origen semisintético y se considera un derivado de la codeína (40). Por otro lado el tramadol es un análogo sintético de la codeína; que se comporta como un agonista parcial, no selectivo sobre los receptores opioides  $\mu$ ,  $\delta$  y, con mayor afinidad por los receptores  $\mu$  (39).

La activación de los receptores opioides produce una analgesia profunda mediada por un efecto presináptico y postsináptico combinados. Presinápticamente, los analgésicos opiáceos actúan sobre aferentes nociceptivas primarias (inhibición de los canales de calcio), dando como resultado la liberación reducida de neurotransmisores tales como la sustancia P y el glutamato implicados en la transmisión nociceptiva. Postsinápticamente, los analgésicos opiáceos inhiben directamente la actividad neuronal al hiperpolarizar las membranas celulares a través de la apertura de los canales de potasio. El tipo de interacción con estos

receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos (41).

*Paracetamol:* el acetaminofén es considerado un medicamento no AINE, para diferenciarlo del resto de medicamentos de este grupo, ya que en realidad puede considerarse una excepción al mecanismo de acción tradicional de los AINE, al poseer solo una ligera actividad sobre la COX-1 y la COX-2, pero es capaz de conseguir una reducción de la síntesis de prostaglandinas en condiciones en las que haya escasa concentración de peróxidos, como ocurre en el cerebro, aliviando el dolor y la fiebre. Esto explica también por qué no es activo en áreas inflamatorias, en las cuales la concentración de peróxido es muy elevada. En el cerebro y la médula espinal, el paracetamol sufre una acetilación a *p*-aminofenol y, posteriormente, una conjugación con ácido araquidónico, sintetizando AM404 (N-araquidonilfenolamina de ácidos grasos), un potente estimulante de receptores vanilloides V1 e inhibidor de la recaptación del cannabinoide endógeno anandamida, lo que produce un aumento de endocannabinoides (42).

*Antidepresivos:* este grupo de fármacos exhibe sus propiedades analgésicas probablemente por potenciar mecanismos descendentes moduladores del dolor, al inhibir la recaptación de noradrenalina y serotonina. Además estos agentes tienen la capacidad de bloquear los canales de sodio, hecho que puede contribuir a su efecto analgésico (29). A manera de resumen, los posibles mecanismos implicados en la analgesia inducida por antidepresivos son (19,29):

- Sistema serotoninérgico: bloqueo de la recaptación y modificación de la unión a receptores.
- Sistema noradrenérgico: interacción con receptores alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos.
- Sistema opioidérgico: modificación de la densidad de receptores y aumento de los niveles de opioides endógenos.
- Receptores de glutamato: unión al complejo del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) y a los receptores AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico).
- Receptores de adenosina: inhibición de la recaptación periférica de adenosina y activación del receptor A1.
- Canales de sodio: bloqueo de los canales de sodio.
- Otros receptores: bloqueo de receptores histaminérgicos, colinérgicos muscarínicos y nicotínicos.

*Antiepilépticos:* los antiepilépticos con utilidad en dolor neuropático pueden ejercer su efecto farmacológico a través de diferentes mecanismos, a continuación, se describen en detalle:

- Carbamazepina es una molécula derivada de los antidepresivos tricíclicos y actúa tanto en el centro, con la disminución de la excitabilidad de los núcleos reticular y caudal del trigémino; como en la periferia, antagonizando los potenciales de acción producidos en los canales de Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup> voltaje dependientes (19).

- Oxcarbazepina es un cetoanálogo de la carbamazepina con un mejor perfil de tolerancia, seguridad y farmacocinético. Tiene el mismo efecto que la carbamazepina sobre los canales de sodio y disminuye neurotransmisores excitatorios (22).
- Gabapentina: aunque su mecanismo de acción no es totalmente conocido, se han identificado las siguientes acciones: aumenta la concentración y la síntesis de GABA al potenciar la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico; potencia la acción de la enzima succinil-semialdehído-deshidrogenasa que cataboliza el glutamato, y reduce su concentración en un 20%; inhibe los potenciales generados por flujo de Na<sup>+</sup> en los canales de Na<sup>+</sup> voltaje dependientes, pero no inhibe su propagación cuando ya se han producido (19).
- Pregabalina: es un análogo estructural del GABA que, sin embargo, carece de actividad sobre mecanismos de acción gabaérgicos. Su mecanismo no es totalmente conocido, pero se piensa que guarda similitud con la gabapentina, ya que no afecta a los receptores GABA, no se convierte en un agonista o antagonista gabaérgico y no modifica la recaptación del GABA. No afecta los canales de Na<sup>+</sup>. La pregabalina es un potente ligando de la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de Ca<sup>2+</sup> dependientes del voltaje, por lo que disminuye la entrada de calcio y en consecuencia la liberación de neurotransmisores, como el glutamato, noradrenalina y la sustancia P. A través de estos mecanismos, este fármaco muestra propiedades ansiolíticas, anticonvulsivantes y analgésicas (29).

*Ácido tióctico:* los tratamientos hipolipemiantes podrían mejorar la función neuronal, dado que hay indicios de que el colesterol oxidado asociado con lipoproteína de baja densidad es neurotóxico y la hiperlipidemia sería un factor de riesgo para la neuropatía diabética; el ácido tióctico es una coenzima de la deshidrogenasa de oxoglutarato que reduce o retrasa la oxidación de los tejidos. El tratamiento con este ácido reduce el tiempo necesario para que se presente un pico de flujo capilar luego de una oclusión arterial, lo que indica mejoría en la microcirculación, y favorece la vasodilatación mediada por óxido nítrico en modelos de diabetes. El ácido tióctico reduce ciertos parámetros de estrés oxidativo, como los hidroperóxidos lipídicos plasmáticos, y la actividad de NF kappa B, y también favorece el uso periférico de glucosa, la tolerancia a esta molécula y la sensibilidad a la insulina. En individuos con diabetes tipo 2 y neuropatía periférica, el uso de este ácido se asoció con estimulación de la producción de energía por mejoría en la función mitocondrial (43).

*Tiamina:* esta vitamina disminuye de manera significativa la hiperexcitabilidad neuronal, suprime la hiperalgesia térmica, y revierte parcialmente las alteraciones en las corrientes de sodio inducidas por lesión. Algunos estudios han mostrado implicación de procesos dependientes de la vitamina B1, en estrés oxidativo, procesamiento de proteínas, función peroxisomal y expresión de genes. Todos estos son importantes después de una lesión nerviosa y pueden alterar diversos tipos de neuronas y disparar una variedad de cambios en la expresión de genes que afectan varias proteínas, incluidos los canales iónicos, receptores y otras proteínas de membrana (33)

*Sustancias tópicas:* el mecanismo de acción de la capsaicina parece que se basa en la estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, provocando la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores; y finalmente una depleción de sustancia P, con lo que se produciría una alteración de la transmisión del dolor a los sistemas centrales produciéndose un fenómeno de desensibilización (28). Por su parte la lidocaína tópica, produce un efecto analgésico local debido a una estabilización de las membranas neuronales, que se piensa causa disminución del funcionamiento de los canales de sodio, conduciendo a una reducción del dolor (39).

### 3.4 Esquemas de dosificación

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presentan los esquemas de dosificación de los medicamentos empleados en dolor crónico no oncológico de origen neuropático.

**Tabla 15. Esquemas de dosificación**

Principio activo	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis anual <sup>3</sup>	Unidad
Carbamazepina	Dosis usual en dolor: 200 a 600 mg (dosis promedio 400 mg, la cual se administra usualmente como 200 mg c/12h, aunque también puede usarse la presentación retard de 400 mg-menos frecuente). Se inicia con 200 mg (100 c/12 h) por 3 días, luego 300 mg (150 c/12 h) por otros 3 días y finalmente 400 (máximo 600 mg) durante el resto del tratamiento. Dosis mayores a 600 mg tienen rol más como antiepiléptico	200	mg	c/12h	145100	mg
Oxcarbazepina	400 mg de Carbamazepina son equivalentes a 600 mg de Oxcarbazepina (esta sería la dosis usual). Igualmente, el tratamiento se da de forma escalonada iniciando con 300 mg por 3 días, luego 450 mg por 3 días, y posteriormente 600 mg por el resto del tratamiento	300	mg	c/12h	217650	mg
Gabapentina	Se administra de forma escalonada 300mg día 1, 600mg día 2, 900mg día 3; y una dosis de mantenimiento de 900-1200 mg (siendo el más usual 900 mg)	900	mg	c/24h	327600	mg
Pregabalina	Sólidos orales convencionales: dosis promedio 150-300 mg (como 75 mg c/12h - 150 mg c/12 h). Se puede manejar incrementos de 25 mg por 3 días, 50 mg 3 días, 75 mg por 3 días, 150 mg que puede ser la dosis de mantenimiento o bien aumentarse a 300 mg a los 3 días, siendo más común esta última como dosis de mantenimiento	300	mg	c/24h	106800	mg

<sup>3</sup> Para el cálculo de las dosis anuales de los medicamentos empleados en el tratamiento del dolor crónico no oncológico de origen neuropático, se realizó validación de los resultados derivados de la búsqueda de efectividad y seguridad, así como concepto de expertos clínicos del grupo desarrollador; mediante lo cual se determinó un tiempo de tratamiento indefinido (por lo tanto, la dosis anual está basada en un cálculo a 365 días).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principio activo	Dosis literatura/Experto clínico	Dosis	Unidad	Frecuencia	Dosis anual <sup>3</sup>	Unidad
	Sólidos orales de liberación modificada: dosis habitual entre 150 mg - 300 mg día (más frecuente 300 mg)	300	mg	c/24h	109500	mg
Duloxetina	Inducción de un mes con 30 mg y el resto del tratamiento 60 mg	60	mg	c/24h	21000	mg
Imipramina	Dosis inicial: 12,5 mg (1/2 tableta de 25 mg) por 2 semanas, 25 mg (1-3 meses), 50 resto	50	mg	c/24h	15437,5	mg
Clomipramina	Dosis inicial: 12,5 mg (1/2 tableta de 25 mg) por 2 semanas, 25 mg (1-3 meses), 50 resto	50	mg	c/24h	15437,5	mg
Ácido tióctico	600 mg cada 12 horas	600	mg	c/12h	438000	mg
Tiamina	Oral (monofármaco): 300 mg c/24 h. Generalmente queda indefinido	300	mg	c/24h	109500	mg
Codeína/Acetaminofén	Dosis habitual 15 mg de codeína cada 8 horas	15	mg	c/8h	16425	mg
Tramadol/Acetaminofén	37,5 de tramadol cada 8 horas (325 mg acetaminofén cada 8 horas)	325	mg	c/8h	355875	mg
Hidrocodona/Acetaminofén	Dosis habitual empleada en base a hidrocodona: 5 mg cada 8 horas	5	mg	c/8h	5475	mg
Tramadol	Sólidos/líquidos orales de liberación convencional: 50 mg c/8 h	50	mg	c/8h	54750	mg
	Sólidos orales de liberación modificada: 150 mg - 200 mg c/24 h	150	mg	c/24h	54750	mg
Paracetamol (Acetaminofén)	500 mg c/6 horas sería adecuado o 1 g c/8h	500	mg	c/6h	730000	mg
Capsaicina	El tubo viene de 20 gr crema con concentraciones de 0,25 y 0,75 mg/g crema) - Indefinido (7 tubos al mes)	0,3	mg	c/6h	840	mg
		0,88	mg	c/6h		
	1 apósito al día - Indefinido	4,8	mg	c/24h	1752	mg
Lidocaína	2 apósitos cada 24 horas (12 horas sin el parche).	1400	mg	c/24h	511000	mg

Fuente: elaboración propia a partir de bases de datos de Lexicomp (44), AEMPS (39), medicamentos a un clic (45); y validación con expertos clínicos del grupo desarrollador.

### 3.5 Efectos adversos

En la Tabla 16 se presentan los efectos adversos clasificados según frecuencia (muy frecuentes (>10%), frecuentes (1 a 10%) y poco frecuentes (<1%)) de los principios activos evaluados.

**Tabla 16. Efectos adversos de los principios activos evaluados**

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Acetaminofén <sup>4</sup> (paracetamol)	Frecuencia no definida <sup>5</sup> (Oral, Rectal):		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: eritema de la piel, ampollas cutáneas, erupción cutánea.</li> <li>• Ótica: pérdida de audición.</li> </ul>		
Carbamazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: mareos (44%), somnolencia (32%), ataxia (15%).</li> <li>• Gastrointestinal: náuseas (29%), vómitos (18%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: hipertensión (3%).</li> <li>• Sistema nervioso central: alteración del habla (6%), alteración del pensamiento (2%), parestesia (2%), espasmos (2%), vértigo (2%).</li> <li>• Dermatológico: prurito (8%), erupción cutánea (7%).</li> <li>• Gastrointestinal: estreñimiento (10%), xerostomía (8%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: debilidad (8%), temblor (3%).</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa (5 a 6%).</li> </ul>	<p>Anafilaxia, angioedema, agranulocitosis, meningitis aséptica, disminución de las hormonas tiroideas, disgeusia, edema palpebral, edema de glotis, hepatotoxicidad (idiosincrático), colestasis intrahepática (síndrome de vías biliares desaparecidas), edema laríngeo, edema labial, tendencias suicidas<sup>6</sup></p>
Oxcarbazepina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: mareos (20-49%), somnolencia (12-36%), dolor de cabeza (8-32%), ataxia (2-31%), fatiga (3-21%), anomalías en la marcha (3-17%), vértigo (2-15%).</li> <li>• Gastrointestinal: vómitos (7-36%), náuseas (15-29%), dolor abdominal (5-13%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: temblor (4-16%).</li> <li>• Oftálmico: diplopía (10-40%), nistagmo (2-26%), alteración visual (1-14%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: dolor de pecho (2%), edema (2%), edema de las extremidades inferiores (2%), hipotensión (1% a 2%).</li> <li>• Sistema nervioso central: labilidad emocional (3% a 8%), ansiedad (7%), alteración del equilibrio (7%), confusión (2% a 7%), nerviosismo (2% a 7%), amnesia (4% a 5%), convulsiones (2% a 5%), caídas (4%), anomalías en el pensamiento (2% a 4%), insomnio (2% a 4%), hipoestesia (3%), dismetría (1% a 3%), trastorno del habla (1% a 3%),</li> </ul>	<p>Pustulosis exantemática generalizada aguda, agranulocitosis, anafilaxia, anemia aplásica, bloqueo auriculoventricular, fractura ósea (tratamiento a largo plazo), disminución de la densidad mineral ósea (tratamiento a largo plazo), síndrome DRESS, disartria, eritema multiforme, hepatitis, hipotiroidismo, aumento de la amilasa sérica, aumento de la lipasa sérica, leucopenia, osteoporosis (tratamiento a largo plazo), pancreatitis, pancitopenia, SIADH, síndrome de Stevens-Johnson, ideación</p>

<sup>4</sup> El acetaminofén tiene una advertencia de recuadro negro por parte de la FDA respecto a hepatotoxicidad: se ha reportado casos de insuficiencia hepática aguda, que en ocasiones resulta en trasplante de hígado y muerte. La mayoría de los casos de daño hepático están asociados con el uso de acetaminofén en dosis que exceden los límites máximos diarios, y a menudo, involucran más de un producto que contiene acetaminofén.

<sup>5</sup> En la búsqueda realizada se encontró varios medicamentos cuya frecuencia de reacciones adversas no está definida; se aclara que la columna en la que se ubican no indica relación con la frecuencia mencionada en los encabezados.

<sup>6</sup> La carbamazepina tiene una advertencia de recuadro negro por parte de la FDA debido a: 1) Reacciones dermatológicas graves y alelo HLA-B\*1502: durante el tratamiento con carbamazepina se han notificado reacciones dermatológicas graves y en ocasiones mortales, incluida la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson. Se estima que estas reacciones ocurren en 1 a 6 por cada 10000 nuevos usuarios en países con poblaciones principalmente caucásicas pero se estima que el riesgo en algunos países asiáticos es aproximadamente 10 veces mayor. 2) Anemia aplásica y agranulocitosis: se han notificado casos de anemia aplásica y agranulocitosis en asociación con el uso de carbamazepina. Los datos de un estudio de casos y controles basado en la población demuestran que el riesgo de desarrollar estas reacciones es de 5 a 8 veces mayor que en la población general. Sin embargo, el riesgo general de estas reacciones en la población general no tratada es bajo, aproximadamente 6 pacientes por 1 millón de habitantes por año para agranulocitosis y 2 pacientes por 1 millón de habitantes por año para anemia aplásica (44).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>electroencefalograma anormal (2%), agitación (2%), falta de concentración (2%), sensación anormal (1% a 2%), miastenia (1% a 2%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: erupción cutánea (4%), diaforesis (3%), acné vulgar (1% a 2%)</li> <li>• Endocrino y metabólico: hiponatremia (1% a 10%), sofocos (2%), aumento de la sed (2%), aumento de peso (2%)</li> <li>• Gastrointestinal: Diarrea (7%), estreñimiento (4% a 6%), dispepsia (2% a 6%), anorexia (5%), disgeusia (5%), dolor abdominal superior (3%), xerostomía (3%), gastritis (2% a 3%), dolor de muelas (2%)</li> <li>• Genitourinario: Infección del tracto urinario (5%), frecuencia urinaria (2%), vaginitis (2%).</li> <li>• Hematológico y oncológico: hematoma (2% a 4%), linfadenopatía (2%), erupción purpúrica (2%), hemorragia rectal (2%).</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (2%).</li> <li>• Infección: infección viral (7%), infección (2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: astenia (2% a 7%), dolor de espalda (4%), espasmo muscular (2%), esguince (2%).</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa (4%), alteración de la acomodación (2%).</li> <li>• Ótica: otalgia (2%), infección ótica (2%).</li> <li>• Respiratorio: infección del tracto respiratorio superior (7% a 10%), rinitis (5% a 10%), tos (5%), epistaxis (4%), infección pulmonar (4%), sinusitis (3% a 4%), bronquitis (3%), nasofaringitis (3%), faringitis (3%), neumonía (2%).</li> <li>• Varios: fiebre (3%), traumatismo craneoencefálico (2%)</li> </ul>	<p>suicida, tendencias suicidas, necrólisis epidérmica tóxica</p>
Gabapentina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso: ataxia (adolescentes y adultos: 1-13%), mareos (adolescentes y adultos: 17-28%), somnolencia (adolescentes y adultos: 19-21%), fatiga (adolescentes y adultos: 11%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema periférico (adolescentes y adultos: 2 a 8%), vasodilatación (adolescentes y adultos: 1%).</li> <li>• Dermatológico: excoriación de la piel (adolescentes y adultos: 1%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipersensibilidad: anafilaxia, angioedema</li> <li>• Inmunológico: reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos.</li> <li>• Sistema nervioso: ideación suicida, tendencias suicidas.</li> </ul>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrino y metabólico: hiperglucemia (adultos 1%), aumento de peso (2 a 3%).</li> <li>• Gastrointestinal: estreñimiento (adolescentes y adultos: 1 a 4%), enfermedad dental (adolescentes y adultos: 2%), diarrea (adultos: 6%), dispepsia (adolescentes y adultos: 1 a 2%), náuseas (<math>\leq 8\%</math>), vómitos (<math>\leq 8\%</math>), xerostomía (adolescentes y adultos: <math>\leq 5\%</math>).</li> <li>• Genitourinario: impotencia (adolescentes y adultos: 2%).</li> <li>• Infección (5%).</li> <li>• Sistema nervioso: marcha anormal (adultos 2%), anomalía en el pensamiento (adolescentes y adultos: 2-3%), amnesia (adolescentes y adultos: 2%), depresión (adolescentes y adultos 2%), disartria (adolescentes y adultos 2%), estado epiléptico (adolescentes y adultos 2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: astenia (adultos 6%), dolor de espalda (adolescentes y adultos: 2%), temblor (adolescentes y adultos: 7%).</li> <li>• Oftálmico: ambliopía (3-4%), conjuntivitis (adultos 1%), diplopía (adultos 1 a 6%), trastorno de nistagmo (adolescentes y adultos: 8%).</li> <li>• Ótico: otitis media (adultos 1%).</li> <li>• Respiratorio: tos (adolescentes y adultos: 2%), garganta seca (adolescentes y adultos: <math>\leq 2\%</math>), faringitis (adolescentes y adultos: 1 a 3%).</li> <li>• Varios: lesión accidental (adultos 3%).</li> </ul>	
Pregabalina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: edema periférico (<math>\leq 16\%</math>).</li> <li>• Endocrino y metabólico: aumento de peso (<math>\leq 14\%</math>).</li> <li>• Gastrointestinal: xerostomía (<math>\leq 15\%</math>).</li> <li>• Sistema nervioso: mareos (3-45%), somnolencia (<math>\leq 36\%</math>), fatiga (4-11%), dolor de cabeza (2-14%).</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa (1-12%), pérdida del campo visual (13%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: dolor de pecho (2%), edema (<math>\leq 8\%</math>), edema facial (1% a 3%), hipertensión (2%), hipotensión (2%).</li> <li>• Dermatológico: dermatitis de contacto (1%), equimosis (<math>\geq 1\%</math>), úlcera por presión (3%).</li> <li>• Endocrino y metabólico: disminución de la libido (<math>\geq 1\%</math>), retención de líquidos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: insuficiencia cardíaca, depresión del segmento ST en el ECG, hipotensión ortostática, palpitaciones, enfermedad vascular retiniana, shock, síncope, taquicardia, tromboflebitis, fibrilación ventricular.</li> <li>• Dermatológico: alopecia, celulitis, nódulo cutáneo, úlcera dérmica, eccema, eritema de la piel, dermatitis</li> </ul>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>(2% a 3%), hipoglucemia (2% a 3%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal: Distensión abdominal (2%), dolor abdominal (<math>\geq 1\%</math>), estreñimiento (3% a 10%), diarrea (1%), flatulencia (2% a 3%), gastroenteritis (<math>\geq 1\%</math>), aumento del apetito. (3% a 10%), náuseas (3% a 5%), sialorrea (niños y adolescentes: 1% a 4%), gastroenteritis viral (<math>\leq 1\%</math>), vómitos (1% a 3%).</li> <li>• Genitourinario: disfunción eréctil (<math>\leq 1\%</math>), impotencia (<math>\geq 1\%</math>), frecuencia urinaria (<math>\geq 1\%</math>), incontinencia urinaria (1% a 3%), infección del tracto urinario (1%).</li> <li>• Hematológico y oncológico: trombocitopenia (3%, incluida trombocitopenia grave).</li> <li>• Hepático: aumento de la alanina aminotransferasa sérica (<math>\leq 1\%</math>), aumento del aspartato aminotransferasa sérica (<math>\leq 1\%</math>).</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Infección: infección (6% a 8%).</li> <li>• Sistema nervioso: marcha anormal (1% a 8%), anomalías en el pensamiento (1% a 6%), amnesia (1% a 4%), anorgasmia (<math>\geq 1\%</math>), ataxia (2% a 9%), equilibrio deterioro (2% a 9%), confusión (1% a 7%), despersonalización (<math>\geq 1\%</math>), desorientación (1% a 2%), alteración de la atención (4% a 6%), euforia (2% a 7%), sensación anormal (1% a 3%), hipertonia (<math>\geq 1\%</math>), hipoestesia (2% a 3%), insomnio (4%), sensación de intoxicación (1% a 2%), letargo (1% a 2%), deterioro de la memoria (1% a 4%), miastenia (1% a 5%), nerviosismo (1%), neuropatía (5%), dolor (3% a 5%), parestesia (2%) , estado sedado (<math>\geq 1\%</math>), alteración del habla (1% a 3%), estupor (<math>\geq 1\%</math>), espasmos (<math>\geq 1\%</math>; incluye mioquimia), vértigo (1% a 4%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: artralgia (1% a 6%), astenia (4% a 7%), aumento de</li> </ul>	<p>exfoliativa, dermatitis liquenoide, enfermedad de las uñas, erupción pustulosa, atrofia cutánea, ampolla cutánea, necrosis cutánea, fotosensibilidad cutánea, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, nódulo subcutáneo, urticaria, dermatitis vesiculobullosa, xerodermia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrino y metabólico: Albuminuria, disminución de la tolerancia a la glucosa, glucosuria, aumento de la libido.</li> <li>• Gastrointestinal: Ageusia, estomatitis aftosa, colecistitis, colelitiasis, colitis, membranas mucosas secas, disgeusia, disfagia, úlcera esofágica, esofagitis, gastritis, hemorragia gastrointestinal, hipo, aumento de la lipasa sérica, melena, úlcera de la mucosa oral, parestesia oral, período, pancreasias.</li> <li>• Genitourinario: trastorno de la eyaculación, oliguria, dolor pélvico, proteinuria, fibrosis retroperitoneal, cristalluria de urato, retención urinaria, alteración de la orina, hemorragia uterina.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: Anemia, eosinofilia, granuloma, hemoftalmos, anemia hipocrómica, hipoprotrombinemia, aumento de neutrófilos, leucocitosis, leucopenia, linfadenopatía, mielofibrosis, púrpura no trombocitopénica, erupción petequeal, policitemia, erupción purpúrica, hemorragia rectal, trombocitemia (rara).</li> <li>• Hepático: Ascitis.</li> <li>• Hipersensibilidad: angioedema.</li> <li>• Infección: Absceso.</li> <li>• Local: inflamación local (coccidinia).</li> <li>• Sistema nervioso: sueños anormales, agitación, apatía, afasia, síndrome cerebeloso, escalofríos, disfunción cognitiva, rigidez de la rueda dentada, delirio, delirio, dependencia de drogas, disartria, disautonomía, distonía, encefalopatía,</li> </ul>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>creatinfosfoquinasa en la muestra de sangre (2% a 3%), inflamación de las articulaciones (<math>\leq 2\%</math>), calambres en las extremidades inferiores (<math>\geq 1\%</math>), espasmo muscular (4%), temblor (1% a 3%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftálmico: conjuntivitis (<math>\geq 1\%</math>), disminución de la agudeza visual (7%), diplopía (<math>\leq 4\%</math>), enfermedad ocular (1% a 2%), trastorno de nistagmo (<math>\geq 1\%</math>), alteración visual (1% a 5%).</li> <li>• Ótico: otitis media (<math>\geq 1\%</math>), tinnitus (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Respiratorio: Bronquitis (3%), disnea (2%), síntomas similares a los de la gripe (2%), nasofaringitis (1% a 8%), dolor faringolaríngeo (3%), neumonía (lactantes y niños: 1% a 9%); adultos: <math>&lt;1\%</math>), infección del tracto respiratorio (1%), sinusitis (<math>\leq 7\%</math>).</li> <li>• Varios: Lesión accidental (2% a 6%), fiebre (<math>\geq 1\%</math>)</li> </ul>	<p>parálisis extraocular, reacción extrapiramidal, alucinación, efecto de resaca, hostilidad, hipoalgia, hiperalgia, hiperestesia, hipotonía, alteración de la conciencia, irritabilidad, malestar general, mioclono, neuralgia, alteración psicomotora, ciática, lesión intencional autoinfligida, trastorno del sueño, trismo, bostezos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuromuscular y esquelético: bradicinesia, discinesia, actividad muscular hiperkinética, hipocinesia, rigidez de las articulaciones, rigidez del cuello.</li> <li>• Oftálmico: alteración de la acomodación, ceguera, iritis, miosis, midriasis, ceguera nocturna, edema periorbitario, fotofobia.</li> <li>• Renal: insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis, nefritis, nefrolitiasis, pielonefritis.</li> <li>• Respiratorio: apnea, edema pulmonar</li> </ul>
Antidepresivos tricíclicos en general Imipramina y Clomipramina <sup>5</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolismo y nutrición: aumento de peso.</li> <li>• Sistema nervioso: temblor.</li> <li>• Cardíaco: taquicardias sinusales, cambios en el ecocardiograma (ECG).</li> <li>• Vascular; sofocos, hipotensión ortostática.</li> <li>• Gastrointestinal: sequedad de boca, estreñimiento.</li> <li>• Piel y tejido subcutáneo: hiperhidrosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolismo y nutrición: anorexia.</li> <li>• Psiquiátricos<sup>7</sup>: inquietud, confusión, delirio, alucinaciones, ansiedad, agitación, manía, hipomanía, alteraciones de la libido, trastornos del sueño, desorientación</li> <li>• Sistema nervioso: vértigo, cefalea, somnolencia, parestesias.</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa, trastornos de la acomodación visual, disminución del lagrimeo.</li> <li>• Cardíaco: arritmias, palpitaciones, trastornos de la conducción (por ejemplo, ensanchamiento del</li> </ul>	

<sup>7</sup> La FDA tiene una advertencia de recuadro negro para los antidepresivos tricíclicos respecto a que estos medicamentos aumentaron el riesgo en comparación con placebo de pensamientos y comportamientos suicidas (tendencias suicidas) en estudios a corto plazo en niños, adolescentes y adultos jóvenes con trastorno depresivo mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio con antidepresivos en comparación con placebo en adultos mayores de 24 años; hubo una reducción del riesgo con los antidepresivos en comparación con el placebo en adultos de 65 años o más. La depresión y algunos otros trastornos psiquiátricos están asociados a un aumento del riesgo de suicidio.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>complejo QRS, cambios en el PQ, bloqueo de rama).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal: náuseas, vómitos.</li> <li>• Hepatobiliar: cambios en la función hepática.</li> <li>• Frecuentes: dermatitis alérgica, erupción, urticaria.</li> <li>• Renal: problemas de micción.</li> <li>• Generales: fatiga.</li> </ul>	
Duloxetina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrino y metabólico (adultos: <math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal (adultos: 5%), disminución del apetito (6-15% relacionado con la dosis), náuseas (18-25%, relacionado con la dosis), vómitos (adultos: 3-4%), xerostomía (adultos 11-14%, relacionado con la dosis).</li> <li>• Sistema nervioso: somnolencia (9-11%, relacionado con la dosis), fatiga (5-11%, relacionado con la dosis), dolor de cabeza (13-18%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: rubor (3%), aumento de la presión arterial (2%), palpitaciones (2%).</li> <li>• Dermatológico: diaforesis (6%), prurito (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Endocrino y metabólico: disminución de la libido (3%), sofocos (<math>\geq 1\%</math>), orgasmo anormal (2%), aumento de peso (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Gastrointestinal: estreñimiento (9-10%; relacionado con la dosis), diarrea (6% a 9%), disgeusia (<math>\geq 1\%</math>), dispepsia (2%), flatulencia (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Genitourinario: trastorno eyaculatorio (2%), disfunción eréctil (4%), frecuencia urinaria (<math>\geq 1\%</math>).</li> <li>• Hepático: aumento de alanina aminotransferasa sérica (<math>&gt; 3 \times \text{LSN}</math>: 1%).</li> <li>• Sistema nervioso: Sueños anormales (<math>\geq 1\%</math>), agitación (3% a 4%), anorgasmia (<math>\geq 1\%</math>), ansiedad (3%), escalofríos (<math>\geq 1\%</math>), eyaculación retardada (2%; relacionada con la dosis), mareos (8% a 9%), hipoestesia (<math>\geq 1\%</math>), insomnio (7% a 10%), letargo (<math>\geq 1\%</math>), parestesia (<math>\geq 1\%</math>), escalofríos (<math>\geq 1\%</math>), trastorno del sueño (<math>\geq 1\%</math>), vértigo (<math>\geq 1\%</math>), bostezos (2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: dolor musculoesquelético (<math>\geq 1\%</math>), temblor (2% a 3%).</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa (3%).</li> <li>• Respiratorio: dolor orofaríngeo (adultos: <math>\geq 1\%</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, miocardiopatía, extremidad fría, hipotensión ortostática, taquicardia.</li> <li>• Dermatológico: dermatitis de contacto, equimosis, eritema de la piel, sudores nocturnos, fotosensibilidad cutánea.</li> <li>• Endocrino y metabólico: deshidratación, dislipidemia, hiperlipidemia, hipotiroidismo, aumento del colesterol sérico, aumento de la sed, enfermedad menstrual.</li> <li>• Gastrointestinal: bruxismo, disfagia, eructos, úlcera gástrica, gastritis, gastroenteritis, hemorragia gastrointestinal, halitosis, estomatitis.</li> <li>• Genitourinario: disuria, orina maloliente, síntomas de la menopausia, nicturia, trastorno sexual (la literatura sugiere una incidencia del 46%), urgencia urinaria.</li> <li>• Hematológico y oncológico: púrpura no trombocitopénica.</li> <li>• Sistema nervioso: marcha anormal, apatía, confusión, desorientación, alteración de la atención, disartria, caídas, sensación anormal, irritabilidad, malestar general, mioclonías, sensación de frío, tendencias suicidas<sup>8</sup>.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: astenia, discinesia, espasmo muscular, espasmos musculares.</li> <li>• Oftálmico: diplopía, síndrome del ojo seco, discapacidad visual.</li> <li>• Ótico: otalgia, acúfenos.</li> <li>• Renal: poliuria.</li> </ul>

<sup>8</sup> La duloxetina tiene una advertencia de recuadro negro de la FDA debido a que los antidepresivos aumentan el riesgo de pensamientos suicidas en pacientes pediátricos y adultos jóvenes en estudios a corto plazo.

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

### del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
Tramadol <sup>9</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gastrointestinal: estreñimiento (9 a 21%), dispepsia, náuseas (15 a 26%), xerostomía (5 a 13%).</li> <li>Sistema nervioso: mareos (10-23%), somnolencia (7-16%), dolor de cabeza (12-23%), vértigo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cardiovascular: dolor de pecho (1% a &lt;5%), rubor (8% a 10%), hipertensión (1% a &lt;5%), hipotensión ortostática (≤ 4%), edema periférico (&lt;5%), vasodilatación (1% a &lt;5%).</li> <li>Dermatológico: dermatitis (1% a &lt;5%), diaforesis (2% a 7%), prurito (3% a 9%), erupción cutánea (1% a &lt;5%).</li> <li>Endocrino y metabólico: sofocos (1% a &lt;5%), hiperglucemia (1% a &lt;5%), pérdida de peso (1% a &lt;5%).</li> <li>Gastrointestinal: dolor abdominal (1% a &lt;5%; dolor abdominal superior: 1% a &lt;5%), anorexia (1% a 6%), disminución del apetito (1% a &lt;5%), diarrea (7% a 9%), flatulencia (&lt;5%), vómitos (5% a 10%).</li> <li>Genitourinario: síntomas de la menopausia (1% a &lt;5%), dolor pélvico (1% a &lt;5%), enfermedad prostática (1% a &lt;5%), frecuencia urinaria (&lt;5%), retención urinaria (&lt;5%), infección del tracto urinario (1% a &lt;5%).</li> <li>Sistema nervioso: agitación (&lt;5%), ansiedad (1% a &lt;5%), apatía (1% a &lt;5%), ataxia (1% a &lt;5%), escalofríos (1% a &lt;5%), confusión (1% a &lt;5%), despersonalización (1% a &lt;5%), depresión (1% a &lt;5%), euforia (&lt;5%), caídas (1% a &lt;5%), hipertensión (&lt;5%), hipoestesia (1% a &lt;5%), insomnio (5% a 9%), letargo (1% a &lt;5%), malestar (&lt;5%), nerviosismo (1% a &lt;5%), parestesia (1% a &lt;5%), inquietud (1% a &lt;5%), escalofríos (1% a &lt;5%), trastorno del sueño (&lt;5%), síndrome de abstinencia (&lt;5%).</li> <li>Neuromuscular y esquelético: artralgia (1% a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respiratorio: laringitis, edema faríngeo.</li> <li>Cardiovascular: infarto agudo de miocardio, hipotensión, cardiopatía isquémica, edema de las extremidades inferiores, palpitaciones, isquemia periférica, síncope, taquicardia.</li> <li>Dermatológico: celulitis, piel fría y húmeda, equimosis, sudores nocturnos, piloerección, vesícula cutánea, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, urticaria.</li> <li>Endocrino y metabólico: disminución de la libido, gota, aumento de gamma-glutamil transferasa, enfermedad menstrual.</li> <li>Gastrointestinal: apendicitis, colecistitis, colelitiasis, disgeusia, gastroenteritis, pancreatitis.</li> <li>Genitourinario: cistitis, disuria, hematuria.</li> <li>Hematológicos y oncológicos: anemia, hematomas.</li> <li>Sistema nervioso: sueños anormales, disfunción cognitiva, desorientación, labilidad emocional, alucinaciones, irritabilidad, falta de concentración, migraña, estado de sedación, convulsiones, síndrome serotoninérgico, tendencias suicidas, bostezos.</li> <li>Neuromuscular y esquelético: actividad muscular hipercinética, rigidez de las articulaciones, calambres en las extremidades inferiores, calambres musculares, espasmos musculares, contracciones musculares, rigidez del cuello.</li> <li>Ótico: otitis, tinnitus.</li> <li>Respiratorio: neumonía</li> </ul>

<sup>9</sup> La FDA tiene varias advertencias de caja negra para tramadol. Las aplicables a pacientes adultos son: 1) Riesgo de errores de medicación: los errores de dosificación debidos a la confusión entre mg y ml puede provocar una sobredosis accidental y la muerte. 2) el tramadol expone a los pacientes y otros usuarios a los riesgos de adicción, abuso y uso indebido de opioides, que pueden provocar sobredosis y muerte. 3) Puede ocurrir depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal (esto se explica en el apartado de vigilancia post comercialización).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
		<p>&lt;5%), astenia (4% a 9%), dolor de espalda (1% a &lt;5%), aumento de creatinfosfoquinasa en muestra de sangre (1% a &lt;5%), extremidad dolor (1% a &lt;5%), mialgia (&lt;5%), dolor de cuello (1% a &lt;5%), temblor (&lt;5%).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftálmico: visión borrosa (1% a &lt;5%), miosis (1% a &lt;5%).</li> <li>• Respiratorio: Bronquitis (1% a &lt;5%), tos (1% a &lt;5%), disnea (1% a &lt;5%), síntomas similares a los de la gripe (1% a &lt;5%), congestión nasal (1% a &lt;5%), nasofaringitis (1% a &lt;5%), faringitis (1% a &lt;5%), rinitis (1% a &lt;5%), rinoorrea (1% a &lt;5%), sinusitis (1% a &lt;5%), estornudos (1% a &lt;5%), infección del tracto respiratorio superior (1% a &lt;5%).</li> <li>• Varios: lesión accidental (&lt;5%), fiebre (1% a &lt;5%)</li> </ul>	
Codeína/Acetaminofén	<p>Frecuencia no definida <sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: mareos, somnolencia, disforia, euforia, sedación, síndrome serotoninérgico.</li> <li>• Dermatológico: prurito, erupción cutánea.</li> <li>• Endocrino y metabólico: insuficiencia adrenocortical.</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos.</li> <li>• Hematológico y oncológico: agranulocitosis, trombocitopenia.</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Respiratorio: disnea</li> </ul>		Hipogonadismo, depresión respiratoria.
Tramadol/Acetaminofén		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema nervioso central: somnolencia (6%), mareos (3%), insomnio (2%), ansiedad, confusión, euforia, fatiga, dolor de cabeza, nerviosismo.</li> <li>• Dermatológico: diaforesis (4%), prurito (2%), erupción cutánea.</li> <li>• Endocrino y metabólico: sofocos.</li> <li>• Gastrointestinal: estreñimiento (6%), anorexia (3%), diarrea (3%), náuseas (3%), xerostomía (2%), dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, vómitos.</li> <li>• Genitourinario: enfermedad prostática (2%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: temblor, debilidad</li> </ul>	<p>Alteración del pensamiento, albuminuria, amnesia, anemia, ataxia, arritmia cardíaca, cambios en la función hepática, dolor en el pecho, convulsiones, despersonalización, depresión, abuso de drogas, disfagia, disnea, labilidad emocional, exacerbación de la migraña, exacerbación de la hipertensión, alucinaciones, hipertensión, hipertonía, hipotensión, impotencia, melena, migraña, espasmo muscular, pesadillas, oliguria, palpitaciones, parestesia, escalofríos, estupor, síncope, taquicardia, tinnitus, edema de lengua, retención urinaria, trastorno de la micción, vértigo, alteración visual, pérdida de peso, síndrome de abstinencia (con interrupción abrupta; incluye ansiedad, diarrea, alucinaciones [raras], náuseas,</p>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			dolor, piloerección, escalofríos, sudoración y temblor; los síntomas poco frecuentes de interrupción pueden incluir ansiedad severa, ataques de pánico, o parestesia)
Hidrocodona/Acetaminofén	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia no definida <sup>5</sup>: Cardiovascular: bradicardia, paro cardíaco, shock circulatorio, hipotensión.</li> <li>• Sistema nervioso central: ansiedad, enturbiamiento de la conciencia, coma, mareos, somnolencia, drogodependencia, disforia, euforia, miedo, letargo, malestar, deficiencia mental, cambios de humor, sedación, estupor.</li> <li>• Dermatológico: piel fría y húmeda, diaforesis, prurito, erupción cutánea.</li> <li>• Endocrino y metabólico: coma hipoglucémico.</li> <li>• Gastrointestinal: dolor abdominal, estreñimiento, malestar gástrico, ardor de estómago, náuseas, sangre oculta en las heces, úlcera péptica, vómitos.</li> <li>• Genitourinario: nefrotoxicidad, espasmo ureteral, retención urinaria.</li> <li>• Hematológicos y oncológicos: agranulocitosis, anemia hemolítica, anemia por deficiencia de hierro, tiempo de hemorragia prolongado, trombocitopenia.</li> <li>• Hepático: necrosis hepática, hepatitis.</li> <li>• Hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: espasmo del esfínter vesicular.</li> <li>• Ótico: pérdida de audición (sobredosis crónica).</li> <li>• Renal: necrosis tubular renal.</li> <li>• Respiratorio: obstrucción de las vías respiratorias, apnea, disnea, depresión respiratoria (relacionada con la dosis).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipogonadismo</li> </ul>
Lidocaína		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: prurito (polvo intradérmico: 9%; también ocurre con el parche tópico).</li> <li>• Gastrointestinal: Náuseas (polvo intradérmico: 2%; también ocurre con el parche tópico), vómitos.</li> </ul>	<p>Frecuencia no definida <sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: bradicardia, shock circulatorio, rubor, hipotensión, shock.</li> <li>• Sistema nervioso central: aprensión, depresión del sistema nervioso central, confusión, desorientación, mareos, somnolencia, euforia, excitación, dolor de cabeza, hiperestesia, hipoestesia, sensación de calor localizado, pérdida de conciencia, sabor metálico, nerviosismo, entumecimiento, dolor (exacerbación), parestesia, convulsiones, trastorno de la sensibilidad, sensación de frío, espasmos.</li> <li>• Dermatológico: Dermatitis, exfoliación de la piel, pápula, ampolla cutánea, despigmentación de la piel, edema cutáneo, erosión cutánea, urticaria.</li> <li>• Gastrointestinal: disgeusia.</li> </ul>

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematológico y oncológico: hematoma, metahemoglobinemia.</li> <li>• Hipersensibilidad: shock anafilactoide, angioedema, reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Local: ardor en el lugar de aplicación, eritema en el lugar de aplicación, vesículas en el lugar de aplicación, decoloración local, irritación local.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: astenia, laringoespasma, temblor.</li> <li>• Oftálmico: visión borrosa, diplopía.</li> <li>• Ótico: Acúfenos.</li> <li>• Respiratorio: broncoespasmo, disnea, depresión respiratoria</li> </ul>
Capsaicina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Local: ardor en el lugar de aplicación (14%), eritema en el lugar de aplicación (2% a 63%), dolor en el lugar de aplicación (10% a 42%).</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: dolor en las extremidades (11%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: hipertensión (2%).</li> <li>• Dermatológico: excoriación de la piel (2%), sequedad local de la piel (lugar de aplicación: 2%), pápula de la piel (lugar de aplicación: 6%), prurito (2%).</li> <li>• Gastrointestinal: náuseas (5%), vómitos (3%).</li> <li>• Local: edema en el lugar de aplicación (2% a 4%), prurito en el lugar de aplicación (6%).</li> <li>• Sistema nervioso: dolor de cabeza (3%).</li> <li>• Respiratorio: Bronquitis (2%), tos (2%), nasofaringitis (4%), sinusitis (3%), infección del tracto respiratorio superior (4%).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiovascular: palpitaciones, taquicardia.</li> <li>• Dermatológico: ampolla cutánea.</li> <li>• Local: reacción en el lugar de aplicación (incluye dermatitis, hiperestesia, parestesia, urticaria).</li> <li>• Sistema nervioso: mareos, disestesia.</li> <li>• Oftálmico: prurito ocular</li> </ul>
Ácido tióctico	<p>Frecuencia no definida<sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: Queilosis.</li> <li>• Gastrointestinal: anorexia.</li> <li>• Sistema nervioso: hipoestesia, neuralgia, parestesia, convulsiones.</li> <li>• Neuromuscular y esquelético: artralgia, mialgia.</li> <li>• Respiratorio: tos, sequedad de garganta, nasofaringitis</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dermatológico: eccema, prurito, erupción cutánea, urticaria.</li> <li>• Endocrino y metabólico: disminución de la glucosa sérica.</li> <li>• Gastrointestinal: diarrea, disgeusia, dolor gastrointestinal, náuseas (más común con la inyección), vómitos.</li> <li>• Reacción de hipersensibilidad: reacción de hipersensibilidad.</li> <li>• Varios: Fiebre</li> </ul>
Tiamina (monofármaco)	<p>Frecuencia no definida<sup>5</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunológico: reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad (principalmente con la administración parenteral).</li> <li>• Gastrointestinal: casos leves de náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal.</li> </ul>		

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

### del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principios activos	Efectos adversos		
	Muy frecuentes (>10%)	Frecuentes (1-10%)	Poco frecuentes (<1%)
	Piel y tejido subcutáneo: dermatitis de contacto.		

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de lexicomp (44), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (39) y medicamentos a un clic (45).

## 3.6 Interacciones medicamentosas

En la Tabla 17 se presentan las interacciones de mayor relevancia con otros medicamentos para los principios activos evaluados que conforman los grupos terapéuticos en estudio.

**Tabla 17. Interacciones medicamentosas relevantes de los medicamentos evaluados<sup>10</sup>**

Interacción <sup>11</sup>	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
<b>ACETAMINOFÉN (PARACETAMOL)</b>			
Dasatinib	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del efecto hepatotóxico de dasatinib)	Mayor	Regular
Sorafenib	D: Considerar modificación de la terapia (aumento del efecto hepatotóxico de sorafenib, aumento de concentraciones séricas de acetaminofén)	Mayor	Buena
Alcohol	C: Monitorizar la terapia (El alcohol étílico puede incrementar el efecto hepatotóxico del acetaminofén)	Moderada	Regular
<b>CARBAMAZEPINA</b>			
Fármacos metabolizados por las enzimas del citocromo CYP3A	X: Evitar combinación: la carbamazepina puede disminuir el efecto de fármacos que se ven afectados por inductores del citocromo CYP3A ya que se ve afectado el metabolismo hepático e intestinal	Mayor	Buena
Tramadol	X: Evitar combinación (el tramadol puede incrementar los efectos depresores sobre el SNC de la carbamazepina)	Mayor	Regular
<b>OXCARBAZEPINA</b>			
Cabotegravir	X: Evitar combinación (la oxcarbazepina puede disminuir las concentraciones séricas de estos	Mayor	Regular

<sup>10</sup> Se aclara que las interacciones reportadas son aquellas que reporta la literatura, algunos principios activos no figuran en la tabla, ya que la literatura no reporta ninguna interacción de relevancia.

<sup>11</sup> Las interacciones reportadas corresponden a los medicamentos/grupos de administración sistémica. Productos tópicos como capsaicina y lidocaína dada su vía de administración no son susceptibles a interacciones medicamentosas (dada la baja absorción sistémica por esta vía).

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Interacción <sup>11</sup>	Clasificación de la interacción	Gravedad	Confiabilidad
Dolutegravir Doravirina Elvitegravir (en general antivirales)	fármacos, disminuyendo su eficacia y llevando a posible resistencia al tratamiento)		
<b>GABAPENTINA/PREGABALINA</b>			
Azelastina (nasal) Talidomida Bromperidol	X: Evitar combinación (posible efecto aditivo depresor sobre el SNC)	Mayor	Regular
Hidróxido de aluminio	<i>Interacción reportada solo para gabapentina</i> D: Considerar modificación de la terapia (el hidróxido de aluminio puede disminuir las concentraciones séricas de gabapentina)	Moderada	Buena
<b>DULOXETINA</b>			
Fármacos serotoninérgicos	X: Evitar combinación (posible efecto aditivo sinérgico con los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina)	Mayor	Buena
<b>IMIPRAMINA/CLOMIPRAMINA</b>			
Agentes anticolinérgicos	X: Evitar combinación (posible efecto aditivo anticolinérgico (ej. Broncodilatadores)	Moderada	Regular
Depresores del SNC	X: Evitar combinación (posible efecto aditivo depresor del SNC)	Mayor	Regular
<b>TRAMADOL</b>			
Carbamazepina	X: Evitar combinación (tramadol puede incrementar los efectos depresores del SNC de carbamazepina y disminuir su efecto terapéutico)	Mayor	Regular
Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)	X: Evitar combinación (Los IMAO pueden incrementar los efectos tóxicos del tramadol, específicamente el riesgo de síndrome serotoninérgico y convulsiones)	Mayor	Buena
Ácido fusídico	X: Evitar combinación (el ácido fusídico puede incrementar las concentraciones séricas de tramadol)	Mayor	Regular

Fuente: elaboración propia a partir de base de datos de Lexicomp (44).

### 3.7 Información de vigilancia post – comercialización

La información de vigilancia post - comercialización (alertas sanitarias) de los principios activos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del

dolor crónico no oncológico de origen neuropático, se encuentran en el Anexo 1 (tabla 2), que se adjunta al informe técnico de posicionamiento. **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** La información fue obtenida de diferentes bases de datos de agencias sanitarias de referencia como: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Uppsala Monitoring Centre de la OMS, Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil (ANVISA), Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), y Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Se seleccionaron las alertas sanitarias relacionadas con informes de seguridad o reacciones adversas del principio activo; en este apartado no se incluyeron informes de medicamentos fraudulentos, retiros de lotes específicos o información relacionada con la calidad de productos comercializados.

### 3.8 Listado de Registros sanitarios de las tecnologías

El listado de registros sanitarios INVIMA de los medicamentos evaluados dentro de los grupos terapéuticos para el manejo del dolor crónico no oncológico de origen neuropático, se presentan en el Anexo 1 (tabla 1), que se adjunta al informe técnico de posicionamiento. Se relacionan los estados vigentes, en trámite de renovación, temporalmente no comercializados – vigentes, y temporalmente no comercializado – en trámite de renovación, con corte a mayo de 2021 (34).

## 4 Evaluación de la efectividad y seguridad de la tecnología

### 4.1 Metodología

Para realizar la evaluación de efectividad y seguridad se realizaron una o varias revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) a partir de las preguntas planteadas en el ítem 2.3.1. Estas RSL incluyeron todos los tratamientos propuestos con el fin de presentar como insumo al panel de valoración del posicionamiento terapéutico. Quince intervenciones no aprobadas por INVIMA para el manejo del dolor neuropático, pero que hacen parte de los grupos terapéuticos evaluados en el posicionamiento, fueron consideradas para la evaluación de efectividad y seguridad como insumo para los análisis de evidencia y efecto de las moléculas de interés para este posicionamiento; sin embargo, como se indicó en la introducción y otras secciones previas en este documento, no serán incluidas en el ejercicio final de posicionamiento terapéutico.

#### 4.1.1 Preguntas de investigación

Las preguntas de investigación y su estructura en formato PICO se describen en el apartado 2.3.1.

## 4.1.2 Selección y clasificación de la importancia relativa de los desenlaces en salud

Se construyó un listado preliminar de desenlaces, a partir de búsquedas de literatura (estudios de tipo integrativo o ensayos clínicos (ECA)). Este listado de desenlaces fue propuesto sin conocer *a priori* la dirección, la significancia estadística, significancia clínica y la magnitud de los efectos, así como la disponibilidad de evidencia científica y su calidad metodológica. El listado preliminar fue revisado y complementado por los expertos temáticos del grupo desarrollador.

Posteriormente, se hizo una calificación de la importancia de los desenlaces, proceso realizado por los expertos clínicos, quienes valoraron cada desenlace de forma individual e independiente; para la calificación de los desenlaces se siguieron las recomendaciones del manual GRADE (46,47) en una escala de 9 puntos:

**Tabla 18. Escala para la valoración de la importancia de los desenlaces de acuerdo con el sistema GRADE**

1	2	3	4	5	6	7	8	9
De importancia limitada para la toma de decisiones <b>(no incluidos en el perfil de evidencia)</b>			Importantes, mas no críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)			Críticos para la toma de decisiones (incluidos en el perfil de evidencia)		

Fuente: elaboración propia, a partir de (46,47).

El desenlace fue clasificado en la categoría en la que alcanzó una votación igual o mayor al 80% o en la que se obtuvo su mediana, la cual contó con la votación de cuatro expertos (v1, v2, v3, v4 y v5). Producto de este ejercicio, se incluyeron en la pregunta de investigación aquellos desenlaces clasificados como críticos y los desenlaces importantes más no críticos para la toma de decisiones; los desenlaces identificados como no importantes para la toma de decisiones fueron descartados del proceso de revisión.

El detalle de la calificación realizada por cada integrante y la clasificación final de cada desenlace se presenta en el Anexo 2. De acuerdo con las GPC y la consulta a expertos, se identificaron los siguientes desenlaces como relevantes para responder en esta pregunta:

- Intensidad del dolor (medida con las diferentes escalas disponibles).
- Mejoría de la funcionalidad.
- Días de reducción del dolor.
- Características del dolor.
- Persistencia del dolor.
- Calidad de vida.
- Estado emocional.

- Calidad de sueño.
- Eventos adversos.
- Eventos adversos serios.
- Descontinuación del tratamiento por eventos adversos.

### 4.1.3 Búsqueda de información

Para la realización de la búsqueda de información se tuvieron en cuenta los siguientes aspectos:

#### 4.1.3.1 Criterios de elegibilidad

##### Criterios de inclusión

##### Tipo de participantes

Para la búsqueda de información se determinó de manera preestablecida antes de iniciar el proceso, como criterios de inclusión estudios cuya población estuviese conformada por pacientes, hombres y mujeres de todas las edades y de todos los grupos étnicos, con dolor crónico no oncológico, de origen neuropático periférico de las tres condiciones de salud (con diagnóstico confirmado) con mayor prevalencia en este tipo de dolor:

- Polineuropatías, específicamente la neuropatía diabética.
- Neuralgias, específicamente del trigémino y post-herpética.
- Neuropatía focal, postraumática y por compresión.

Estos pacientes podrían contar con comorbilidades diferentes a dolor neuropático, fallas a tratamientos previos y haber recibido cointervenciones no farmacológicas para el tratamiento del dolor.

Para la selección de los artículos, el criterio de inclusión corresponde pacientes mayores de 18 años, ya que de acuerdo con un sondeo previo y opinión de experto (JCV) existe poca disponibilidad de información para dolor neuropático en menores de 18 años, así mismo tienen unas consideraciones especiales frente a los grupos terapéuticos sugeridos por el Ministerio de Salud a evaluar dentro de este posicionamiento terapéutico. Un subgrupo de interés a tener en cuenta dependiendo de la información disponible son las personas mayores de 65 años, ya que, de acuerdo a las sugerencias del primer panel de expertos, en esta población se debe considerar la prescripción de estos medicamentos de acuerdo con las interacciones con medicamentos cardiovasculares, entre otros. Esto significa que tienen un perfil de riesgo diferente.

##### Tipo de intervención

Los criterios de inclusión se determinaron en la primera línea los neuromoduladores a los cuales pertenecen los siguientes grupos de acuerdo con la clasificación ATC:

N03A-antiepilépticos, N06A-antidepresivos y otros medicamentos como el ácido tióctico y la tiamina clorhidrato como monofármaco. Para el caso de neuropatías focales se incluyó adicionalmente N01BB02 - anestésicos locales como la lidocaína y M02AB01 - capsaicina y agentes similares.

Para los analgésicos definidos como segunda línea se incluyó los siguientes grupos terapéuticos: N02AJ y N02BE - opioides en combinación con otros analgésicos no opioides, N02BE01 - Otros analgésicos y antipiréticos - Anilidas y N02AX02 - otros opioides. En el caso de neuropatías focales se incluyó el grupo M01A y M02A correspondiente a AINES de uso tópico.

### **Comparador**

- Entre ellos mismos

### **Tipos de desenlaces**

#### 1. Efectividad:

- Intensidad del dolor
- Mejoría de la funcionalidad
- Días de reducción del dolor
- Características del dolor
- Persistencia del dolor
- Calidad de vida
- Estado emocional
- Calidad del sueño

#### 2. Seguridad:

- Eventos adversos
- Discontinuación del tratamiento por eventos adversos

Se tuvo en cuenta publicaciones en cualquier idioma, sin límite de fecha que estuvieran disponibles en texto completo. Los estudios publicados únicamente en formato de resumen no fueron considerados, porque la información reportada sería incompleta para evaluar su calidad metodológica y los resultados pueden variar en la publicación del texto completo final.

Se priorizaron las RSL con metaanálisis en red, las RSL con o sin metaanálisis y se contemplaron ECA consecuentemente, en ausencia de RSL que respondieran la pregunta de investigación.

### **Criterios de exclusión**

Documentos publicados en idiomas diferentes al español, inglés, portugués, francés y alemán.

#### 4.1.3.2 Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de acuerdo con lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (48). Se consultaron las bases de datos electrónicas MEDLINE, Embase, Cochrane, Epistemonikos y LILACS. Adicionalmente, se realizó la búsqueda de literatura gris a través de Google Académico y se complementaron con la revisión de las referencias de los estudios encontrados.

- Se accedió a MEDLINE a través de PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).
- Se accedió a Embase a través de [www.embase.com](http://www.embase.com).
- Se accedió a la biblioteca de Cochrane a través de [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
- Se accedió a LILACS a través de <https://lilacs.bvsalud.org/en/>
- Se accedió a Google Académico a través de <https://scholar.google.es>
- Se accedió a Epistemonikos a través de <https://www.epistemonikos.org/es>

#### 4.1.3.3 Estrategias de búsqueda

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave, a partir de la pregunta de investigación en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas y variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Se limitó empleando filtros validados por tipo de estudio (49): de alta especificidad para RSL y de alta sensibilidad para estudios primarios. En el Anexo 3 (Tabla 52) se describen los términos de búsqueda utilizados y los resultados de las estrategias de búsqueda. Los anexos se encuentran en el documento adjunto de Anexos.

#### 4.1.4 Tamización de referencias y selección de estudios

Inicialmente se cargaron todos los documentos identificados como resultados de las búsquedas al software EndNote para eliminar duplicados y posteriormente en el software Rayyan(50) se realizó la tamización por duplicado mediante la lectura de título y resumen, y estuvo a cargo de tres revisores independientes (CR, JCV, DD); los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Se incluyeron aquellos estudios que cumplieran con los criterios de elegibilidad descritos previamente. Para la selección de estudios se priorizó las RSL con metaanálisis en red; se llevó a cabo la recuperación de texto completo de las

referencias preseleccionadas en la tamización y se procedió a su lectura, la cual se realizó de manera independiente por tres revisores (CR, JCV, DD). Los desacuerdos fueron resueltos por consenso. Los estudios incluidos en la fase de revisión en texto completo fueron presentados mediante una lista; de igual manera, los estudios excluidos se presentaron junto con la respectiva justificación de su exclusión. El proceso completo de tamización y selección utilizado se presentó empleando el diagrama de flujo propuesto en la declaración *PRISMA* (51), en el Anexo 4, Figura 8 del documento de Anexos.

#### **4.1.5 Evaluación de riesgo de sesgos en los estudios**

Los estudios incluidos, fueron llevados a una evaluación de riesgo de sesgos se realizó mediante la herramienta RoBIS e ISPOR (52,53) o IQWiG (54) para RSL con metaanálisis en red, RoBIS para las RSL (55) y el uso de la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos de Cochrane RoB 2 (56), para los ECA, para los ensayos clínicos no aleatorizados la herramienta de ROBINS-I (57). Estas evaluaciones de riesgo de sesgos fueron realizadas por dos revisores de forma independiente (CR, JCV, DD), y los casos de discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor. El resultado de la evaluación de Riesgo de Sesgo se encuentra en el Anexo 6 (Tabla 61 y Tabla 62) en el documento de Anexos.

#### **4.1.6 Extracción de información**

Los datos relevantes fueron extraídos por duplicado y de manera independiente (CR, JCV, DD), por medio de un formulario diseñado en Excel, el cual fue ajustado en una extracción piloto realizada o en uno de los artículos. Se extrajo la información priorizando RSL con metaanálisis en red, RSL y ECA, también se identificaron protocolos de ensayos clínicos, debatiendo y llegando a un consenso en caso de diferencias en la información extraída.

Los datos extraídos de cada estudio incluido fueron:

- Autor principal
- Año de publicación
- Tipo de estudio
- Número de estudios y tipos de estudios incluidos
- Número de participantes totales incluidos
- Población
- Intervención (detallar dosis, frecuencia)
- Comparación
- Desenlaces
- Resultado: Estimación del efecto directo
- Resultado: Estimación del efecto indirecto
- Resultado: Estimación del efecto de red

- Calidad metodológica RS y MA. Riesgo de Sesgo RoBIS
- Calidad metodológica MA red
- Resumen/Conclusiones
- Fuente de financiación

#### 4.1.7 Evaluación de la certeza en la evidencia

La certeza de la evidencia se evaluó utilizando el enfoque desarrollado por el *GRADE Working Group*, a partir de los siguientes cinco criterios: riesgo de sesgo, evidencia indirecta, inconsistencia, imprecisión y sesgo de publicación; dicha certeza se puede clasificar en: alta, moderada, baja y muy baja (46,58).

#### 4.1.8 Síntesis de la evidencia y análisis estadístico

La síntesis de la evidencia se realizó de manera cualitativa y cuantitativa describiendo, de manera narrativa y por medio de tablas de síntesis, los resultados para cada desenlace de efectividad y seguridad reportados por cada uno de los estudios incluidos. Cada una de estas descripciones se acompañó de la evaluación de la certeza en la evidencia o del riesgo de sesgos de los estudios.

Durante el análisis de la información y la recuperación de las RSL con sus metaanálisis, incluyendo los materiales suplementarios en línea, se encontró que la interpretación de la información realizada por los Asrar et al(59), era incorrecta en lo que respecta al acápite del metaanálisis en red para la seguridad. Este escrito corresponde a un metaanálisis en red que evalúa múltiples fármacos en el manejo del dolor neuropático derivado de la polineuropatía diabética.

Se analizó detenidamente el estudio en el grupo desarrollador (JCV y FS), se consideró que la metodología empleada para la búsqueda y revisión sistemática era adecuada. Se decidió recuperar todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática, y con base en ellos se decidió realizar nuevamente el metaanálisis en red para lo concerniente a efectividad. Para la realización de metaanálisis en red existen dos aproximaciones dadas por técnicas bayesianas, que fueron desarrolladas primero, y técnicas frecuentistas; ambas permiten desarrollar de manera adecuada comparaciones directas, indirectas y en red(60). Pese a que ambas aproximaciones pueden generar indicadores de asociación relativos diferentes, se ha demostrado que la variación es pequeña, y sobre todo la clasificación relativa del área bajo la curva es casi invariable, lo que lleva a que el posicionamiento sea en general el mismo(61). Adicionalmente, las técnicas de metaanálisis en red frecuentistas son más fáciles de interpretar y hay mayor familiaridad de los profesionales en la salud con las mismas.

Se usó para el metaanálisis en red la aproximación propuesta por Rücker et al(62), implementado en el lenguaje de R, mediante el paquete netmeta(63). Primero, se realizaron comparaciones pareadas para alimentar el modelo. Se estableció como referencia para las comparaciones el placebo, se decidió usar una técnica clásica de comparación por OR. Se procedió a obtener las tablas de descomposición entre

evidencia directa, indirecta y el consolidado de la red; se obtuvieron las matrices de League para evaluar las comparaciones entre todos los componentes de la red. Finalmente, para obtener el posicionamiento relativo entre fármacos se usó la técnica de p-score. El código de R utilizado para construir el presente análisis se presenta en el Anexo 14 que se encuentra en el documento suplementario de Anexos.

## 4.2 Resultados

### 4.2.1 Búsqueda, tamización de referencias y selección de estudios

Las búsquedas en bases de datos arrojaron 1490 registros, tras remover duplicados se tamizaron 1324 referencias; al revisar por título y resumen se incluyeron 146 estudios. Se priorizaron RSL con metaanálisis en red de 2015 en adelante para su revisión en texto completo que correspondieron a 12 estudios, para finalmente incluir 4 en la síntesis cualitativa. Debido a la falta de RSL con metaanálisis en red que dieran respuesta a la efectividad y seguridad de los analgésicos, se procedió a identificar y seleccionar RSL encontrando 1 estudio que se incluyó dentro de la síntesis. En el Anexo 4 se muestra el diagrama de selección de los estudios y Anexo 5 (Tabla 59 y Tabla 60) se muestra la lista de estudios incluidos y excluidos junto con las razones de exclusión. Estos resultados pueden consultarse en el documento adjunto de Anexos.

Los estudios incluidos corresponden a 4 RSL con metaanálisis en red y 1 RSL con metaanálisis (59,64–67).

### 4.2.2 Evaluación de calidad de los estudios

La revisión con metaanálisis en red de Van Nooten *et al.* (64), en 2017, presentó riesgo de sesgo poco claro debido a que se restringió la búsqueda solo a estudios de idioma inglés, no se describió cuántos revisores realizaron la selección de los estudios y la evaluación de sesgo y no se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis en red. La revisión con metaanálisis en red de Yang *et al.* (65), en 2018, presentó riesgo de sesgo poco claro debido a que el estudio aunque reporta los criterios de elegibilidad no estableció cuales fueron las restricciones de búsqueda, se incluyeron 2 ECA que no tenían cegamiento y un estudio retrospectivo; debido a la poca evidencia que hay sobre el tema, los autores decidieron adicionar estos estudios de baja calidad. La revisión con metaanálisis en red de Lui *et al.* (66), en 2020, presentó riesgo de sesgo poco claro debido a que la búsqueda se restringió solo al idioma inglés y no se describió las restricciones de búsqueda de los artículos. La revisión con metaanálisis de Sommer *et al.* (67) presentó bajo riesgo de sesgos. La revisión de Asrar *et al.* (59), en 2021, presentó riesgo de sesgo poco claro debido a que la búsqueda se restringió solo al idioma inglés y no se realizó un análisis de sensibilidad de los estudios individuales incluidos en el metaanálisis en red.

En el Anexo 6 (Tabla 61 y Tabla 2) del documento adjunto de Anexos, se relaciona el resumen de la evaluación de riesgo de sesgo, adicionalmente, e el archivo

adjunto de RoBIS se presentan las respuestas a cada una de las preguntas orientadoras de este instrumento<sup>12</sup> para los estudios incluidos.

### 4.2.3 Síntesis de la evidencia

Para dar respuesta a las seis preguntas planteadas en este posicionamiento, se incluyeron cinco estudios de los cuales cuatro son metaanálisis en red (Asrar, 2021; Van Nooten, 2017; Yang, 2018; Liu, 2020) y una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis (Sommer, 2020). Para el estudio de Asrar *et al.* del 2021 (59), se realizó nuevamente el metaanálisis en red, ya que en la revisión inicial se evidenció inconsistencias en la interpretación de los resultados por parte de los autores. En la Tabla 19 se presenta un global de la evidencia para el manejo del dolor por polineuropatía. A continuación, se describen las características de los estudios incluidos que se complementan con las tablas de las características de los estudios que se pueden apreciar en el Anexo 7 compuesto por la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** Esta información esta contenida en el documento adjunto de Anexos.

Van Nooten *et al.* (64) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el año 2017, la cual incluyó 25 ECAS con 5870 pacientes. Los autores evaluaron la eficacia y tolerabilidad del parche cutáneo de capsaicina al 8% comparado con agentes orales de acción central (pregabalina, gabapentina, duloxetina y amitriptilina), usando como desenlaces de eficacia la reducción del dolor al 50% y al 30%; y como desenlaces de tolerabilidad la somnolencia, mareo, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor de cabeza, fatiga, insomnio y tasa de interrupción debido a eventos adversos en pacientes diagnosticados con neuropatía periférica diabética dolorosa.

De acuerdo con los desenlaces de eficacia para la reducción del dolor al 30%, al comparar contra placebo, tuvo mejor respuesta el parche de capsaicina al 8% con OR 2.28 (IC95% 1.19-4.03) que la pregabalina con OR 1.83 (IC95% 0.91-3.34) y la gabapentina con OR 1.66 (IC95% 0.74-3.23). La eficacia fue similar cuando se comparó el parche de capsaicina con la duloxetina con OR 0.99 (IC95% 0.5-1.79). El mejor tratamiento para la reducción del dolor al 30% fue la duloxetina con un valor SUCRA de 89.2 y el parche de capsaicina 8% con un valor SUCRA de 81.2%. Para la reducción del dolor al 50% el parche de capsaicina mostró una ventaja respecto al placebo con un OR 1.77 (IC95% 0.84-3.37), pero fue similar al compararlo pregabalina, gabapentina y duloxetina. El mejor tratamiento para la reducción del dolor al 50% fue el parche de capsaicina al 8% cuando se comparó con los agentes orales con un valor SUCRA de 54.9%, pero la duloxetina tuvo un valor SUCRA de 81.5% con OR 2.04 (IC95% 1.62-2.53) y la gabapentina de 73.5% con OR 1.97 (IC95% 1.24-2.95) cuando se compararon con placebo. De acuerdo con el ranking estimado por razón de probabilidades el mejor tratamiento para la reducción del 30% fue la duloxetina (57.5%), en segundo lugar, el parche de capsaicina al 8% (41.9%) y en tercer lugar la gabapentina (0.7%). El mejor tratamiento de acuerdo

<sup>12</sup> Este documento se adjunta en la entrega completa del 100%.

con el ranking para la reducción del dolor al 50% fue la duloxetina (42.8%), en segundo lugar, la gabapentina (33.7%) y en tercer lugar el parche de capsaicina al 8% (22.9%).

Para los desenlaces de tolerabilidad se presentó mayor riesgo de desarrollar somnolencia con el uso de amitriptilina, pregabalina, gabapentina y duloxetina comparado con el placebo; mareo con el uso de amitriptilina, gabapentina, pregabalina y duloxetina comparado con placebo; fatiga con el uso de gabapentina, duloxetina y pregabalina; los casos de náuseas, diarrea, dolor de cabeza e interrupción de eventos adversos se presentaron en su mayoría con el uso de duloxetina seguido de gabapentina y, en menor proporción, cuando se utilizó pregabalina comparado con placebo. En conclusión, el parche de capsaicina al 8% alivia el dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa similar a la pregabalina, duloxetina y gabapentina, aunque estos agentes orales se asociaron con mayor frecuencia de eventos como somnolencia, mareo e interrupción por presencia de eventos adversos, los estudios no reportaron eventos adversos en el uso de capsaicina al 8% ya que no fueron incluidos en los análisis.

Yang *et al.* (65) publicaron una RSL y metaanálisis en red en el año 2018, la cual incluyó 13 ECA con 672 pacientes. Los autores evaluaron la eficacia de 8 tratamientos farmacológicos: toxina botulínica tipo A, carbamazepina, oxcarbazepina, lidocaína, lamotrigina, pimozida, proparacaína y tizanidina comparados con placebo a con otro medicamento usando como desenlaces de eficacia la tasa de respuesta en pacientes diagnosticados con neuralgia del trigémino. De acuerdo con los resultados de la tasa de respuesta, se encontró que a excepción de la pimozida y la proparacaína, los otros 6 fármacos mostraron superioridad respecto al placebo. Adicionalmente, la lidocaína, la toxina botulínica tipo A y la carbamazepina mostraron mejor rendimiento que el placebo. De acuerdo con estos resultados el primer fármaco de elección para la neuralgia del trigémino es la lidocaína, en segundo lugar, la toxina botulínica tipo A y después la carbamazepina.

Liu Xi *et al.* (66) publicaron un metaanálisis en red en el año 2020, el cual incluyó 12 ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, con diseño paralelo y crossover. Los autores evaluaron la eficacia y seguridad de siete medicamentos de uso tópico tales como capsaicina en baja concentración, capsaicina en alta concentración, lidocaína, aspirina/diethyl (ADE), indometacina, diclofenaco y placebo. Las comparaciones se realizaron con placebo y entre ellas mismas. El desenlace primario fue el porcentaje de cambio en el dolor de acuerdo a la línea base, aplicando la Escala Análoga Visual (*Visual Analog Scale*) o la Escala de Calificación Numérica (*Numeric Rating Scale*). Como desenlace secundario determinaron el conteo de eventos adversos. Los pacientes incluidos dentro del estudio contaban con un diagnóstico de neuralgia post-herpética, se excluyeron aquellos con lesión de nervio y con otros dolores neuropáticos periféricos.

Respecto a las comparaciones directas, en el desenlace de eficacia se incluyeron los 12 ensayos clínicos, 1563 pacientes para las siete intervenciones. Se compararon frente a placebo: capsaicina en baja concentración, lidocaína,

indometacina, diclofenaco, ADE; adicionalmente, se reportaron resultados para capsaicina en alta concentración versus capsaicina en baja concentración, ADE versus diclofenaco, ADE versus indometacina, y diclofenaco versus indometacina

Frente al desenlace de seguridad, fueron incluidos 8 ensayos clínicos, se excluyeron 4 por falta de claridad en el número de eventos adversos. El análisis contó con la información de 1490 pacientes y cuatro intervenciones como capsaicina en baja concentración, capsaicina en alta concentración, lidocaína y placebo.

Sommer C *et al.* (67) publicaron una actualización de una revisión sistemática con metaanálisis en el año 2020. Incluyeron 16 ensayos clínicos controlados, aleatorizados con diseño paralelo, *crossover* y *enriched-enrollment withdrawal* donde compararon buprenorfina, hidromorfona, morfina, oxicodona, tapentadol y tramadol con placebo. Los autores evaluaron la eficacia y seguridad de diferentes tipos de opioides administrados por vía oral y rutas transdérmicas tales como tramadol, tapentadol, buprenorfina, hidromorfona, morfina, benzotropina y oxicodona, en comparación contra placebo.

Los autores evaluaron como desenlaces primarios la eficacia en la reducción del dolor del 50% o más, así mismo la percepción global del paciente frente a su mejoría, discapacidad, tasas de abandono para eventos adversos, frecuencia de eventos adversos serios y muerte. Los desenlaces secundarios fueron reducción del dolor del 30% o más, intensidad del dolor, problemas para dormir, tasa de abandono debido a la falta de eficacia, síntomas de retiro, abuso en la prescripción de opioides/desorden en el uso de opioides.

Los pacientes incluidos en esta revisión sistemática presentaban dolor neuropático central, por ejemplo, por esclerosis múltiple y post evento cerebrovascular; lesión de la medula espinal, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética, lesión del plexo nervioso, síndrome doloroso regional complejo tipo II, neuropatía por VIH (Virus de Inmunodeficiencia Humana), dolor por polineuropatía diabética, polineuropatías periféricas por otras causas tales como tóxicas (alcohol, drogas); lesiones del nervio periférico traumáticas o postoperatorias, dolor del miembro fantasma, y radiculopatías.

Se incluyeron seis estudios con pacientes diagnosticados con polineuropatía diabética, tres estudios de pacientes con neuralgia post-herpética, dos estudios con neuropatía por varias causas (diabética, alcohólica, drogas, desconocida); 2 estudios con pacientes con radiculopatía lumbar y un estudio de lesión de la médula espinal y dolor del miembro fantasma. A continuación, se presentan los resultados para cada desenlace de acuerdo a las comparaciones; adicionalmente, los autores realizaron análisis por subgrupos de pacientes y de medicamentos. Sin embargo, exponen los resultados por desenlace de acuerdo al tipo de ensayo clínico y dentro del análisis por subgrupos describen únicamente los tipos de opioides.

En la comparación de opioides versus placebo en estudios con diseño paralelo o *crossover* al final del tratamiento, dentro de los desenlaces primarios de eficacia se encontró que en 11 estudios con 1161 pacientes, 236 de 590 (40%) que recibieron

opioides y 123 de 571 (21.5%) asignados a placebo, reportaron una reducción del dolor de 50% o más con una diferencia de riesgo (DR) de 0.19 (IC95% 0.13 – 0.25), ( $I^2=28\%$ ,  $p < 0.0001$ ). El número necesario a tratar para obtener un beneficio adicional (NNTB) fue de 5 (IC95% 4 a 8). De acuerdo con las categorías predefinidas, hubo un beneficio clínico relevante para los opioides. Frente a los desenlaces de seguridad en este tipo de estudios, para analizar el retiro debido a eventos adversos, se tomaron 20 estudios con 1339 pacientes: 102 de 685 (14.9%) participantes con opioides y 28 de 654 (4.3%) con placebo abandonaron a causa de los eventos adversos con una diferencia de riesgo (DR) de 0.09 (IC95% 0.06 – 0.12), ( $I^2=27\%$ ,  $p < 0.0001$ ).

Para los estudios de diseño paralelo y cruzado, realizaron análisis por subgrupos de medicamentos en el cual se incluyó la morfina, oxycodona y tramadol. Frente al alivio del dolor del 50% y más, los resultados demostraron que no existen diferencias estadísticamente significativas entre estos medicamentos, con un  $\text{Chi}^2=1.48$  y valor  $p$  0.4, así mismo para presencia de discapacidad con un  $\text{Chi}^2=0.75$  y valor  $p$  0.75. Para eventos adversos serios entre la oxycodona y tramadol tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas con un  $\text{Chi}^2=3.92$  y un valor  $p$  0.05.

Asrar M *et al.* (59) publicaron un metaanálisis en red en el año 2021, el cual incluyó 43 ensayos clínicos, con etiqueta abierta o ciego, con placebo y comparador activo, grupos paralelos o crossover, con dosis fijas o graduadas, con un solo brazo o multibrazo. Los autores evaluaron la eficacia y seguridad de los siguientes medicamentos: pregabalina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, oxycodona, amitriptilina, desipramina, imipramina, duloxetina y venlafaxina. En los estudios de múltiples brazos con diferentes dosis del mismo medicamento, la dosis más efectiva fue incluida dentro del análisis. Los comparadores fueron placebo y comparador activo. Los desenlaces de eficacia reportados fueron la proporción de pacientes con reducción del dolor del 50% después del seguimiento, y reducción del dolor del 30% también después del seguimiento. Para el desenlace de seguridad se consideraron los retiros debido a eventos adversos y también retiros en general.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron hombres y mujeres mayores de 18 años, quienes tenían un diagnóstico dolor por neuropatía diabética confirmada por la historia médica de cada paciente, así mismo síntomas de neuropatía diabética con un puntaje  $> 1$  punto de acuerdo al sistema de puntaje jerárquico para el diagnóstico distal de polineuropatía en diabetes, un puntaje  $> 3$  en el examen de neuropatía diabética; un puntaje modificado de síntomas de neuropatía (NSS) y un incremento en el umbral de vibración en el test de monofilamentos.

Se presentan los resultados para cada desenlace de acuerdo a las comparaciones de los medicamentos, en los cuales se incluyeron un total 7877 pacientes. Para el desenlace de eficacia relacionado con una reducción del dolor del 50%, 29 ensayos clínicos contemplaron 15 intervenciones en las cuales se destacan la duloxetina versus placebo con un OR de 2.50 y un intervalo de credibilidad (ICr) de 1.62 – 3.91), duloxetina versus carbamazepina OR 3.37 (ICr 1.07 – 10.90), y mirogabalina

versus placebo con un OR de 3.25 (ICr 1.16 – 9.35). Respecto a la reducción del dolor del 30%, se incluyeron 18 ensayos clínicos, los resultados con diferencias estadísticas significativas más destacados fueron la duloxetina versus placebo con un OR de 1.97 (ICr 1.32 – 2.87) y mirogabalina versus duloxetina-gabapentina con un OR de 1.15 (ICr 0.02 – 0.25). Para el desenlace de seguridad, se encontró que los tres principales medicamentos que generaron retiros de los ensayos clínicos fueron desvenlafaxina, oxcarbazepina y la lacosamida comparadas con el placebo, Por otro lado, se presentó una disminución en la cantidad de retiros por lamotrigina, mirogabalina, oxicodona comparada a la lacosamida.

Los resultados de estos estudios se encuentran en el Anexo 7.

#### 4.2.3.1 Evaluación de la efectividad

Para la primera pregunta, que identifica el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatía diabética quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se seleccionó el estudio de Asrar *et al.* de 2021 (59), el cual requirió una nueva extracción de datos para volver a realizar el metaanálisis en red ya que en la revisión del artículo se detectaron fallas en la interpretación de la información por parte de los autores. Por esta razón, en este apartado se exponen los resultados del metaanálisis realizado por el grupo de posicionamiento terapéutico para dolor neuropático. Esta discrepancia fue reportada mediante una “Carta al editor” a la publicación en que se encuentra el escrito y se esta esperando la respuesta.

El desenlace fue el control del dolor al 50% con un período de seguimiento entre 4 a 29 semanas. El mejor resultado fue para la gabapentina versus placebo con los resultados de tres ensayos clínicos, el OR de la red de 2.67 (IC95% 1.62 a 4.39); la certeza de la evidencia es baja por inconsistencia e incoherencia. En segundo lugar, se analizaron cinco ensayos clínicos controlados y aleatorizados para duloxetina versus placebo, con un OR de 2.3 (IC95% 1.49 a 2.76); la certeza de la evidencia es moderada por inconsistencia. Finalmente, se encuentra pregabalina versus placebo con resultados de once ensayos clínico con un OR de 1.83 (IC95% 1.45 a 2.31) y una certeza de la evidencia moderada por incoherencia. El ranking dado por los valores p-score posicionan en los primeros lugares a la gabapentina (p 0.9317), duloxetina (p 0.8035) y oxcarbazepina (p 0.67), en tanto que en el penúltimo lugar se encuentra la carbamazepina (p 0.1058) y en el último la nortriptilina (p 0.0639). Se puede apreciar la síntesis cuantitativa de este artículo en Tabla 22.

Para la pregunta dos, cuatro y seis, en las cuales se identificó el uso de analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatías específicamente polineuropatía diabética, neuralgia del trigémino y post-herpética y finalmente, neuropatías focales por trauma y/o compresión; se reportaron los resultados de la revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de Sommer *et*

*al.* (67), en 2020, para el tratamiento de tramadol versus placebo. Para la intervención de interés, el mejor resultado fue la reducción del dolor  $\geq$  al 30 %, donde se analizaron cuatro ensayos clínicos controlados y aleatorizados con la participación de 275 pacientes. Se obtuvo una Diferencia de Riesgos (DR) de 0.29 (IC95% 0.16 a 0.43). La certeza de la evidencia fue muy baja por riesgo de sesgo serio e imprecisión. Es importante resaltar que, para la pregunta seis, se calificó como muy seria la evidencia indirecta, ya que este autor no incluyó dentro del metaanálisis pacientes con neuropatía focal. La síntesis cuantitativa se encuentra en la Tabla 22 y Tabla 23.

Para la pregunta tres que identifica el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuralgia quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se seleccionaron dos metaanálisis en red.

El primero de ellos es el estudio de Liu *et al.* (66) en 2020, que incluyó 12 ensayos clínicos, con 1563 pacientes y comparaciones para siete intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina, lidocaína versus placebo, indometacina versus placebo, diclofenaco versus placebo, ADE versus diclofenaco y ADE versus indometacina, diclofenaco versus indometacina, ADE versus placebo. La evidencia directa, representó el mejor resultado frente a la reducción del dolor para alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina e incluyó cinco ensayos clínicos controlados aleatorizados con la participación de 1310 pacientes, la DME fue -9.64 (IC95% -18.50; -3.08). La certeza de la evidencia fue baja por el riesgo de sesgos e imprecisión.

En segundo lugar, se encontró lidocaína versus placebo, con tres ensayos clínicos y 66 pacientes, la DME fue de -53.98 (IC95% -67.22; -38.32); la certeza de la evidencia fue muy baja por imprecisión. Finalmente, en tercer lugar, se ubicó ADE versus placebo con la inclusión de dos ensayos clínicos y 29 pacientes, la DME fue de -33.49 (IC95% -55.19; -12.87; la certeza de la evidencia fue muy baja por imprecisión y riesgo de sesgo. Esta información se detalla en la Tabla 24.

Los resultados del ranking final sobre la eficacia basada en el enfoque bayesiano ubican en primer lugar la lidocaína (0.93), en segundo lugar, ADE (0.06) y en tercer lugar, la alta concentración de capsaicina (0.01), lo que significa que estos medicamentos alivian el dolor; mientras que el diclofenaco, la indometacina y la baja concentración de capsaicina no se posicionaron ya que su valor fue igual a 0. Frente a los resultados de seguridad, el ranking de los medicamentos con mayor conteo de eventos adversos lo encabeza alta concentración de capsaicina (0) por menor tolerabilidad, en segundo lugar, se encuentra baja concentración de capsaicina (0.06) y en tercer lugar la lidocaína (0.17).

El segundo metaanálisis en red fue realizado por Yang *et al.* del año 2018 (65), tomó como desenlace la tasa de respuesta y encontró que la lidocaína con OR 17.0 (IC95% 2.4-130.0), la toxina botulínica tipo A con OR 14.0 (IC95% 3.9-56.0) y la carbamazepina con OR 13.0 (IC95% 4.2-49.0) mostraron mejor rendimiento que el placebo en el tratamiento de neuralgia del trigémino con una muy baja certeza en la

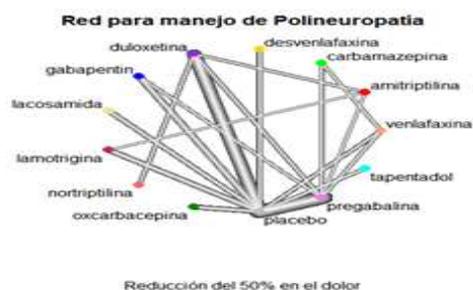
## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

evidencia. Contrario a esto, la pimizida con un OR 0.47 (IC95% 0.01-7.5) y la proparacaína con un OR 0.56 (IC95% 0.08-3.6) fueron inferiores a la respuesta con placebo, la certeza en la evidencia de estos medicamentos fue muy baja y baja respectivamente.

**Tabla 22. Resultados efectividad: Reducción del dolor  $\geq$  50%**

Gráfico de la red. Asrar, 2021



Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia
Gabapentina versus placebo	485 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 2.67</b> (1.62 - 4.39)	Baja	Asrar M, 2021 (59)
Duloxetina versus placebo	417 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 2.03</b> (1.49 - 2.76)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Pregabalina versus placebo	392 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.83</b> (1.45 - 2.76)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Oxcabacepina versus placebo	380 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.74</b> (0.94 - 3.20)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Tapentadol versus placebo	365 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.63</b> (0.76 - 3.50)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Desvenlafaxina versus placebo	357 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.56</b> (0.70 - 3.62)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Lacosamida versus placebo	348 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.52</b> (0.81 - 2.86)	Baja	Asrar M, 2021 (59)
Lamotrigina versus placebo	319 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.33</b> (0.81 - 2.18)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Amitriptilina versus placebo	289 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.15</b> (0.62 - 2.15)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Venlafaxina versus placebo	242 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.91</b> (0.49 - 1.68)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Carbamazepina versus placebo	176 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.61</b> (0.26 - 1.40)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Nortriptilina	143 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.47</b> (0.17 - 1.18)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Tramadol versus placebo	87/198. 44%	43/187. 23%	DR 0.22 (0.14 - 0.31)	No reporta	Muy baja	Sommer, 2020 (67)

Fuente: elaboración propia, a partir de (59,67)

Tabla 23. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor  $\geq 30$  %

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia
Tramadol versus placebo	131/198 66.1%	72/187 38.5%	DR 0.29 (0.16 – 0.43)	NA.	Muy baja	Sommer, 2020 (67)

Fuente: elaboración propia, a partir de (67)

Tabla 24. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor  $\geq 30$  % y  $\geq 50$  %

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia de la	Referencia
Alta concentración de capsaicina versus Baja concentración de capsaicina	345/768. 45%	232/542. 43%	DME -0.29 (-0.43, - 0.15)	DME -9.64 (-18.50, - 3.08)	Directa: Muy baja Red: Muy baja	Liu, 2020
Baja concentración de capsaicina vs placebo	4/14. 28,6%	0/14. 0%	DME -0.29 (-0.6, 0.01)	DME -11.16 (-27.86, 3.15)	Directa: Muy baja Red: Muy baja	Liu, 2020
Lidocaína versus placebo	No reporta	No reporta	DME -1.39 (-2.11, -0.5)	DME -53.98 (-67.22, -38.32)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020
Indometacina versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.5 (-1.03, 0.02)	DME -18.13 (-42.51, 2.18)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020
Diclofenaco versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.5 (-0.5, -1.02)	DME -18.24 (-41.14, 2.28)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020
ADe versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.95 (-1.49, -0.4)	DME -33.49 (-55.19, -12.87)	Red: Muy baja	Liu, 2020

Fuente: elaboración propia, a partir de (66)Tabla 25Adicionalmente, los medicamentos fueron posicionados de acuerdo al valor SUCRA donde el valor más alto represento mejor resultado clínico; así el primer fármaco de elección fue la lidocaína con valor SUCRA de 0.82, la toxina botulínica tipo A con valor SUCRA de 0,81 y la carbamazepina con valor SUCRA de 0.79. La síntesis cuantitativa de este estudio se detalla en Tabla 25.

Finalmente, para responder la pregunta número cinco, relacionada con el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

oncológico de origen neuropático periférico, se tomó la información suministrada en el estudio de Liu *et al.* (66) en el 2020, para las intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina y lidocaína versus placebo. La información se describe dentro de la pregunta tres. La certeza de la evidencia es muy baja, con dos niveles menos por evidencia indirecta, ya que los autores no incluyen pacientes con neuropatía focal. Se puede apreciar en la Tabla 24.

**Tabla 22. Resultados efectividad: Reducción del dolor  $\geq$  50%**

Gráfico de la red. Asrar, 2021

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia
Gabapentina versus placebo	485 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 2.67</b> (1.62 - 4.39)	Baja	Asrar M, 2021 (59)
Duloxetina versus placebo	417 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 2.03</b> (1.49 - 2.76)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Pregabalina versus placebo	392 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.83</b> (1.45 - 2.76)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Oxcarbazepina versus placebo	380 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.74</b> (0.94 - 3.20)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Tapentadol versus placebo	365 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.63</b> (0.76 - 3.50)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Desvenlafaxina versus placebo	357 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.56</b> (0.70 - 3.62)	Moderada	Asrar M, 2021 (59)
Lacosamida versus placebo	348 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.52</b> (0.81 - 2.86)	Baja	Asrar M, 2021 (59)
Lamotrigina versus placebo	319 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.33</b> (0.81 - 2.18)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Amitriptilina versus placebo	289 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 1.15</b> (0.62 - 2.15)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Venlafaxina versus placebo	242 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.91</b> (0.49 – 1.68)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Carbamazepina versus placebo	176 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.61</b> (0.26 – 1.40)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Nortriptilina	143 por 1000	261 por 1000	No reporta	<b>OR 0.47</b> (0.17 – 1.18)	Muy baja	Asrar M, 2021 (59)
Tramadol versus placebo	87/198. 44%	43/187. 23%	DR 0.22 (0.14 – 0.31)	No reporta	Muy baja	Sommer, 2020 (67)

Fuente: elaboración propia, a partir de (59,67)

**Tabla 23. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor  $\geq 30$  %**

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia
Tramadol versus placebo	131/198 66.1%	72/187 38.5%	DR 0.29 (0.16 – 0.43)	NA.	Muy baja	Sommer, 2020 (67)

Fuente: elaboración propia, a partir de (67)

**Tabla 24. Resultados para el desenlace de eficacia: Reducción del dolor  $\geq 30$  % y  $\geq 50$  %**

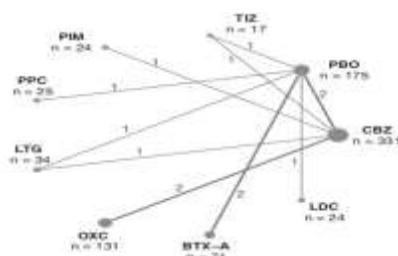
Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia de la	Referencia
Alta concentración de capsaicina versus Baja concentración de capsaicina	345/768. 45%	232/542. 43%	DME -0.29 (-0.43, 0.15)	DME -9.64 (-18.50, -3.08)	Directa: Muy baja Red: Muy baja	Liu, 2020
Baja concentración de capsaicina vs placebo	4/14. 28,6%	0/14. 0%	DME -0.29 (-0.6, 0.01)	DME -11.16 (-27.86, 3.15)	Directa: Muy baja Red: Muy baja	Liu, 2020
Lidocaína versus placebo	No reporta	No reporta	DME -1.39 (-2.11, -0.5)	DME -53.98 (-67.22, -38.32)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020
Indometacina versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.5 (-1.03, 0.02)	DME -18.13 (-42.51, 2.18)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020
Diclofenaco versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.5 (-0.5, -1.02)	DME -18.24 (-41.14, 2.28)	Directa: Red: Muy baja	Liu, 2020

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia de la	Referencia
ADe versus placebo	No reporta	No reporta	DME -0.95 (-1.49, -0.4)	DME -33.49 (-55.19, -12.87)	Red: Muy baja	Liu, 2020

Fuente: elaboración propia, a partir de (66)Tabla 25. Resultados efectividad: Tasa de respuesta

Gráfica de la red Yang, 2018



Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto de la red (IC95%)	Certeza en la evidencia de la red	Referencia
Lidocaína	19/24 (79.2%)	3/24 (12,5%)	OR 3,85 (1,22-12,50)	OR 17,0 (2,4-130,0)	Muy baja	Yang et al. (65)
Toxina botulínica Tip A	59/78 (75,6%)	12/48 (25%)	OR 3,57 (1,85-7,14)	OR 14,0 (3,9-56,0)	Muy baja	
Carbamazepina	99/137 (72,3%)	8/18 (44,4%)	OR 3,25 (1,39-7,59)	OR 13,0 (4,2-59,0)	Muy baja	
Tizanidina	8/10 (80%)	-----	OR 0,70 (0,20-2,41)	OR 5,7 (0,83-39,0)	Baja	
Lamotrigina	10/14 (71,4%)	8/14 (57,1%)	OR 1,46 (0,58-3,70)	OR 2,4 (0,43-13,0)	Baja	
Pimozida	48/48 (100%)	27/48 (56,3%)	OR 1,77 (0,73-4,29)	OR 26,84 (2,56-1107,6)	Muy baja	
Proparacaína	5/25 (20%)	1/22 (4,5%)	OR 1,2 (0,73 - 1,43)	OR 1,79 (0,28-11,82)	Baja	

Fuente: elaboración propia, a partir de (65)

#### 4.2.3.2 Evaluación de la seguridad

En el desenlace de seguridad se tomaron los eventos adversos no serios y abandonos debido a eventos adversos. Para la primera pregunta, el artículo de Asrar *et al.* de 2021(59), encontró que los tres principales medicamentos que

generaron retiros de los ensayos clínicos fueron desvenlafaxina con un OR de 3.29 (ICr 1.30 – 8.60), oxcarbazepina con un OR de 3.09 (ICr 1.82 – 5.22) y la lacosamida con un OR de 2.90 (ICr 1.70 – 4.85) comparadas con el placebo. Por otro lado, se presentó una disminución en la cantidad de retiros por lamotrigina con un OR de 0.40 (ICr 0.18 – 0.84), mirogabalina con un OR de 0.25 (ICr 0.07 – 0.91), oxicodona con un OR de 0.22 (ICr 0.07 – 0.62), comparadas con lacosamida.

También se contempló la cantidad de retiros debido a eventos adversos entre los diferentes tratamientos, para lo cual se analizó la información de 39 ensayos clínicos, se encontró en primer lugar la desvenlafaxina con un OR de 7.86 (ICr 2.17 – 33.30), seguida de la oxcarbazepina con un OR de 6.71 (ICr 3.13 – 14.69), el tercer lugar fue para lacosamida con un OR de 4.82 (ICr 2.21 – 10.13) comparadas con el placebo. Una disminución estadísticamente significativa en la cantidad de retiros se presentó para la pregabalina con un OR de 0.30 (ICr 0.13 – 0.73) y valproato de sodio con un OR de 0.09 (ICr 0.01 – 0.90), comparadas con la oxcarbazepina. La certeza en la evidencia fue baja. Para ampliar la información dirigirse a la Tabla 26.

Para el desenlace de eventos adversos, el metaanálisis en red de Van Nooten *et al.* del año 2017 (64), reportó mayor riesgo de desarrollar somnolencia con el uso de amitriptilina con OR 147.73 (IC95% 5.91-596.8), pregabalina con OR 4.14 (IC95% 3.00-5.60), gabapentina con OR 4.03 (IC95% 2.36-6.57) y duloxetina con OR 3.54 (IC95% 2.51-4.90) comparado con el placebo; mareo con el uso de amitriptilina con OR 31.13 (IC95% 2.76-141.0), gabapentina OR 4.69 (IC95% 2.83-7.55), pregabalina con OR 4.63 (IC95% 3.44-6.16) y duloxetina con OR 1.92 (IC95% 1.37-2.65) comparado con placebo; fatiga con el uso de gabapentina con OR 3.73 (IC95% (0.98-11.1), duloxetina con OR 2.64 (IC95% 1.32-4.95) y pregabalina con OR 2.21 (IC95% 0.25-8.98). Los eventos adversos de náuseas, diarrea, dolor de cabeza e interrupción de eventos adversos se presentó en su mayoría con el uso de duloxetina, seguido de gabapentina, y en menor proporción cuando se utilizó pregabalina comparado con placebo. El parche de capsaicina al 8% alivió el dolor en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa de forma similar a los neuromoduladores, aunque estos agentes orales se asociaron con mayor frecuencia de eventos adversos, los estudios no reportaron eventos adversos en el uso de capsaicina al 8% ya que no fueron incluidos en los análisis. La certeza en la evidencia fue muy baja, baja y moderada para los diferentes eventos adversos. Tabla 25.

Para la pregunta dos, cuatro y seis, en las cuales se identificó el uso de analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de polineuropatías específicamente polineuropatía diabética, neuralgia del trigémino y post-herpética y finalmente, neuropatías focales por trauma y/o compresión; se reportaron los resultados de la revisión sistemática de la literatura con metaanálisis de Sommer *et al.* en 2020 (67) para el tratamiento de tramadol versus placebo. Los estudios incluidos seguían un diseño paralelo y crossover. Para el desenlace de tolerabilidad, entendido como la tasa de abandonos debido a eventos adversos, se analizaron cinco ensayos clínicos con la participación de 485 pacientes donde se encontró una Diferencia de Riesgo (DR) de 0.09 (IC95% de 0.04 a 0.14). Para el desenlace de

seguridad se incluyeron dos ensayos clínicos y 229 participantes, la DR fue de 0.03 (IC95% -0.01 a 0.07). Para el análisis en la certeza de la evidencia, se tomó el desenlace de seguridad con un nivel muy bajo debido a riesgo de sesgos muy serio e imprecisión. Es importante resaltar que para la pregunta seis, se calificó como muy seria la evidencia indirecta, ya que los autores de la revisión sistemática no incluyeron pacientes con neuropatía focal.

Para la tercera pregunta, Liu *et al.* de 2020 (66) de los doce ensayos clínicos, incluyeron ocho y cuatro fueron excluidos por falta de claridad en el número de eventos adversos. El análisis contó con la información de 1490 pacientes y cuatro intervenciones como baja concentración de capsaicina, alta concentración de capsaicina, lidocaína y placebo. Los principales eventos adversos fueron la presencia de pápulas, inflamación, exacerbación del dolor y otros. No se evidenciaron eventos adversos serios en ningún tratamiento. El efecto relativo de la red para baja concentración de capsaicina versus placebo obtuvo un OR de 3.34 (IC 95% 0.62 a 19.53) y para lidocaína versus placebo el OR fue de 4.46 (IC95% 0.018 a 217.68); es importante aclarar que para este tratamiento no se realizó una comparación directa. Finalmente, para alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina el OR fue de 3.34 (IC 95% 0.62 a 19.53). La certeza de la evidencia de acuerdo a GRADE fue baja excepto para lidocaína calificada como muy baja por intransitividad debido a que no se realizó comparación directa para este tratamiento. Ver Tabla 27.

Finalmente, para responder la pregunta número cinco, relacionada con el tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de neuropatía focal quienes presentan dolor crónico no oncológico de origen neuropático periférico, se tomó la información suministrada en el estudio de Liu *et al.* del 2020 (66), para las intervenciones: baja concentración de capsaicina versus placebo, alta concentración de capsaicina versus baja concentración de capsaicina y lidocaína versus placebo. La información se describe dentro de la pregunta tres. La certeza de la evidencia es muy baja, con dos niveles menos por evidencia indirecta, ya que los autores no incluyen pacientes con neuropatía focal. Ver Tabla 27.

**Tabla 26. Resultados seguridad: eventos adversos  
(Pregunta No. 1)**



## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico

### del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Fatiga Gabapentina	4/19 (21,1%)	0/21 (0,0%)	No reporta	OR 3,73 (0,98-11,1)	Muy baja	Van Nooten et al. (64)
Dolor de cabeza Pregabalina	58/841 (6,9%)	47/561 (8,4%)	No reporta	OR 0,89 (0,57-1,32)	Muy baja	
Dolor de cabeza Duloxetina	33/332 (9,9%)	13/217 (6,0%)	No reporta	OR 1,71 (0,83-3,27)	Muy baja	
Dolor de cabeza Gabapentina	17/210 (8,1%)	6/162 (3,7%)	No reporta	OR 1,11 (0,58-1,93)	Muy baja	
Interrupción debido a eventos adversos Pregabalina	124/1154 (10,7%)	68/730 (9,3%)	No reporta	OR 2,03 (1,50-2,71)	Muy baja	Van Nooten et al. (64)
Interrupción debido a eventos adversos Duloxetina	134/1078 (12,4%)	30/615 (4,9%)	No reporta	OR 2,35 (1,68-3,20)	Muy baja	
Interrupción debido a eventos adversos Gabapentina	13/210 (6,2%)	9/162 (5,6%)	No reporta	OR 2,20 (1,36-3,41)	Muy baja	
Retiro debido a eventos adversos Desvenlafaxina	No reportado	No reportado	OR 7,9 (2,3-34,0)	OR 7,86 (2,17-33,30)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos Duloxetina	No reportado	No reportado	OR 3,4 (2,1-5,6)	OR 3,39 (2,10- 5,60)	Baja	Asrar M et al. (59)
Retiro debido a eventos adversos Gabapentina	No reportado	No reportado	OR 1,3 (0,40-4,6)	OR 1,30 (0,38- 4,71)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos Lacosamida	No reportado	No reportado	OR 4,8 (2,2-10,0)	OR 4,82 (2,21- 10,13)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos Lamotrigina	No reportado	No reportado	OR 1,4 (0,62-2,9)	OR 1,35 (0,62- 2,87)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos Oxcarbazepina	No reportado	No reportado	OR 6,8 (3,2-14,0)	OR 6,71 (3,13- 14,69)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos Pregabalina	No reportado	No reportado	OR 2,0 (1,4-3,0)	OR 2,03 (1,39- 3,09)	Baja	
Retiro debido a eventos adversos	No reportado	No reportado	OR 0,60 (0,060- 4,6)	OR 0,62 (0,06- 5,29)	Baja	

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Valproato de sodio						
Retiro debido a eventos adversos Tapentadol	No reportado	No reportado	OR 1,7 (0,57-5,4)		OR 1,75 (0,57-5,39)	Baja
Retiro debido a eventos adversos Venlafaxina	No reportado	No reportado	OR 3,8 (1,4-11,0)		OR 3,92 (1,41- 11,58)	Baja

Fuente: elaboración propia, a partir de (64)

**Tabla 27. Resultados seguridad: eventos adversos**

**(Pregunta de 2 a 6)**

Gráfico de la red Liu, 2020						
Comparación	Resultado en intervención	Resultado en el comparador	Medida de efecto directo (IC95%)	Medida de efecto De la red (IC95%)	Certeza en la evidencia	Referencia
Tramadol versus placebo	4/109 3,9%	0/110 0%	DR 0.03 (-0.01, 0.07)	N.A.	<b>Muy baja</b>	Sommer, 2020
Alta concentración de capsaicina versus Baja concentración de capsaicina	629/768 82%	424/542 78.2%	OR 3.4 (1.44, 8.02)	OR 3.51 (1.32, 0.79)	Muy baja	Liu, 2020
Baja concentración de capsaicina vs placebo	53/87 61%	29/82 35,3%	OR 3.14 (1.65, 5.97)	OR 3.34 (0.62, 19.53)	Muy baja	Liu, 2020
Lidocaína versus placebo	3/66 4,5%	1/66 1,	NA	OR 4.46 (0.18, 217.68)	Muy baja	Liu, 2020

Fuente: elaboración propia, a partir de (66) (67)

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de eventos adversos serios, solicitados para el modelamiento económico, en su mayoría los estudios reportan retiro debido a eventos adversos sin describir claramente cuáles fueron las causas; también se encontró información para hiponatremia y reacciones psiquiátricas, tales como ansiedad, depresión y psicosis; ver archivo anexo de eventos adversos serios. Los resultados de la evaluación de efectividad y seguridad fueron presentados a los expertos clínicos en el segundo panel, cuyo informe se encuentra como un documento adjunto del presente trabajo. En el Anexo 8, contenido en el documento adjunto de anexos, se encuentran las tablas GRADE.

## 5 Evaluación económica

Del conjunto total de medicamentos a evaluar en el posicionamiento, aquellas con registro INVIMA y con evidencia de efectividad y seguridad en la literatura fueron carbamazepina, duloxetina, gabapentina, oxcarbazepina y pregabalina en polineuropatías y carbamazepina y oxcarbazepina en neuralgias. Estas tecnologías hacen parte de los grupos terapéuticos para el manejo en pacientes adultos con diagnóstico de dolor crónico no oncológico (DCNO) de origen neuropático periférico por polineuropatías o neuralgias. También se encontró evidencia para el manejo de dolor neuropático de tramadol para el manejo de polineuropatías y neuralgias, dentro de los analgésicos. Sin embargo, al ser la única tecnología dentro de ese conjunto de fármacos, no procede realizar una evaluación económica del mismo. De otra parte, lidocaína y capsaicina, para las neuropatías focales, si bien cuentan con evidencia, la misma no fue de utilidad para llevar a cabo una evaluación económica de las mismas. En el caso de la capsaicina, la evidencia refiere a manejo en altas dosis en neuropatía focal, las cuales no tienen indicación INVIMA para Colombia en esas dosis. En el caso de la lidocaína, que cuenta con evidencia en el manejo de neuropatías focales, su posicionamiento no fue posible en la medida en que era la única tecnología, sin posibilidad de comparación con las otras dos del grupo. En consecuencia, estas son las moléculas para las que se desarrolló un análisis de evaluación económica. Para las demás tecnologías se reportan los costos totales de tratamiento. Dada esta evidencia, en la evaluación económica no se diferencia por tipo de condición, sólo se considera el dolor neuropático en general. Esta no es una característica infrecuente en la modelación económica del tratamiento del dolor neuropático, por el contrario, es una estrategia usual para poder tratar con las limitaciones que impone la evidencia disponible.

### 5.1 Metodología

#### 5.1.1 Problema de decisión y marco del análisis

El problema de decisión para el estudio de evaluación económica del dolor crónico no oncológico (DCNO) de origen neuropático periférico se construye a partir de los lineamientos del manual de evaluación económica (68). Los componentes de la

pregunta se presentaron, discutieron y refinaron con los expertos clínicos invitados a participar de este proceso<sup>13</sup>.

Considerando que los principios activos prescritos en la práctica clínica dependen de la línea del tratamiento, en principio pueden formularse las siguientes preguntas para el desarrollo de la evaluación económica, teniendo en cuenta que las patologías o condiciones de salud a considerar son las polineuropatías (en particular la neuropatía diabética que es la más prevalente), la neuralgia (en las que se consideran principalmente la post-herpética y la del nervio trigémino) y las neuropatías focales (en la que la de mayor frecuencia es la de tipo post traumático):

1. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por polineuropatías en Colombia? Los medicamentos neuromoduladores a tener en cuenta son:
  - a. Carbamazepina (sólo sólidos orales de liberación modificada)
  - b. Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)
  - c. Gabapentina
  - d. Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)
  - e. Duloxetina
  - f. Imipramina
  - g. Clomipramina
  - h. Ácido tióctico
  - i. Tiamina (monofármaco)
2. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por polineuropatías en Colombia? Los medicamentos analgésicos a tener en cuenta son:
  - a. Codeína/Acetaminofén
  - b. Tramadol/Acetaminofén
  - c. Paracetamol (Acetaminofén)
  - d. Tramadol
3. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por neuralgias en Colombia? Los medicamentos neuromoduladores a tener en cuenta son:
  - a. Carbamazepina (todas las formas farmacéuticas)
  - b. Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)
  - c. Gabapentina
  - d. Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)
  - e. Imipramina

---

<sup>13</sup> Un primer panel se realizó el 23 de julio de 2021. Para más información al respecto, consultar el informe de participación, en donde se detallan el contenido de las reuniones y los aportes realizados para la elaboración de esta evaluación económica.

- f. Clomipramina
4. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con analgésicos en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por neuralgias en Colombia? Los medicamentos analgésicos a tener en cuenta son:
    - a. Codeína/Acetaminofén
    - b. Tramadol/Acetaminofén
    - c. Paracetamol (Acetaminofén)
    - d. Tramadol
  5. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con anestésicos locales y capsaicina en el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por neuropatías focales en Colombia? Los medicamentos a tener en cuenta son:
    - a. Lidocaína
    - b. Capsaicina
  6. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con neuromoduladores para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por neuropatías focales en Colombia? Los medicamentos a tener en cuenta son:
    - a. Carbamazepina (sólo los sólidos orales de liberación modificada)
    - b. Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)
    - c. Gabapentina
    - d. Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)
    - e. Duloxetina
    - f. Imipramina
    - g. Clomipramina
    - h. Ácido tióctico
  7. ¿Cuál es la costo-efectividad del tratamiento farmacológico con analgésicos para el manejo de pacientes adultos con diagnóstico de DCNO de origen neuropático periférico por neuropatías focales en Colombia? Los medicamentos analgésicos a tener en cuenta son:
    - a. Codeína/Acetaminofén
    - b. Tramadol/Acetaminofén
    - c. Paracetamol (Acetaminofén)
    - d. Tramadol

#### 5.1.1.1 Población objetivo

El dolor es la razón más común por la que las personas buscan atención médica, la principal causa de discapacidad en el mundo y ejerce una enorme carga personal y económica, que afecta a más del 30% de las personas en todo el mundo (69).

El dolor crónico se ha definido como un dolor que persiste o se repite durante más de 3 meses y el dolor neuropático (DN), un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, que representa una extensa categoría de

síndromes de dolor que abarcan una amplia variedad de trastornos periféricos o centrales (69,70). El presente estudio se centra en el DN periférico (DNP), entendido como el dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial periférico (70) y se centra en las condiciones de salud asociadas a polineuropatías, neuralgias y neuropatías locales, en particular las más prevalentes en cada caso.

Estudios epidemiológicos muestran que la prevalencia del DN en la población general oscila entre 1% y 18% a nivel global y constituye entre un 20% a 25% de las personas con dolor crónico (5,12); la incidencia se calcula en 8,2 por cada 1000 personas-años (12). Las principales afecciones que se identifican dentro del DN son la neuralgia post-herpética (NPH), con una prevalencia de 8,0–10,0%; la polineuropatía periférica diabética dolorosa (PNDD) que tiene una prevalencia de 14,0–26,0%; la asociada a esclerosis múltiple, cuya prevalencia estimada es de 20,0–30,0%, entre otras (5). El estado actual de los estudios epidemiológicos del dolor crónico de origen neuropático y de sus diferentes causas no permiten estimar medidas de frecuencia suficientemente precisas a nivel poblacional (5,71).

El dolor neuropático es generalmente más frecuente en pacientes mayores de 60 años que en pacientes más jóvenes y en mujeres que en hombres y suele ser más severo que el dolor no neuropático (71). El manejo del DN con frecuencia es difícil debido a la heterogeneidad de sus etiologías, síntomas y mecanismos subyacentes y a la incertidumbre con respecto a la naturaleza y la ubicación exacta de una lesión o condición de salud asociada con él, particularmente en entornos no especializados (71,72). El manejo farmacológico del DNP se basan en el uso de analgésicos no opiáceos, analgésicos opiáceos y analgésicos secundarios, que son medicamentos de uso en condiciones de salud distintas al dolor como las convulsiones o la depresión, pero que pueden contribuir a aliviar el dolor (71,72). Sin embargo, las estrategias de tratamiento son muy heterogéneas, empezando por la dificultad de establecer cuáles son los fármacos para iniciar, a qué dosis, qué orden se sigue en la prescripción farmacológica si se alcanzan las dosis terapéuticas y si existe una secuencia correcta de las distintas clases terapéuticas para un mejor manejo del DN; así mismo, otro problema es que varios de los tratamientos de uso común no están autorizados para tratar el DN, lo que puede limitar su uso (71). Estos factores influyen en el grado en el que puede obtenerse un control adecuado del dolor.

En el presente estudio de posicionamiento terapéutico para el tratamiento del DCNO de origen neuropático se consideran siete grupos terapéuticos, que se determinaron a partir del manejo del mismo en las tres condiciones de salud consideradas: polineuropatías, neuralgia y neuropatías focales, manejo que en primera instancia se realiza con neuromoduladores y, ante falla terapéutica o de manera complementaria a aquellos, con analgésicos opioides o una anilida. Para la mayoría de los pacientes con DN crónico, el tratamiento inicial incluye antidepresivos seleccionados (es decir, antidepresivos tricíclicos [ATC] o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina [IRSN]) o fármacos antiepilépticos (es decir, gabapentina o pregabalina), con terapia tópica complementaria (p. ej., lidocaína tópica o capsaicina) cuando el dolor está localizado (73).

A menudo se requiere una terapia combinada con fármacos antidepresivos y antiepilépticos, debido a que menos de la mitad de los pacientes con dolor neuropático responderán a un solo fármaco; sin embargo, la evidencia es escasa con respecto a la eficacia de combinaciones específicas y la seguridad del tratamiento combinado (71,73). Por su parte, los opioides deben considerarse una opción de segunda o tercera línea, especialmente cuando existe la expectativa de que se puedan recetar a largo plazo; se pueden considerar antes en el tratamiento de pacientes seleccionados, como aquellos con dolor intratable de alta intensidad o con exacerbaciones episódicas de dolor intenso (73). La eficacia de los opioides para el dolor neuropático es incierta (73).

Con base en estos argumentos, se han determinado los siguientes grupos terapéuticos (GT) (ver las Tabla 28 y Tabla 29 con la descripción de los GT en detalle):

- Grupo terapéutico 1: neuromoduladores, compuesto por antiepilépticos, antidepresivos y otros medicamentos en el tratamiento de primera línea de las polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética.
- Grupo terapéutico 2: analgésicos, que incluyen opioides en combinación con analgésicos no opioides, opioides y anilidas en el tratamiento de segunda línea de las polineuropatías, siendo la más prevalente la neuropatía diabética.
- Grupo terapéutico 3: neuromoduladores, compuesto por antiepilépticos, antidepresivos y otros medicamentos en el tratamiento de primera línea de neuralgias, siendo las más prevalentes la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
- Grupo terapéutico 4: analgésicos, que incluyen opioides en combinación con analgésicos no opioides, opioides y anilidas en el tratamiento de segunda línea de neuralgias, siendo las más prevalentes la neuralgia del trigémino y la post-herpética.
- Grupo terapéutico 5: anestésicos locales y capsaicina y otros agentes similares en el tratamiento de primera línea de neuropatías focales, siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
- Grupo terapéutico 6: neuromoduladores, compuesto por antiepilépticos, antidepresivos y otros medicamentos en el tratamiento de primera línea de neuropatías focales, siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.
- Grupo terapéutico 7: analgésicos, que incluyen opioides en combinación con analgésicos no opioides, opioides y anilidas en el tratamiento de segunda línea de neuropatías focales, siendo la más prevalente la neuropatía postraumática.

En la Tabla 28 se especifican los grupos terapéuticos.

**Tabla 28. Población indicada de acuerdo con cada agrupación terapéutica**

Población	Grupo terapéutico	Tipo de manejo
Pacientes hombres y mujeres adultos con DCNO de origen	GT-1	Antiepilépticos
		Antidepresivos

Población	Grupo terapéutico	Tipo de manejo
neuropático periférico que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en <b>polineuropatías</b> .	GT-2	Otros medicamentos
		Opioides en combinación con analgésicos no opioides
		Opioides
		Anilidas
Pacientes hombres y mujeres adultos con DCNO de origen neuropático periférico que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor en <b>neuralgias</b> .	GT-3	Antiepilépticos
		Antidepresivos
	GT-4	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
		Opioides
Pacientes hombres y mujeres adultos con DCNO de origen neuropático periférico que requieren tratamiento farmacológico para el manejo del dolor por <b>neuropatías focales</b> .	GT-5	Anestésicos locales
		Otros medicamentos
	GT-6	Antiepilépticos
		Antidepresivos
	GT-7	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
		Opioides
		Anilidas

Fuente: elaboración propia.

Cabe aclarar que, si bien los GT-2, GT-4 y GT-7 están compuestos por las mismas tecnologías en las tres condiciones de salud, el posicionamiento de cada uno de los medicamentos en cada uno de ellos no es necesariamente el mismo, en la medida en que los abordajes terapéuticos y las dosis son distintas en los respectivos tratamientos.

Además de las líneas de tratamiento y los grupos farmacológicos, la edad también puede ser una variable para la definición de los grupos terapéuticos a posicionar. Los ancianos son más sensibles a los medicamentos para el tratamiento del DCNO de origen neuropático, están más predispuestos a sufrir efectos adversos y no tienen el mismo grado de tolerancia de personas de menor edad o jóvenes, de manera que esta población es de consideración especial. Sin embargo, la evidencia de efectividad y seguridad en esta población es pobre, de manera que en el posicionamiento sólo se trabajará con población mayor de 18 años de edad sin diferenciar la población anciana.

### 5.1.1.2 Alternativas de evaluación

Las alternativas de evaluación se definen de acuerdo con las líneas de tratamiento y se centran en el uso de neuromoduladores en primera línea, complementados con analgésicos en segunda línea. Los grupos terapéuticos fueron definidos en conjunto con los expertos que apoyan al grupo desarrollador mediante un mecanismo de panel (tercer panel de expertos, documento anexo). Para cada grupo terapéutico los comparadores son ellos mismos, es decir los principios activos que conforman cada grupo terapéutico. La Tabla 29 presenta de manera desagregada los medicamentos específicos de cada grupo terapéutico.

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

**Tabla 29. Alternativas de evaluación por grupo terapéutico**

<b>Grupo terapéutico 1: polineuropatías</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Carbamazepina (sólo sólidos orales de liberación modificada)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Gabapentina	Otros antiepilépticos
Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)	Otros antiepilépticos
Duloxetina	Otros antidepresivos
Imipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
Clomipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
Ácido tióctico	Otros medicamentos
Tiamina	Otros medicamentos
<b>Grupo terapéutico 2: polineuropatías</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Codeína/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Tramadol/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Hidrocodona/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Paracetamol (Acetaminofén)	Anilidas
Tramadol	Opioides
<b>Grupo terapéutico 3: neuralgias</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Carbamazepina (todas las formas farmacéuticas)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Gabapentina	Otros antiepilépticos
Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)	Otros antiepilépticos
Imipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
Clomipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
<b>Grupo terapéutico 4: neuralgias</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Codeína/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Tramadol/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Paracetamol (Acetaminofén)	Anilidas
Tramadol	Opioides
<b>Grupo terapéutico 5: neuropatías focales</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Lidocaína	Anestésicos locales
Capsaicina	Capsaicina y agentes similares
<b>Grupo terapéutico 6: neuropatías focales</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Carbamazepina (sólo los sólidos orales de liberación modificada)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Oxcarbazepina (sólo sólidos orales convencionales)	Antiepilépticos – Derivados de carboxamida
Gabapentina	Otros antiepilépticos
Pregabalina (sólidos orales convencionales y de liberación modificada)	Otros antiepilépticos
Duloxetina	Otros antidepresivos
Imipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
Clomipramina	Antidepresivos - Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas
Ácido tióctico	Otros medicamentos
<b>Grupo terapéutico 7: neuropatías focales</b>	
<b>Medicamentos</b>	<b>Grupo farmacéutico</b>
Codeína/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Tramadol/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Hidrocodona/Acetaminofén	Opioides en combinación con analgésicos no opioides
Paracetamol (Acetaminofén)	Anilidas
Tramadol	Opioides

Fuente: elaboración propia.

Como se observa en las secciones y la tabla anteriores, se han hecho explícitas las formas farmacéuticas de los distintos medicamentos. No obstante, puesto que la forma farmacéutica no determina un cambio en la elección o no del medicamento, el posicionamiento no tendrá en cuenta las formas farmacéuticas, excepto por consideraciones de costos, por cuanto los precios de los medicamentos son diferentes dependiendo de la forma farmacéutica, como se verá más adelante.

### 5.1.1.3 Desenlaces

El dolor presenta los síntomas físicos como el desenlace de una interacción dinámica entre factores biológicos, psicológicos y sociales y, a diferencia del dolor agudo, el dolor crónico puede considerarse como una enfermedad propiamente, con implicaciones de tratamiento (p. ej., estar activo a pesar del dolor) y psicológicas (p. ej., aceptación del dolor y optimismo como objetivos) (69). Aunque el dolor puede causar angustia psicológica y problemas para dormir, la asociación entre estos y los factores antes mencionados es bidireccional (69). En comparación con los factores predisponentes y las consecuencias del dolor crónico, los factores que promueven la resiliencia, como los sistemas de apoyo emocional y la buena salud, pueden promover la curación y reducir la cronificación del dolor (69).

Desde esta óptica, se propone, siguiendo la práctica en otras evaluaciones económicas (p. ej., ver las evaluaciones referenciadas por Sullivan et al. (74)), que el desenlace se exprese en función de la reducción del dolor que un paciente puede experimentar, usualmente categorizado en tres niveles: disminución del dolor de menos del 30%, reducción entre 30% y < 50% y reducción  $\geq 50\%$ . Esta categorización de las escalas de reducción del dolor se adecúa a la estructura analítica tanto de árboles de decisiones (71,75) como de modelos de Markov (74), la recomienda la Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación del Dolor de Ensayos Clínicos (76), es ampliamente utilizada en la literatura (76) y permite traducir los resultados de intensidad de dolor en diferentes escalas de medición a una base común<sup>14</sup>.

No se incluyeron otras medidas del efecto debido a la falta general de datos sobre la mayoría de los desenlaces críticos como la mejora global informada por el paciente, mejora informada por el paciente en el funcionamiento físico y emocional diario, incluido el sueño, y los efectos adversos importantes, definidos como aquellos que provocan terminación del tratamiento, entre otros (71,73).

En términos de los Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC), se requieren valores de utilidad para el no alivio del dolor, el alivio del dolor en un 30%-50%, el alivio del dolor en 50% o más, los efectos adversos no serios (por ejemplo, náuseas, mareos, dispepsia funcional, vómito, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, etc.) y el retiro de la medicación por efectos adversos serios (hiponatremia y reacciones psiquiátricas como depresión, trastornos de ansiedad y manías). Estos valores de utilidad asociados a los desenlaces descritos se explican de manera completa en la sección 5.1.5.

---

<sup>14</sup> Como la Escala Análoga Visual (EAV), Average daily pain score (ADPS), Numerical rating scale (NRS), Mean pain score (MPS), Present Pain Intensity (PPI), Índice de discapacidad del dolor o Short Form-McGill Pain Questionnaire, Escala de evaluación visual (SF - MPQ VAS) y Neuropathic pain scale.

#### **5.1.1.4 Horizonte temporal y tasa de descuento**

El horizonte temporal que se propone para la evaluación económica es de un año. Son varias las razones en las que descansa esa propuesta. Primera, en un periodo inferior a un año es posible evaluar el grado de control y de mejoría o no del dolor, independientemente de su severidad o la enfermedad de base subyacente (71). Segunda, la evidencia sobre efectividad de los distintos medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático periférico tiene una temporalidad no mayor a un año, pues el seguimiento de pacientes es de semanas o meses en el mejor de los casos (74,75). Tercero, la evidencia no parece sugerir o implicar que alguno de los tratamientos considerados tenga un impacto en la mortalidad (74,75). Cuarto, no existe una asociación entre el dolor crónico leve y moderado y un aumento de la mortalidad; el dolor crónico severo si se asocia con un mayor riesgo de mortalidad, aunque el mismo no está causalmente vinculado con ella y es independiente de factores sociodemográficos; por lo tanto, la expectativa de vida de los pacientes con DCNO de origen neuropático no parece estar comprometida (77).

Desde esta óptica no resulta consecuente con la evidencia y el tratamiento farmacológico del dolor neuropático tener horizontes de análisis más amplios a un año, hacerlo requeriría de hacer supuestos y extrapolaciones sobre los perfiles de eficacia proyectados para todos los fármacos a lo largo del tiempo que, en cualquier caso, no sólo no están justificados, también conduce las mismas conclusiones que horizontes temporales menores aunque con mayor incertidumbre en los mismos (74,75).

Una consecuencia directa de tener un horizonte temporal de análisis de un año o menos es que no es necesario descontar en el tiempo ni los beneficios ni costos de los tratamientos, tal y como lo recomienda el manual de evaluaciones económicas del IETS (68).

#### **5.1.1.5 Perspectiva**

La perspectiva de esta evaluación económica es la de tercer pagador, que en el contexto colombiano es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

### **5.1.2 Métodos de modelación**

#### **5.1.2.1 Revisión sistemática de literatura económica**

Se adelantó una revisión de literatura de las evaluaciones económicas publicadas, con el fin de alimentar una propuesta del modelo analítico que refleje adecuadamente el curso clínico, de acuerdo con el manejo actual aceptado del DCNO de origen neuropático periférico.

Las búsquedas de literatura se realizaron en los repositorios bibliográficos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, la International HTA (INAHTA) Database, el repositorio del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), en motor de búsqueda PubMed y en el repositorio Ovid (EMBASE y Medline). En estos repositorios se emplean términos libres y controlados relacionados con la enfermedad, las tecnologías evaluadas y los filtros económicos para ubicar la literatura económica de interés en el posicionamiento.

Los criterios de elegibilidad para este primer paso fueron aquellos que estuvieran relacionados con la pregunta que enmarca la evaluación económica del posicionamiento terapéutico, así como, el idioma y si corresponden o no a evaluaciones económicas completas. Una vez surtido este paso, se seleccionaron las referencias para revisión en texto completo. Estos últimos cumplen con los criterios de disponibilidad en texto completo, no usan bases de datos de pacientes no disponibles o bases de datos comerciales y contienen criterios mínimos de calidad como la descripción del modelo de decisión (incluyendo el gráfico) y las fuentes de información empleadas para la estimación de las probabilidades y los costos.

De acuerdo con lo anterior, se encontraron 658 referencias, de las que 271 son duplicados, quedando para selección por título y resumen 387 referencias. Una vez examinados el título y el resumen las anteriores se redujeron 30 para selección por texto completo. Finalmente, de estos últimos se seleccionaron 18 para tamización. En el Anexo 9 y Anexo 10, los cuales pueden encontrarse en el documento “Anexos al Posicionamiento Terapéutico para el Dolor Crónico no Oncológico de Origen Neuropático”, se presentan los protocolos de búsqueda aplican para cada repositorio y el flujograma PRISMA con el avance en la síntesis del proceso de selección, respectivamente (68).

Se identificaron e incluyeron 18 estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en la revisión de evidencia económica sobre el dolor neuropático periférico (71,78–97), todos ellos relacionados con el tratamiento de neuromodulación y los distintos fármacos que los componen. Al respecto es de destacar un estudio que evalúa la costo-efectividad de la terapia estándar, entendida como el inicio de tratamiento con desipramina, duloxetina, gabapentina o pregabalina en comparación con el cannabis fumado en función tanto de los AVAC ganados como de la reducción del dolor (90). Sin embargo, ningún estudio incluyó toda la gama de comparadores incluidos en el alcance del posicionamiento terapéutico. El estudio de NICE es probablemente el más extenso por cuanto incluye 16 medicamentos de uso en el tratamiento del dolor neuropático, aunque no se tienen en cuenta sus condiciones de base (71).

Respecto del uso de opioides para el tratamiento de dolor neuropático, no se encontró ningún estudio de evaluación económica de costo-efectividad o costo-utilidad para el posicionamiento terapéutico.

Los modelos de evaluaciones económicas de dolor neuropático tratan con pacientes adultos en cohortes hipotéticas asociadas a las condiciones de base del dolor como las polineuropatías, neuralgias y neuropatías focales, siendo las primeras las condiciones más comunes, en especial la neuropatía diabética periférica o neuralgia post-herpética. Por lo general, se consideran pacientes con dolor moderado o intenso. Los modelos suelen estar estructurados, ya sea con árboles de decisiones o de Markov, en cuatro estados: reducción del dolor de menos del 30%, 30-49% o 50% o más y retiro del tratamiento si no se ha conseguido una reducción del dolor superior al 30% o por la presencia de eventos adversos o la intolerancia al

medicamento. Si el alivio del dolor es inferior al 30%, con frecuencia se asume que no hubo alivio. Cuando se trata de modelar los eventos adversos, se supone que la presencia o ausencia de ellos es independiente de la reducción del dolor y que los eventos adversos individuales son independientes entre sí, incluidos los que llevaron al retiro del tratamiento. En dos artículos identificados se propone modelar el curso clínico del tratamiento del dolor neuropático con modelos de microsimulación (82,90).

Todos los modelos considerados, excepto uno, se caracterizan por tener perspectiva del tercer pagador y horizontes de corto plazo, entre 12 semanas hasta un año (71,78–81,84,88–92,94–96,98). Sólo se identificó un artículo que realizó un análisis de largo plazo, de 10 años (82), aunque para ello realiza una serie de supuestos que pueden constituir serias limitaciones potenciales y pueden no ser aplicables a los propósitos del posicionamiento terapéutico.

En función de las condiciones de salud para las que los modelos fueron diseñados, dos terceras partes se plantearon para neuropatía diabética periférica (79–82,89–92,94,96,97), una tercera parte para neuropatía post-herpética (78,84,89,91,95) y finalmente dos estudios con que modelaron el dolor neuropático general (71,98).

La mayoría de los estudios (siete en total) fueron realizados para Estados Unidos (81,82,89,90,94–96), seguido por Reino Unido (71,92) y Bélgica (80,98), cada país con dos estudios. En América Latina se destacan dos estudios en México (97) y Venezuela (79). Otros países para los que se han realizado estudios de costo-efectividad o costo-utilidad en dolor neuropático son Alemania (84), Canadá (78), España (91) y Japón (88).

En síntesis, los resultados de los distintos estudios son muy variados y dependen de varios factores como la no inclusión de todos los comparadores relevantes, que no han realizado una revisión sistemática de la evidencia para los resultados de línea de base o de eficacia, en algunos casos el papel de los efectos adversos no está claro en el modelo y en otros no está claro cómo se tuvo en cuenta la heterogeneidad y cómo se agruparon los estudios, los distintos tipos de análisis de sensibilidad y los supuestos que sustentan los modelos, entre otros. En este sentido, el estudio del NICE de 2013, uno de los más completos y robustos, encuentra que la amitriptilina, gabapentina y capsaicina se encuentra en la frontera de la eficiencia, son costo-efectivas en el contexto británico y que un grupo de medicamentos cuestan más y son menos efectivos que el placebo como cannabis sativa, oxcarbazepina, levetiracetam, lacosamida y parche de capsaicina; los fármacos con mayor probabilidad de beneficio neto máximo son aquellos que también se agrupan alrededor de la frontera de eficiencia (71).

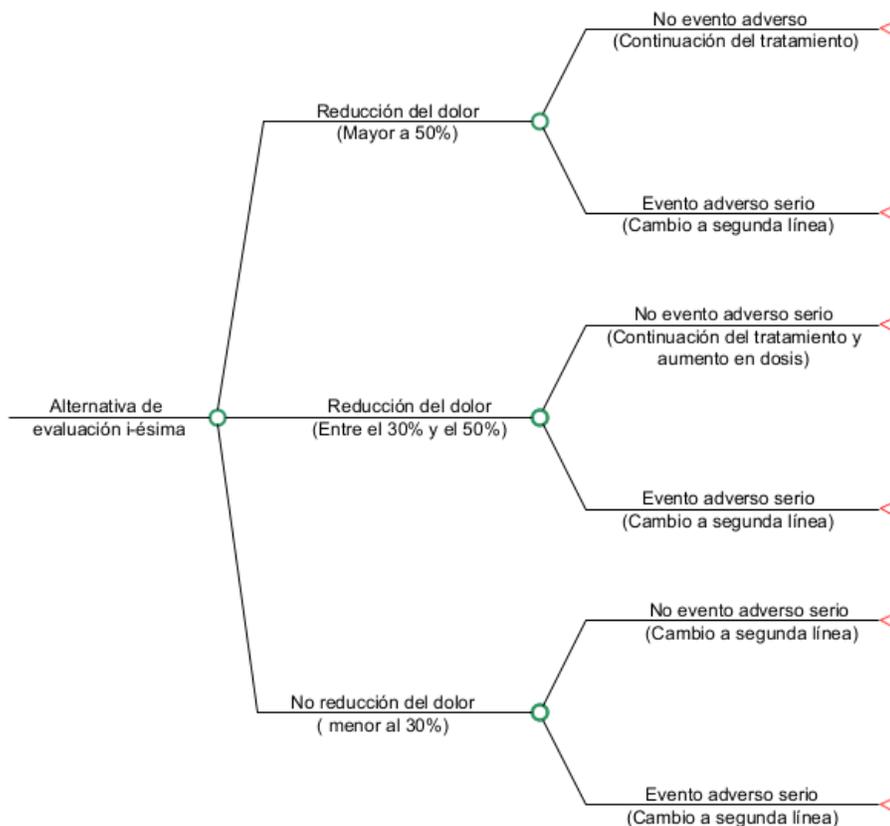
### 5.1.2.2 Modelo de decisión

Con base en los estudios mencionados anteriormente, se propone el modelo del tipo de árbol de decisión presentado en la Figura 2. La población objetivo son pacientes adultos con DCNO de origen neuropático en cualquiera de las tres condiciones de salud analizadas: polineuropatías, neuralgias y neuropatías focales.

## Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Una vez se inicia el tratamiento pueden ocurrir tres eventos descritos como los primeros brazos del árbol de decisión: alivio del dolor con reducción del dolor de más del 50%, alivio del dolor con reducción del dolor entre el 30% y 50% y no alivio del dolor que corresponde a una reducción del dolor menor al 30%. Cuando el paciente experimenta cualquier nivel de reducción del dolor puede transitar a dos posibles estados: no presentar un evento adverso serio y continuar con el tratamiento o desarrollar un efecto adverso serio y entonces se hace necesario retirar el medicamento inicial o pasar a una segunda línea de tratamiento.

**Figura 2. Modelo de decisión**



Fuente: elaboración propia.

Del conjunto total de medicamentos a evaluar en el posicionamiento, aquellas con registro INVIMA y con evidencia de efectividad y seguridad en la literatura fueron carbamazepina, duloxetina, gabapentina, oxcarbazepina y pregabalina en polineuropatías y carbamazepina y oxcarbazepina en neuralgias. En consecuencia, estas son las moléculas para las que se desarrolló un análisis de evaluación económica. Para las demás tecnologías se reportan los costos totales de tratamiento. Dada esta evidencia, en la evaluación económica no se diferencia por

tipo de condición, sólo se considera el dolor neuropático en general. Esta no es una característica infrecuente en la modelación económica del tratamiento del dolor neuropático, por el contrario, es una estrategia usual para poder tratar con las limitaciones que impone la evidencia disponible.

En el modelo la primera línea consiste en la administración de cualquiera de los 5 fármacos bajo estudio y puede ser cualquiera de ellos, no hay una indicación respecto al tratamiento de inicio. La primera línea se evalúa al tercer mes: si con el medicamento de inicio el alivio del dolor es superior al 50%, se continua el tratamiento por 9 meses más y el paciente asiste a dos controles de monitorización de su condición; si con el medicamento de inicio el alivio del dolor está entre 30% y 50%, se escala la dosis del mismo al doble, se continúa el tratamiento por 9 meses más y el paciente asiste a cinco controles de monitorización de su condición; finalmente, si con el medicamento de inicio la reducción es inferior a 30%, se pasa a segunda línea y el paciente asiste a cinco controles de monitorización de su condición.

El paso a segunda línea por fallo terapéutico está dado por una regla sencilla: si el paciente inicia con una medicación del tipo antiepiléptico (carbamazepina, gabapentina, oxcarbazepina o pregabalina) la segunda línea consiste en un antidepresivo (duloxetina) y sucede a la inversa si el tratamiento comienza con un antidepresivo. Cuando se trata de problemas asociados a la seguridad del medicamento, si en primera línea se experimentan eventos adversos serios, en particular, la hiponatremia o algunas reacciones psiquiátricas (depresión, ansiedad o manías), se pasa a segunda línea, en caso contrario se continúa con el medicamento con el que se inició el tratamiento.

El modelo hace varios supuestos, con el propósito de tratar tanto con la escasez de evidencia como con la heterogeneidad de la misma:

- Se asume independencia del efecto entre diferentes fármacos. Puesto que no existe evidencia acerca de cómo el fracaso en lograr el alivio del dolor con un fármaco afecta la probabilidad de que un paciente logre el alivio del dolor con otro, se conjetura que hay independencia del efecto terapéutico entre los diferentes medicamentos.
- Se asume que la probabilidad de un evento adverso es independiente de la reducción del dolor. Si bien la experiencia de un evento adverso puede darse aun cuando haya reducción o no del dolor, no se cuenta con información acerca de la probabilidad condicional de que se experimente un evento adverso dado que se ha tenido un cierto nivel de reducción de dolor.
- Si la primera línea es duloxetina y se pasa a segunda línea hay 4 posibilidades: carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina y pregabalina. Cada una de estas posibilidades tienen la misma posibilidad de realización, por lo que el uso de cualquiera de estos medicamentos tiene una ponderación de 25%.
- Los eventos adversos individuales son independientes entre sí, incluidos los eventos adversos que llevan a la terminación del tratamiento. Es decir,

experimentar un evento adverso A no condiciona la probabilidad de experimentar de otro evento adverso B.

- Se asume que la probabilidad de desarrollar un evento adverso es el máximo de las probabilidades de los diferentes eventos adversos. Con la escogencia de la máxima probabilidad se cubre la posibilidad de experimentar cualquiera de los eventos adversos considerados.
- Dada la estructura de árbol de decisión del modelo, no se consideran las interacciones temporales entre los distintos cursos de acción.
- Se asumen ciclos de un mes de duración.

En los análisis de sensibilidad probabilísticos, los parámetros relacionados con la reducción del dolor y eventos adversos siguen una distribución Beta( $\alpha, \beta$ ) con:

$$\alpha = \frac{(1-P)P^2}{(Min-Max)/(2*1,96)^2} \text{ y } \beta = \frac{P(1-P)}{(Max-Min)/(2*1,96)^2} - \alpha$$

En relación con los costos de los diferentes eventos, estos siguen una distribución Triangular(*Inf, Med, Sup*). En estas distribuciones,  $P$  indica el valor puntual que toma un parámetro,  $Min$  y  $Max$  corresponden a los valores mínimo y máximo que esos parámetros pueden tomar en la distribución beta. *Inf, Med* y *Sup* corresponden a los valores inferior, medio y superior que los distintos costos pueden tomar y que entran en la distribución triangular.

### 5.1.3 Identificación, medición y valoración de los costos

Con el fin de determinar el costo de las alternativas de evaluación y de los eventos en salud, se llevó a cabo el proceso de identificación, medición y valoración de los recursos lo que implicó hacer una revisión de GPC, protocolos de atención, artículos de referencia y consulta a expertos clínicos.

En el cálculo de los costos unitarios se usaron las bases de datos principales que reportan información de precios/costos de medicamentos y procedimientos, a partir de bases de datos de SISMED y Suficiencia (99,100). Los métodos de cálculo de los precios o costos unitarios de los medicamentos y procedimientos se presentan en el Anexo 11, el cual puede encontrarse en el documento “Anexos al Posicionamiento Terapéutico para el Dolor Crónico no Oncológico de Origen Neuropático”,

A continuación, se presenta el proceso de valoración de los recursos del tratamiento farmacológico de las alternativas de evaluación y los eventos en salud asociados.

#### 5.1.3.1 Costos del tratamiento farmacológico

En la Tabla 30 se presentan los costos unitarios de los medicamentos detallando los precios ponderados calculados (inferior, medio y superior) a partir del SISMED

y su contraste con precio regulado o con precio de referencia de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos (CNPMDM), los valores máximos de recobro/cobro (VMR) en la Resolución 3514 de 2019 1 y con los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. Se evidencia que los valores promedio de presupuesto máximo por UMC reportados en la nota técnica para el régimen contributivo son concordantes con los VMR de la Resolución 3514 de 2019 (para vigencia 2020), y por trazabilidad, se presentan los valores de VMR; sin embargo, la base del cálculo son los valores de presupuesto máximo en la nota técnica. En el Anexo 11 se detalla la metodología del cálculo de los precios. En la Tabla 31 se presenta el costo del tratamiento farmacológico para cada grupo terapéutico. Cabe precisar que, dadas las distintas condiciones de salud, las dosis terapéuticas de cada medicamento en cada uno de los grupos terapéuticos pueden ser distintas (ver sección 3.4).

**Tabla 30. Costos unitarios de los medicamentos de las alternativas de evaluación**

Principio activo	F.F. / V.A.	Unidad de medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR**	Precio VRNT***
Carbamazepina	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 1.45	\$ 1.55	\$ 1.76	\$ 3.27	NR	NR
Carbamazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.58	\$ 0.62	\$ 0.69	\$ 0.62	NR	NR
Carbamazepina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 1.56	\$ 1.59	\$ 1.62	\$ 1.71	NR	\$ 1.82
Oxcarbazepina	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 4.08	\$ 4.12	\$ 4.16	\$ 4.41	NR	\$ 3.90
Oxcarbazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.59	\$ 1.65	\$ 1.81	\$ 1.98	NR	\$ 1.62
Fenitoína	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 3.65	\$ 4.48	\$ 5.09	NR	NR	NR
Fenitoína	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 1.45	\$ 1.89	\$ 2.87	NR	NR	NR
Fenitoína	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 2.09	\$ 2.43	\$ 2.81	NR	\$ 1.44	NR
Ácido valproico	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 0.46	\$ 0.52	\$ 0.83	NR	NR	\$ 2.53
Ácido valproico	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.41	\$ 0.46	\$ 0.60	\$ 4.20	NR	\$ 2.48
Ácido valproico	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 1.82	\$ 2.07	\$ 3.50	NR	NR	NR
Gabapentina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.64	\$ 0.71	\$ 0.92	\$ 1.37	NR	\$ 1.77
Pregabalina	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 25.34	\$ 27.73	\$ 33.67	NR	NR	\$ 0.52
Pregabalina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 4.53	\$ 5.57	\$ 11.13	\$ 19.16	NR	\$ 7.21
Pregabalina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 16.24	\$ 17.10	\$ 17.92	NR	NR	NR
Lacosamida	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 78.65	\$ 87.80	\$ 95.29	NR	NR	NR
Lacosamida	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 33.38	\$ 39.60	\$ 44.72	\$ 47.31	NR	NR
Cannabidiol	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 29.24	\$ 29.53	\$ 30.13	NR	NR	NR
Amitriptilina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.86	\$ 0.98	\$ 1.45	NR	NR	NR
Imipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3.02	\$ 5.01	\$ 7.10	NR	NR	NR
Clomipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 30.48	\$ 33.08	\$ 37.39	NR	\$ 40.85	\$ 39.16
Clomipramina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 35.94	\$ 37.57	\$ 43.52	NR	\$ 46.73	NR
Venlafaxina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 9.21	\$ 10.57	\$ 15.00	\$ 11.06	NR	\$ 23.46
Desvenlafaxina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 24.70	\$ 30.64	\$ 45.59	\$ 26.21	NR	\$ 55.50
Duloxetina	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 19.36	\$ 21.98	\$ 29.48	\$ 38.48	NR	NR
Ácido tióctico	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 3.11	\$ 3.54	\$ 4.47	NR	\$ 6.97	\$ 5.92
Tiamina	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 6.00	\$ 7.11	\$ 7.77	NR	NR	NR
Codeína/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 5.54	\$ 6.77	\$ 24.88	NR	\$ 7.16	NR
Tramadol/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.57	\$ 0.72	\$ 3.14	NR	\$ 0.95	NR
Tramadol	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 1.11	\$ 1.35	\$ 2.14	NR	NR	NR
Tramadol	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 2.55	\$ 2.81	\$ 3.06	NR	\$ 1.96	\$ 1.96
Tramadol	Sólidas orales de liberación modificada	mg	\$ 49.34	\$ 56.07	\$ 75.28	NR	\$ 76.22	\$ 67.30
Acetaminofén	Líquidas orales de liberación convencional	mg	\$ 0.42	\$ 0.45	\$ 0.54	NR	NR	NR
Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	mg	\$ 5.29	\$ 5.40	\$ 5.45	NR	NR	NR
Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	mg	\$ 0.04	\$ 0.05	\$ 0.09	NR	NR	NR
Lidocaína	Sistema transdérmico	mg	\$ 9.90	\$ 10.48	\$ 11.18	\$ 10.21	NR	NR
Capsaicina	Sistema transdérmico	mg	\$ 2,139.56	\$ 2,139.56	\$ 2,139.56	NR	\$ 1,487.70	\$ 1,272.15

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico  
del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Principio activo	F.F. / V.A.	Unidad de medida	Costo Unitario Inferior	Costo Unitario Medio	Costo Unitario Superior	Precio regulado*	Precio VMR**	Precio VRNT***
Capsaicina	Tópicas semisólidas	mg	\$ 3,417.12	\$ 3,621.07	\$ 3,893.77	NR	\$ 3,191.29	\$ 2,976.30

\*Circular 10/2020, \*\*Valor Máximo de Recobro/cobro (VMR) de acuerdo con la Resolución 3514/2019, \*\*\* Precio Máximo (PM) de acuerdo con la Técnica Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir a las Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar – EOC, en la vigencia 2020 del Ministerio de Salud y Protección Social (Tabla 18, página 213) y siguiendo con la normativa de presupuestos máximos de la Resolución 586/2021, en la tiamina no se incluyen los inyectables y NR: No reporta.

Fuente: elaboración propia con base en SISMED.

**Tabla 31. Costos anuales de los tratamientos farmacológicos en cada grupo terapéutico**

Grupo terapéutico	Principio activo	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
GT-1	Carbamazepina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
	Oxcarbazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
	Gabapentina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
	Duloxetina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 406.518	\$ 461.501	\$ 619.100
	Imipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783
	Ácido tióctico	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.363.947	\$ 1.550.175	\$ 1.958.969
Tiamina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 657.196	\$ 778.059	\$ 851.128	
GT-3	Carbamazepina	Líquidas orales de liberación convencional	\$ 210.586	\$ 224.330	\$ 254.749
	Carbamazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 83.498	\$ 89.839	\$ 89.962
	Carbamazepina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
	Oxcarbazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
	Gabapentina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
	Imipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783
GT-5	Lidocaína	Sistema transdérmico	\$ 5.060.297	\$ 5.217.310	\$ 5.217.310
	Capsaicina	Sistema transdérmico	\$ 1.249.669	\$ 1.249.669	\$ 1.249.669
	Capsaicina	Tópicas semisólidas	\$ 5.591.140	\$ 5.591.140	\$ 5.591.140

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

Grupo terapéutico	Principio activo	F.F. / V.A.	Costo Total Inferior	Costo Total Medio	Costo Total Superior
GT-6	Carbamazepina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 226.711	\$ 231.129	\$ 234.483
	Oxcarbazepina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 346.335	\$ 359.425	\$ 394.976
	Gabapentina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 208.929	\$ 231.888	\$ 301.860
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 483.781	\$ 595.256	\$ 1.188.899
	Pregabalina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 1.778.194	\$ 1.872.603	\$ 1.962.417
	Imipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 46.647	\$ 77.289	\$ 109.631
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 470.469	\$ 510.672	\$ 577.224
	Clomipramina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 554.875	\$ 579.948	\$ 671.783
	Duloxetina	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 406.518	\$ 461.501	\$ 619.100
	Ácido tióctico	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 1.363.947	\$ 1.550.175	\$ 1.958.969
	Tiamina	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 657.196	\$ 778.059	\$ 851.128
GT-2, GT-4, GT-7	Codeína/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 91.054	\$ 111.221	\$ 117.578
	Tramadol/Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 201.887	\$ 257.940	\$ 337.227
	Tramadol	Líquidas orales de liberación convencional	\$ 60.695	\$ 73.803	\$ 117.181
	Tramadol	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 107.146	\$ 107.146	\$ 107.146
	Tramadol	Sólidas orales de liberación modificada	\$ 2.701.112	\$ 3.069.688	\$ 4.121.846
	Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional acelerada	\$ 3.862.616	\$ 3.939.499	\$ 3.977.941
	Acetaminofén	Sólidas orales de liberación convencional normal	\$ 31.418	\$ 33.930	\$ 68.377

Fuente: elaboración propia con base en la literatura y SISMED.

### 5.1.3.2 Costos de los eventos en salud

En esta sección se presenta el costo total de los eventos de salud considerados en los modelos, los cuales, previamente, fueron seleccionados en conjunto con los expertos temático. Los costos de los eventos en salud se construyeron mediante la metodología de microcosteo. La fuente de la construcción del caso tipo fue la consulta a los expertos clínicos que hicieron parte del grupo desarrollador y presentados a los expertos que participaron en el panel de validación insumos de la evaluación económica.

Particularmente, se tuvieron en cuenta los eventos en salud asociados con los perfiles de seguridad de los medicamentos y de seguimiento ante la mejoría o reducción del dolor, en los diferentes niveles. Entre los primeros se identificaron como eventos en salud clínica y económicamente relevantes la hiponatremia y algunas reacciones psiquiátricas, en particular, depresión, trastornos de ansiedad o manía, especialmente sobresalientes en los medicamentos en los grupos farmacológicos de los antiepilépticos, los antidepresivos y otros medicamentos; entre los opioides, los opioides<sup>15</sup> en combinación con analgésicos no opioides y las anilidas no se tuvieron en cuenta eventos adversos serios, en la medida en que no se encontraron aquellos que fueran económica y clínicamente relevantes. Los eventos en salud no serios no son generadores de costos, por lo que no se incluyeron en el análisis. Entre los segundos, dado que el tratamiento es típicamente sintomático del dolor neuropático, además del tratamiento farmacológico a los pacientes, en cualquiera de sus distintas condiciones de salud de base, se les hace seguimiento para monitorizar su evolución y respuesta al tratamiento. El seguimiento consiste en consultas de control y seguimiento por especialidades en el tratamiento del dolor de acuerdo con los diferentes niveles.

Los costos de los eventos en salud construyeron para un periodo anual, en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se presenta el resumen de los costos de los eventos en salud. El detalle de los costos reportados presenta en el Anexo 12.

**Tabla 32. Costos del seguimiento a los pacientes con dolor neuropático**

Evento	Costo total mínimo	Costo total promedio	Costo total máximo
Seguimiento en caso de alivio del dolor inferior a 50%	\$ 223.84	\$ 358.10	\$ 569.34
Seguimiento en caso de alivio del dolor mayor a 50%	\$ 89.54	\$ 143.24	\$ 227.73
Hiponatremia	\$ 3.783.075	\$ 7.552.070	\$ 15.563.338
Reacciones psiquiátricas: depresión, ansiedad, manías	\$ 348.31	\$ 668.51	\$ 1.102.244

<sup>15</sup> Con los opioides el riesgo de la dependencia como evento en salud puede ser o no importante, dependiendo del tipo de dependencias y sus manifestaciones concretas y sucede después de haber tomado opioides con regularidad y por un periodo relativamente largo. Aquí no se tienen en cuenta en la medida en que el tratamiento de la misma es de gran heterogeneidad y en horizontes de tiempo mayores al del modelo económico de evaluación.

Fuente: elaboración propia a partir de las bases de datos de Suficiencia 2014-2019, SISMED 2020 y criterio de expertos clínicos.

### 5.1.4 Probabilidades de transición

De acuerdo con el modelo de la Figura 2, se calcularon las probabilidades relacionadas para los diferentes niveles de alivio del dolor, la presencia o no de eventos adversos y, en caso de que ocurran, se discriminaron entre los que son serios de los que no lo son. En relación con los niveles de dolor, primero se consolidaron las comparaciones entre los distintos medicamentos en los grupos terapéuticos GT-1 y GT-3 mediante técnicas de metaanálisis en red usando como comparador común el placebo (102): primero, se procedió a realizar un metaanálisis de las probabilidades de placebo, con base en toda la información usada en la confección de la red; segundo, una vez se tuvieron las probabilidades de placebo, se calculó la *odds ratio* del placebo; tercero, con los OR y la *odds ratio* del placebo se estimó la *odds ratio* de cada una de las intervenciones; y tercero, con la *odds ratio* de cada una de las intervenciones se calculó la probabilidad de cada una de ellas.

Los resultados de este ejercicio, para las intervenciones que la evidencia mostró que tienen resultados de efectividad mejores que el placebo, se presenta en la Tabla 33.

**Tabla 33. Probabilidades de reducción del dolor**

Intervención	Probabilidad		
	Media	Límite Inferior	Límite Superior
<b>Alivio del dolor: reducción mayor a 50%</b>			
Gabapentina	0,445	0,334	0,562
Duloxetina	0,402	0,334	0,473
Pregabalina	0,373	0,324	0,426
Oxcarbazepina	0,376	0,260	0,507
Carbamazepina	0,112	0,052	0,225
<b>Alivio del dolor: reducción entre 30% y 50%</b>			
Gabapentina	0,140	0,091	0,208
Duloxetina	0,202	0,162	0,248
Pregabalina	0,178	0,153	0,205
Oxcarbazepina	0,160	0,109	0,229
Carbamazepina	0,485	0,311	0,663
<b>Alivio del dolor: reducción menor a 30%</b>			
Gabapentina	0,383	0,276	0,503
Duloxetina	0,379	0,311	0,452
Pregabalina	0,426	0,373	0,481
Oxcarbazepina	0,397	0,262	0,551
Carbamazepina	0,595	0,309	0,829

Los límites inferior y superior corresponden al intervalo de confianza al 95% de la estimación puntual de la media.

Fuente: elaboración propia.

En cuanto a las probabilidades asociadas a los distintos eventos adversos, se sigue un proceso semejante al descrito arriba, teniendo en cuenta que los estudios primarios tienen información más limitada y, por lo mismo, más difícil de obtener y procesar de manera consistente. Debido a esto, se consultaron de manera adicional y complementaria las alertas emitidas por las agencias sanitarias que son de referencia en Colombia<sup>16</sup> para determinar las probabilidades de ocurrencia de los eventos adversos de interés en el posicionamiento.

**Tabla 34. Probabilidades de ocurrencia de eventos adversos de interés**

Intervención	Hiponatremia	Reacciones psiquiátricas
Pregabalina	NR	≥ 1/1.000 a < 1/100
Gabapentina	NR	1% to 10%
Carbamazepina	1% a 10%	NR
Oxcarbazepina	(≥1/100 a <1/10	≥1/100 a <1/10
Duloxetina	≥1/10.000 a <1/1.000	0.01% a 0.1%

Fuente: elaboración propia con base en agencias sanitarias. NR: no reporta.

### 5.1.5 Desenlaces y valoración

Para incluir todos los desenlaces de interés en una sola medida que permita el cálculo de la razón entre los costos y beneficios en salud y siguiendo la recomendación del manual metodológico (68), se emplearán los AVAC que corresponden al tiempo vivido en un determinado estado de salud ponderado según la calidad de vida asociada. Para el modelo de costo-utilidad, se requieren valores de utilidad para el no alivio del dolor, el alivio del dolor entre 30% y 50%, el alivio del dolor en más de 50% y ante la ocurrencia de efectos adversos, que dan lugar o bien a una segunda línea de tratamiento o bien a la terminación del mismo.

Con el propósito de obtener las ponderaciones de utilidad, el grupo desarrollador del posicionamiento estudió las diferentes ponderaciones de utilidad reportadas por los estudios tamizados en la revisión sistemática de evaluaciones económicas. Con base en dicho estudio, se consideró que las ponderaciones de utilidad más apropiadas sobre reducción en dolor, no habiendo ponderaciones para Colombia, son las utilizadas por el estudio de McDermott et al. (103), que también son las

<sup>16</sup> Las agencias sanitarias consultadas fueron Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Estados Unidos: Food and Drug Administration (FDA), Europa: European Medicines Agency (EMA), España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), Reino Unido: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

utilizadas por NICE en la guía *Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings* de 2013 (71). Se emplearon esas ponderaciones de utilidad de alivio del dolor debido a que hacen parte de una publicación detallada y revisada por pares, los valores son para pacientes con cualquier tipo de dolor neuropático y se adaptan al diseño del modelo.

Por su parte, las ponderaciones de utilidad para valorar los desenlaces en salud de hiponatremia y reacciones psiquiátricas se buscaron en el motor de búsqueda del *Center for the Evaluation of Value and Risk in Health* (CEA Registry) de la Universidad de Tufts con las palabras claves “*hyponatremia*” y “*mental health*”, “*depression*”, “*anxiety*” y “*manias*”.

En el caso de hiponatremia la búsqueda arrojó ocho resultados. De estos, se seleccionaron las ponderaciones de utilidad del estudio de Lee et al. (104) por cuanto se evaluaron distintos estados de la condición: normonatremia, hiponatremia leve e hiponatremia severa de manera consistente y en el contexto de Corea del Sur, un país con un sistema de salud semejante en varios aspectos centrales al colombiano. En particular, se tomó el valor de ponderación de utilidad asociado a la hiponatremia moderada, por cuanto es la situación más común cuando dicha condición se presenta.

En relación con las búsquedas para las reacciones psiquiátricas, las palabras clave “*mental health*”, “*depression*”, “*anxiety*”, y “*manias*” arrojaron 345, 556, 0 y 159 resultados respectivamente. Después de descartar las publicaciones no relacionadas con el propósito del estudio de posicionamiento, se concluyó que el estudio de Camacho et al. (105) era el más apropiado en la medida en que estima, compara y evalúa los valores de utilidad de distintos aspectos asociados a la salud mental según distintos métodos de medición asociados al instrumento EQ-5D en cinco dimensiones, partiendo de la información reportada por distintos ensayos clínicos sobre salud mental. Los valores de utilidad que se tomaron de este estudio corresponden a los estimados usando el conjunto de datos agrupados (*pooled data*,  $n = 1399$ ) y que se presentan en la Tabla 2 del artículo en mención.

La racionalidad de las distintas ponderaciones de utilidad se consultó con expertos clínicos en el panel de expertos del 11 de octubre de 2021. Las ponderaciones de utilidad empleadas en el posicionamiento se presentan en **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

**Tabla 35. Ponderaciones de utilidad**

Estado de salud	Ponderación de utilidad				Fuente
	Media	LI	LS	SE	
No reducción del dolor	0,160	0,090	0,230	0,036	McDermott et al. (2006) (103)
30-49% reducción del dolor	0,460	0,430	0,490	0,015	
> 50% reducción del dolor	0,670	0,640	0,700	0,015	

Reacciones psiquiátricas	0,644	0,629	0,659	0,280	Camacho et al. (2018) (105)
Hiponatremia	0,598	NR	NR	NR	Lee et al. (2014) (104)

LI y LS corresponden a los límites del intervalo de confianza al 95%; SE es el error estándar y NR no se reporta información.

Fuente: elaboración propia a partir de la información referenciada.

### 5.1.6 Interpretación de resultados y análisis de sensibilidad

El principal resultado de la evaluación económica es la diferencia en términos de beneficios en salud y costos en la comparación entre dos o más tecnologías en salud. Con una relación de no dominancia, es decir, un escenario en donde la nueva tecnología en comparación con la actual no genera ahorros en términos de costos y ganancias en beneficios en salud, se calcula la Razón Incremental de Costo-efectividad (RICE) y se compara con un umbral de costo-efectividad ( $\lambda$ ). En este escenario, una nueva intervención se considera costo-efectiva si los beneficios en salud de la nueva intervención son mayores que los beneficios en salud perdidos como consecuencia del desplazamiento de otras intervenciones, o en otras palabras, si la  $RICE < \lambda$  (106).

En Colombia, aún no se cuenta con una estimación empírica del umbral de costo-efectividad y su estimación es objeto de numerosas discusiones teóricas y metodológicas. Para efectos de interpretación, y hasta tanto se disponga de estimaciones más precisas de un umbral en Colombia, se realizará la comparación de la RICE con 1 Producto Interno Bruto (PIB) per cápita y 3 PIB per cápita, denominando la intervención como “costo-efectiva” en caso de que la RICE sea inferior a 1 PIB per cápita y como “potencialmente costo-efectiva” si es inferior a 3 veces el PIB per cápita (107). Para el año 2020 en Colombia se tuvo un PIB per cápita a precios corrientes de \$ 19.910.146 millones, lo que implica un umbral de costo-efectividad de \$ 59.730.438 (tomándolo como 3 veces el PIB per cápita) (108).

Por su parte, el marco del beneficio monetario neto (BMN) permite reordenar la regla de decisión de costo-efectividad utilizando el valor umbral, cuando se tiene más de dos alternativas de evaluación, de la siguiente manera:  $BMN = \lambda \times$  total de AVAC – costos totales. La regla de decisión se convierte entonces en la maximización del BMN: la estrategia con el mayor BMN medio es la opción más costo-efectiva.

Además de los resultados del caso base, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos mediante simulaciones de Monte Carlo de una cohorte de 1000 pacientes y los resultados se presentan en términos de un gráfico de dispersión y la curva de aceptabilidad, como se mencionó anteriormente, para este análisis se usó la distribución beta para los valores de probabilidades y ponderaciones de utilidad y la distribución triangular para los costos, cuyos parámetros se ilustraron en las secciones anteriores.

Todas las estimaciones se realizaron en el programa R versión 3.6.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Específicamente, se usó la aplicación de los modelos a través del entorno y lenguaje de programación con enfoque estadístico Microsoft R Open versión 4.0.2, con el uso del paquete *Heemod versión 0.14.4 este paquete es especializado para ejecutar modelos desarrollados en evaluaciones económicas en salud.*

## 5.2 Resultados

Con el fin de llevar a cabo las comparaciones entre las diferentes tecnologías de los grupos terapéuticos, se realizó la estandarización de la información recolectada, cuyos resultados se usan para la modelación, teniendo en cuenta los insumos de los costos de los tratamientos farmacológicos, las probabilidades de transición y las ponderaciones de utilidad cuando se hace necesario. En este sentido, se presentan a continuación los resultados del caso base y los correspondientes análisis de sensibilidad.

### 5.2.1 Caso base

Para el presente posicionamiento se tienen dos grandes conjuntos de resultados, a la luz de la evidencia de efectividad disponible de las tecnologías bajo estudio<sup>17</sup>. De una parte, están aquellas tecnologías de las que no se dispone evidencia, y cualquier decisión relativa a su posicionamiento depende principalmente de los costos totales anuales de los tratamientos farmacológicos. De otra parte, está el conjunto de tecnologías para las que existe evidencia de efectividad y seguridad y para las que es factible realizar una evaluación económica. Tales tecnologías son gabapentina, oxcarbazepina, duloxetina, carbamazepina y pregabalina. Los análisis incrementales de los costes y los AVAC resultantes del modelo para los tratamientos de todo el dolor neuropático se presentan en la Tabla 36.

**Tabla 36. Resultados del modelo: análisis incremental**

Estrategia	Costos	AVAC	Δ Costos	Δ AVAC	RICE	Referencia	Alternativa CE	BMN	Posición
Gabapentina	\$ 359.93	0,858					Sí	\$ 16.719.917	1
Oxcarbazepina	\$ 415.66	0,799	\$ 55.73	- 0,0586	Dominada	Gabapentina	No	\$ 15.496.616	4
Duloxetina	\$ 420.45	0,851	\$ 4.79	0,0515	93.082	Oxcarbazepina	No	\$ 16.517.262	2
Carbamazepina	\$ 457.99	0,725	\$ 37.54	- 0,1252	Dominada	Duloxetina	No	\$ 13.986.672	5
Pregabalina	\$ 469.13	0,807	\$ 11.14	0,0820	135.877	Carbamazepina	No	\$ 15.607.771	3

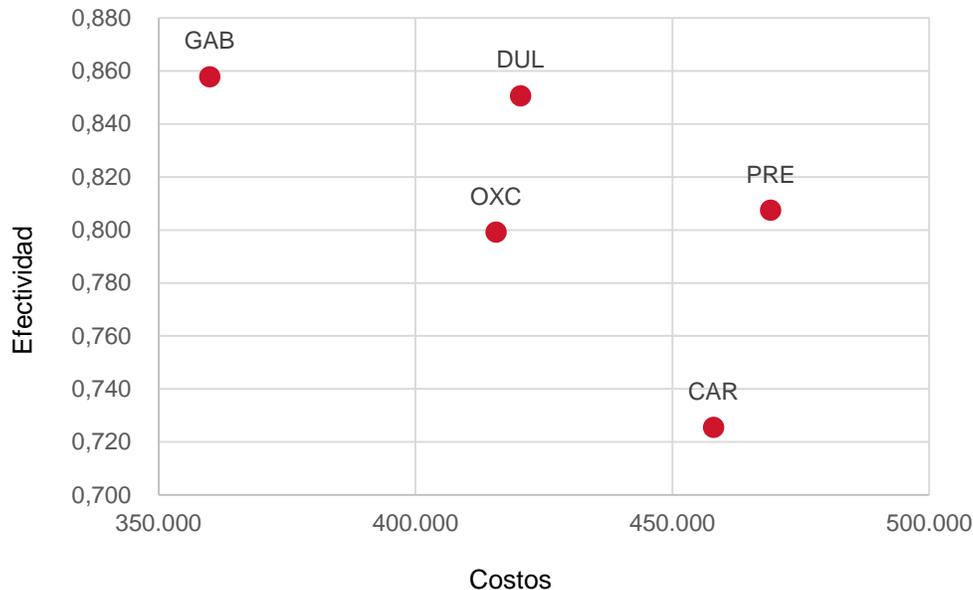
Fuente: elaboración propia.

Los resultados de caso base sugieren que la gabapentina es la estrategia costo-efectiva y, de hecho, es dominante: tiene mayor efectividad y menores costos que las demás alternativas. Oxcarbazepina y carbamazepina resultan opciones

<sup>17</sup> El código para la construcción del modelo se encuentra en el Anexo 14, el cual puede ser encontrado en el documento “Anexos al Posicionamiento Terapéutico para el Tratamiento Farmacológico del dolor Crónico no Oncológico de Origen Neuropático”.

dominadas respecto de sus comparadores de referencia. Esto queda demostrado en la Figura 3, que muestra el nivel de AVAC y costos de la gabapentina.

**Figura 3. Plano de costo-efectividad**



GAB: gabapentina, DUL: duloxetina, OXC:oxcarbazepina; PRE: pregabalina y CAR: carbamazepina.

Fuente: elaboración propia.

Estos resultados coinciden con otros reportados en la literatura. Por ejemplo, en el estudio de NICE de 2013 gabapentina se encuentra en la frontera de eficiencia junto con amitriptilina y capsaicina (no incluidas en el posicionamiento) mientras que pregabalina, duloxetina, oxcarbazepina son dominadas (71). Sin embargo, en otros estudios la pregabalina es: una estrategia de tratamiento costo-efectiva o ahorradora de costos en comparación con la gabapentina en el tratamiento del dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica diabética y la neuralgia post-herpética en Canadá (78) y es una alternativa costo-efectiva frente a la gabapentina para el tratamiento del dolor neuropático por neuropatía diabética, neuropatía post-herpética o ambas, desde la perspectiva del sistema de salud español (91). Cuando se comparan amitriptilina, carbamazepina, gabapentina y tramadol, la estrategia dada por gabapentina resulto ser la menos efectiva y las más costosa (89). No obstante, en estos resultados cabe precisar que estos estudios no tienen comparaciones tan amplias como el de NICE, que incluye 16 medicamentos distintos y en cualquier condición de dolor neuropático.

El análisis mediante el marco del BMN, calculado con base en un umbral equivalente a un PIB per cápita, muestra que gabapentina es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN, equivalente a \$ 16.719.917. Con base en esto, se concluye que desde la perspectiva del análisis económico la posición de las

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

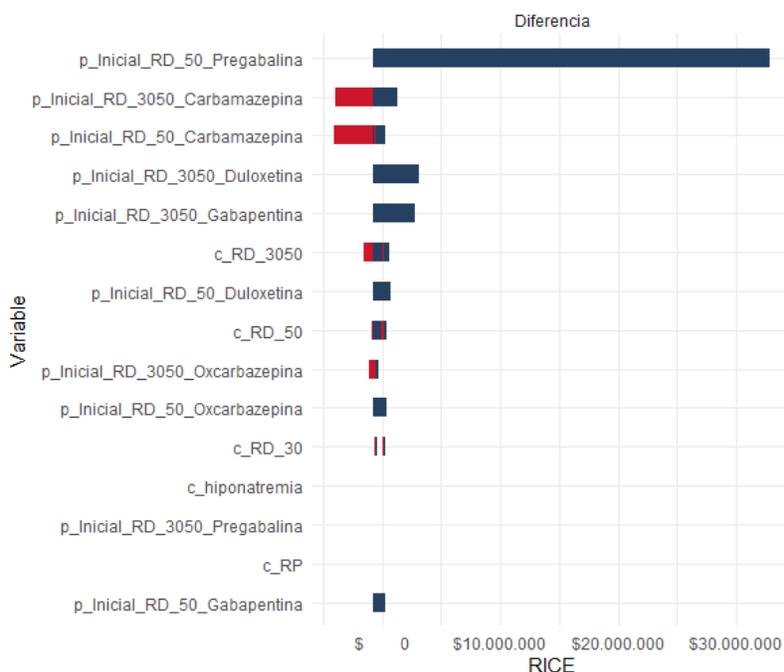
alternativas es, en ese orden: gabapentina, duloxetina, pregabalina, oxcarbazepina y carbamazepina.

### 5.2.2 Análisis de sensibilidad

Los análisis de sensibilidad determinísticos muestran dos cosas. Primera, las variaciones en las probabilidades de obtener reducciones del dolor en sus distintos niveles son las que más afectan la RICE.

Es de notar que mientras las variaciones en la probabilidad de reducir el dolor en más de 50% de la gabapentina casi no afectan la RICE. En cambio, las variaciones en probabilidad de reducir el dolor en niveles superiores al 50% de la pregabalina afectan de manera importante la RICE.

Figura 4. Análisis de sensibilidad determinístico: diagrama de tornado



Fuente: elaboración propia.

Segunda, los costos del tratamiento farmacológico tienen una influencia casi nula en las variaciones de la RICE, mostrando que las diferencias en costos de las estrategias bajo comparación es un factor que asegura la posición favorable de la gabapentina como estrategia dominante.

En lo que respecta a los análisis de sensibilidad probabilísticos, estos se basan en los valores de costos y AVAC generados a partir de 1000 simulaciones del modelo.

La dispersión muestra la variación en los costos y en los AVAC generados para los fármacos individuales a lo largo de las simulaciones, lo que refleja la incertidumbre y heterogeneidad en torno a los datos de eficacia, sumado a esto vale la pena notar que la variación tanto en efectividad y costos es común para todos los medicamentos. Esta variación se muestra en **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, un gráfico de dispersión en el que sobresale la gabapentina como la estrategia de mayores resultados de efectividad y menores costos, en las diferentes simulaciones, respecto de las demás estrategias.

**Figura 5. Diagrama de dispersión de las simulaciones del modelo**



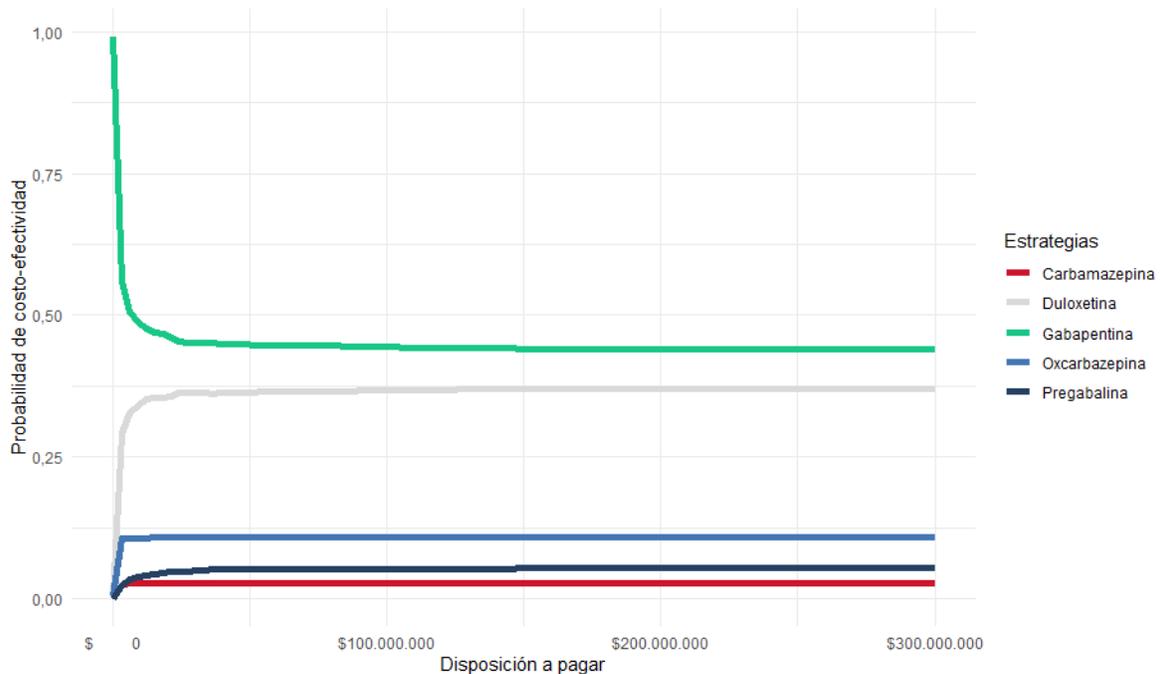
Fuente: elaboración propia.

De otra parte, se observa que las curvas de aceptabilidad (ver Figura 6) tienden hacia la probabilidad a la que el tratamiento es costo-efectivo. Así, a medida que la disponibilidad a pagar crece, la probabilidad de la gabapentina de ser costo-efectiva decrece mientras que a la par la de la duloxetina se incrementa. Pese a esto, gabapentina es la estrategia con la probabilidad más alta de tener un BMN máximo que cualquiera de las otras alternativas, independientemente del nivel de umbral que se fije. Dicha probabilidad se estabiliza en un valor cercano al 40% cuando el

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

umbral es de tres PIB per cápita y supera a la probabilidad de las demás alternativas, confirmando la dominancia de gabapentina sobre las demás estrategias.

**Figura 6. Análisis de sensibilidad probabilísticos: curva de aceptabilidad**



Fuente: elaboración propia.

Dados los resultados obtenidos en los dos escenarios, el determinístico y el probabilístico, se infiere que (i) la diferencia entre las alternativas es prácticamente atribuible a las diferencias en costos y (ii) la alternativa costo-efectiva, la gabapentina, se mantiene así incluso bajo umbrales de tres o más veces PIB per cápita en el contexto colombiano pese a su probabilidad decreciente de ser costo-efectiva respecto del umbral de disposición.

En resumen, el modelo permite la comparación de los medicamentos para los que se dispone de datos de beneficios y efectividad clínicas. La modelación posibilita reflejar la incertidumbre subyacente en los datos. Las suposiciones que se hicieron fueron las mínimas necesarias para que un modelo manejable generara resultados consistentes de manera que fuera capaz de sintetizar conjuntos de datos dispares para los diferentes fármacos, en términos de calidad y disponibilidad de datos cuyos horizontes de eficacia son diferentes. Así mismo, el modelo permite identificar aquellos fármacos en los que la evidencia es consistente con la potencial costo-efectividad de cada uno de ellos.

## 6 Valoración del posicionamiento terapéutico

### 6.1 Objetivo

Definir el posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico en el manejo de dolor neuropático no oncológico.

### 6.2 Metodología

La valoración del posicionamiento terapéutico se realizó por medio de un panel de expertos el 08 de noviembre del 2021 a través de la plataforma de Zoom. Los participantes recibieron previamente una síntesis de los resultados correspondientes a la evaluación de efectividad y seguridad, y a la evaluación económica, los cuales fueron presentados durante la sesión en la cual se aclararon dudas con respecto a estos datos.

#### 6.2.1 Participantes

El panel estuvo conformado por expertos temáticos (neurología, medicina interna, medicina física y rehabilitación, anestesiología y reanimación, medicina del dolor y cuidados paliativos y geriatría), expertos en economía de la salud (dos economistas) expertos en metodología (tres epidemiólogos clínicos), experto en farmacéutica (un químico farmacéutico) y expertos en análisis de datos (un economista especialista en estadística y un estadístico). En el documento anexo (informe de gestión del espacio participativo) se presenta el proceso llevado a cabo para mapear los actores relevantes para el proceso, seleccionarlos, invitarlos a participar en el ejercicio, evaluar sus declaraciones de conflictos de intereses e incluirlos en el ejercicio de posicionamiento.

#### 6.2.2 Desarrollo del panel

Se siguió el orden presentado a continuación:

1. Presentación de los grupos terapéuticos a posicionar.
2. Presentación de los resultados de efectividad y seguridad.
3. Presentación de alertas sanitarias.
4. Presentación de los resultados de la evaluación económica.
5. Presentación de propuesta preliminar de posicionamiento y discusión.
6. Votación.
7. Revisión de los resultados de la votación.
8. Análisis de consideraciones adicionales.

La información correspondiente a los puntos 1 a 4 correspondió a una síntesis de los hallazgos presentados en los apartados anteriores de este informe (apartados 4 y 5).

#### 6.2.3 Discusión

Durante el panel se presentó el ejercicio realizado para el posicionamiento terapéutico sobre los medicamentos en el manejo sintomático del dolor neuropático de origen en nervio periférico, clasificados en tres grupos sindrómicos de dolor

crónico asociado a: polineuropatía, neuralgia y neuropatías focales. Se incluyeron todos los medicamentos o combinaciones con indicación y evidencia en la literatura para las patologías propuestas, sin embargo, en el posicionamiento se realizó sobre aquellas con registro sanitario para su comercialización en Colombia específico para la patología.

A continuación, se presentan los puntos cruciales que se tuvieron en cuenta durante la presentación de la evidencia para votación del posicionamiento:

- Se presentó una sinopsis de la evaluación de efectividad y seguridad para las seis preguntas. Se recordó a los expertos que para la pregunta cinco la evidencia tiene una certeza menor debido a que es indirecta.
- Se presentaron las alertas sanitarias encontradas en la revisión amplia y suficiente de agencias sanitarias por parte de Química Farmacéutica
- Economía presentó los resultados el desglose del proceso de costeo y cálculo de los valores unitarios para el proceso
- Analítica presentó el modelo de decisión económica que, en este caso, fue un árbol de decisiones sobre el cual se realizó la evaluación económica.
- Economía presentó una sinopsis sobre la interpretación de los modelos económicos, sus resultados y sus significados. Se explicó a los clínicos sobre la razón incremental de costos, el desenlace en medidas de utilidad, y los umbrales de aceptabilidad para la disposición a pagar. Finalmente, se explicó a los clínicos especialistas el significado de un resultado determinístico y probabilístico.
- Analítica presentó los resultados del ejercicio de evaluación económica para cada una de las seis preguntas.
- Se recordó a los expertos que la votación del proceso de posicionamiento se realiza única y exclusivamente sobre los fármacos que tienen indicación INVIMA y soporte en la literatura para la condición objeto de cada uno de los posicionamientos.

No ocurrieron declaraciones finales de los expertos temáticos sobre incongruencias en la evidencia presentada. Los expertos estuvieron de acuerdo con la revisión de seguridad y efectividad, y en los resultados de las evaluaciones económicas. Adicionalmente, confirmaron que los hallazgos son congruentes con su conocimiento y con su práctica clínica habitual.

## 6.2.4 Votación

Este ejercicio se realizó de manera anónima: los expertos recibieron un enlace a 6 formularios a través de google forms, uno por cada pregunta del posicionamiento terapéutico, en los cuales asignaron la posición correspondiente al tratamiento del grupo farmacológico. En la figura 7 se presentan los formularios enviados a los expertos.

**Figura 7. Formularios para la realización de la votación correspondiente al ejercicio de posicionamiento terapéutico.**

<p>Formulario para posicionamiento de neuromoduladores en polineuropatía (diabética)</p> <p>Neuropático I</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gabapentina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Duloxetina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Pregabalina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Oscarbacepina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Carbamacepina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	4	5	Gabapentina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Duloxetina	<input type="radio"/>	Pregabalina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Oscarbacepina	<input type="radio"/>	Carbamacepina	<input type="radio"/>	<p>Formulario para posicionamiento de analgésicos en polineuropatía (diabética)</p> <p>Polineuropatía (diabética) - Analgesia</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tramadol</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Tramadol + Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>												
	1	2	3	4	5																																																
Gabapentina	<input type="radio"/>																																																				
Duloxetina	<input type="radio"/>																																																				
Pregabalina	<input type="radio"/>																																																				
Oscarbacepina	<input type="radio"/>																																																				
Carbamacepina	<input type="radio"/>																																																				
	1	2	3																																																		
Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
<p>Formulario para posicionamiento de neuromoduladores en neuralgia (del trigémino)</p> <p>Neuralgia (del trigémino) - Neuromodulación</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Carbamacepina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Oscarbacepina</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	Carbamacepina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Oscarbacepina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<p>Formulario para posicionamiento de analgésicos en neuralgia (del trigémino)</p> <p>Neuralgia (del trigémino) Analgesia</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tramadol</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Tramadol + Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																											
	1	2																																																			
Carbamacepina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																			
Oscarbacepina	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																			
	1	2	3																																																		
Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
<p>Formulario para posicionamiento de neuromoduladores en mononeuropatía focal</p> <p>Mononeuropatía focal - Neuromodulación</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Lidocaina parche</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Caposicina de baja concentración</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	Lidocaina parche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Caposicina de baja concentración	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<p>Formulario para posicionamiento de analgésicos en mononeuropatía focal</p> <p>Mononeuropatía focal - Analgesia</p> <p>¿Cuál es la posición que asignaría a cada una de las siguientes opciones?</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Tramadol</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> <tr> <td>Tramadol + Acetaminofén</td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> <td><input type="radio"/></td> </tr> </tbody> </table>		1	2	3	Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																											
	1	2																																																			
Lidocaina parche	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																			
Caposicina de baja concentración	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																			
	1	2	3																																																		
Tramadol	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		
Tramadol + Acetaminofén	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>																																																		

Fuente: elaboración propia

La calificación de la votación se realizó de acuerdo con la regla de Borda. La regla de Borda a menudo se describe como un sistema de votación basado en el consenso en lugar de uno mayoritario, en el cual el votante da un (1) punto a su candidato preferido, 2 puntos a su segundo preferido, y así sucesivamente (como en un orden posicional descendente). Una vez contados todos los votos y sumados

Posicionamiento terapéutico para el tratamiento farmacológico del dolor crónico no oncológico de origen neuropático

los puntos, se genera una lista descendente (comenzando por la tecnología en salud con menos puntos hasta la tecnología en salud con más puntos).

Todos los participantes deben asignar el mismo número de posiciones, radicando allí el poder de decisión que posee cada individuo. El método de decisión colectiva de regla de Borda por sus características suele ser una de las mejores alternativas dentro de los métodos de elección en el que los votantes clasifican las opciones (p.ej. tecnologías en salud), por orden de preferencia (p.ej. beneficios terapéuticos y costos) (109). Numerosos autores han defendido este sistema de votación como uno de los más idóneos y fáciles de llevar a la práctica: Nitzan y Rubinstein (110), Saari (111), Dummett (112), García y Martínez (113,114), entre otros.

### 6.3 Resultados

Los resultados correspondientes al ejercicio de votación se presentan a continuación:

**Tabla 37. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en polineuropatía (diabética)**

Experto	Tecnología 1: Gabapentina	Tecnología 2: Duloxetina	Tecnología 3: Pregabalina	Tecnología 4: Oxcarbazepina	Tecnología 5: Carbamazepina
1	Posición 1	Posición 2	Posición 5	Posición 4	Posición 3
2	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5
3	Posición 1	Posición 2	Posición 5	Posición 3	Posición 4
4	Posición 1	Posición 4	Posición 2	Posición 5	Posición 3
5	Posición 1	Posición 2	Posición 3	Posición 4	Posición 5
6	Posición 1	Posición 3	Posición 2	Posición 4	Posición 5
7	Posición 3	Posición 1	Posición 2	Posición 4	Posición 5
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 3</b>	<b>Posición 4</b>	<b>Posición 5</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 38. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en polineuropatía (diabética)**

Experto	Tecnología 1: Tramadol	Tecnología 2: Acetaminofén	Tecnología 3: Acetaminofén + tramadol
1	Posición 2	Posición 1	Posición 3
2	Posición 1	Posición 2	Posición 3
3	Posición 1	Posición 3	Posición 2
4	Posición 2	Posición 1	Posición 3
5	Posición 2	Posición 3	Posición 1
6	Posición 2	Posición 1	Posición 3
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 3</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 39. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en neuralgia (del trigémino)**

Experto	Tecnología 1: Carbamazepina	Tecnología 2: Oxcarbazepina
1	Posición 1	Posición 2
2	Posición 1	Posición 2
3	Posición 2	Posición 1
4	Posición 1	Posición 2
5	Posición 1	Posición 2
6	Posición 2	Posición 1
7	Posición 1	Posición 2
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 40. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en neuralgia (del trigémino)**

Experto	Tecnología 1: Tramadol	Tecnología 2: Acetaminofén	Tecnología 3: Acetaminofén + tramadol
1	Posición 1	Posición 2	Posición 3
2	Posición 1	Posición 3	Posición 2
3	Posición 2	Posición 3	Posición 1
4	Posición 2	Posición 3	Posición 1
5	Posición 2	Posición 1	Posición 3
6	Posición 2	Posición 1	Posición 3
7	Posición 2	Posición 3	Posición 1
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 3</b>	<b>Posición 2</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 41. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de neuromoduladores en mononeuropatía focal**

Experto	Tecnología 1: lidocaína parche	Tecnología 2: capsaicina en baja concentración
1	Posición 1	Posición 2
2	Posición 1	Posición 2
3	Posición 1	Posición 2
4	Posición 1	Posición 2
5	Posición 1	Posición 2
6	Posición 1	Posición 2
7	Posición 1	Posición 2
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>

Fuente: elaboración propia

**Tabla 42. Resultados de la votación individual y final (regla de borda) para el posicionamiento terapéutico de analgésicos en mononeuropatía focal**

Experto	Tecnología 1: Tramadol	Tecnología 2: Acetaminofén	Tecnología 3: Acetaminofén + tramadol
1	Posición 2	Posición 1	Posición 3
2	Posición 1	Posición 2	Posición 3
3	Posición 2	Posición 3	Posición 1
4	Posición 2	Posición 3	Posición 1
5	Posición 2	Posición 1	Posición 3
6	Posición 2	Posición 1	Posición 3
7	Posición 1	Posición 3	Posición 2
Posición final	<b>Posición 1</b>	<b>Posición 2</b>	<b>Posición 3</b>

Fuente: elaboración propia

Las moléculas no posicionadas debido a la falta de evidencia o no poseer indicación INVIMA se evidencian en la tabla 46. El orden de enumeración es alfabético y no refleja en ningún caso una posición.

**Tabla 43. Grupos terapéuticos y tecnologías no llevadas a posicionamiento terapéutico debido a falta de evidencia en la literatura o indicación INVIMA**

Condición	Grupos terapéuticos y tecnologías
<b>Neuromoduladores en polineuropatía (diabética)</b>	<p><b>Medicamentos con aprobación INVIMA para la condición y sin evidencia de su efectividad o seguridad en la revisión de la literatura</b></p> <p>Ácido tióctico Clomipramina Imipramina Tiamina</p> <p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b></p> <p>Ácido valproico Amitriptilina Cannabidiol Desvenlafaxina Fenitoína Lacosamida</p>
<b>Analgésicos en polineuropatía (diabética)</b>	<p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b></p> <p>Codeína/Acetaminofén Hidrocodona/Acetaminofén</p>
<b>Neuromoduladores en neuralgia (del trigémino y post-herpética)</b>	<p><b>Medicamentos con aprobación INVIMA para la condición y sin evidencia de su efectividad o seguridad en la revisión de la literatura</b></p> <p>Ácido tióctico Clomipramina Duloxetina Gabapentina Imipramina</p>

	<p>Pregabalina Tiamina</p> <p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b> Ácido valproico Amitriptilina Cannabidiol Desvenlafaxina Fenitoína Lacosamida</p>
<b>Analgésicos en neuralgia (del trigémino y post-herpética)</b>	<p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b> Codeína/Acetaminofén Hidrocodona/Acetaminofén</p>
<b>Neuromoduladores en neuropatía focal (postraumática)</b>	<p><b>Medicamentos con aprobación INVIMA para la condición y sin evidencia de su efectividad o seguridad en la revisión de la literatura</b> Ácido tióctico Carbamazepina Clomipramina Duloxetina Gabapentina Imipramina Oxcarbazepina Pregabalina Tiamina</p> <p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b> Ácido valproico Amitriptilina Cannabidiol Desvenlafaxina Fenitoína Lacosamida</p>
<b>Analgésicos en neuropatía focal (postraumática)</b>	<p><b>Medicamentos con aprobación INVIMA para la condición y sin evidencia de su efectividad o seguridad en la revisión de la literatura</b></p> <p><b>AINES de uso tópico</b> Meloxicam Etofenamato Piroxicam Ketoprofeno Naproxeno Ibuprofeno Diclofenaco Nimesulida</p> <p><b>Medicamentos sin aprobación INVIMA</b> Codeína/Acetaminofén Hidrocodona/Acetaminofén</p>

Fuente: elaboración propia

## 6.4 Recomendación de posicionamiento terapéutico

Con base en el proceso previamente descrito, se generó la recomendación en la cual se presentan los resultados del posicionamiento terapéutico en una escala ordinal, según su relevancia terapéutica, la opinión de los expertos, perfil de efectividad, seguridad y costos:

**Tabla 44. Resumen del posicionamiento terapéutico**

Condición de salud	Grupo terapéutico	Tecnología	Posición
Polineuropatía (diabética)	Neuromoduladores	Gabapentina	Posición 1
		Duloxetina	Posición 2
		Pregabalina	Posición 3
		Oxcarbazepina	Posición 4
		Carbamazepina	Posición 5
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1
		Acetaminofén	Posición 2
Tramadol + acetaminofén		Posición 3	
Neuralgia (del trigémino)	Neuromoduladores	Carbamazepina	Posición 1
		Oxcarbazepina	Posición 2
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1
		Tramadol + acetaminofén	Posición 2
		Acetaminofén	Posición 3
Mononeuropatía focal	Neuromoduladores	Lidocaína parche	Posición 1
		Capsaicina de baja concentración	Posición 2
	Analgésicos	Tramadol	Posición 1
		Acetaminofén	Posición 2
		Tramadol + acetaminofén	Posición 3

Fuente: elaboración propia

## 6.5 Conclusiones y consideraciones adicionales del posicionamiento terapéutico

- De acuerdo con los tres escenarios clínicos planteados de dolor neuropático no oncológico, y la mejor evidencia disponible, solo se posicionan fármacos en dos grupos terapéuticos: neuromoduladores y analgésicos.
- Algunas de las limitaciones encontradas en el ejercicio de la síntesis de la evidencia y posicionamiento terapéutico fueron: a) la ausencia de evidencia en efectividad sobre la mayoría de los desenlaces planteados en la pregunta

de investigación, con excepción de la evaluación de la intensidad del dolor; b) la imposibilidad de dar recomendaciones sobre grupos terapéuticos con ausencia de evidencia, como el caso de antiinflamatorios y; c) la necesidad de extrapolar información para dar respuesta al posicionamiento de patologías a partir de otras condiciones análogas.

- En pacientes con neuropatía diabética, la gabapentina es el neuromodulador de primera elección que, a pesar de tener bajo nivel de certeza en la evidencia, es la opción dominante sobre las otras opciones, en orden decreciente: duloxetina, pregabalina, oxcarbazepina y carbamazepina. La duloxetina, como segunda opción terapéutica, tiene evidencia que demuestra eficacia sobre el manejo del dolor neuropático y es costo efectiva en comparación con pregabalina, mostrando una probabilidad de costo efectividad creciente según la disposición a pagar del pagador (3,5% de las veces). Estos resultados de análisis de costo efectividad para neuromoduladores en dolor neuropático son consistentes con otras evaluaciones económicas, en particular NICE, 2013. En las limitaciones del análisis se resalta la no disponibilidad de información de efectividad y seguridad para la modelación de todas las alternativas de evaluación consideradas y grupos terapéuticos considerados.
- El perfil de seguridad para los neuromoduladores se presenta con baja probabilidad de toxicidad, sin embargo, hay alta frecuencia de eventos adversos no serios que pueden limitar el uso o tolerancia a estos.
- En pacientes con neuropatía focal, la lidocaína en parche es la opción de primera elección, cuya recomendación se sustenta principalmente en evidencia indirecta de otras condiciones similares. La capsaicina en concentración baja fue la segunda opción de manejo, sin embargo, su efectividad es inferior a la de la lidocaína. En Colombia no se dispone de capsaicina en parche de alta concentración.
- Entre los analgésicos, por las características intrínsecas del dolor y la evidencia encontrada, se prefieren los opioides como el tramadol, solo o en combinación con acetaminofén, para manejo de patologías como neuropatía diabética, neuralgia del trigémino y mononeuropatía focal.
- El perfil de seguridad de las opciones de analgésicos como acetaminofén y tramadol evidencia un riesgo de toxicidad por uso de dosis inadecuadas, evidenciado principalmente en alertas sanitarias de agencias reguladoras de varios países, exige tener un adecuado control sobre las dosis formuladas sobre los pacientes con dolor neuropático.
- Considerando la disponibilidad de evidencia disponible en torno a la efectividad y seguridad de los medicamentos, se desarrolló la evaluación de costo efectividad para los siguientes medicamentos: duloxetina, gabapentina, pregabalina, carbamazepina y oxcarbazepina. Los resultados de caso base sugieren que la gabapentina es la estrategia costo-efectiva y, de hecho, es dominante: tiene mayor efectividad y menores costos que las demás alternativas. Por otra parte, el análisis mediante el marco del BMN, calculado con base en un umbral equivalente a un PIB per cápita, muestra que gabapentina es la opción costo-efectiva, pues tiene el mayor BMN,

equivalente a \$ 16.719.917. Con base en esto, se concluye que desde la perspectiva del análisis económico la posición de las alternativas es, en ese orden: gabapentina, duloxetina, pregabalina, oxcarbazepina y carbamazepina.

- Finalmente, el presente documento corresponde a un ejercicio amplio y suficiente de evaluación de la efectividad, seguridad y análisis económico de las tecnologías para la condición en salud específica. Sin embargo, se debe recordar que durante los insumos para el posicionamiento se sintetizó información sobre tecnologías sin aprobación específica para la condición por el INVIMA. Esta información se plasmó para minimizar el riesgo de sesgo de información y permitir un ejercicio exhaustivo de revisión de la literatura, sin embargo, esto no constituye una autorización para su uso en alguna de las condiciones de salud, ya que todo uso de tecnología sanitaria en Colombia tiene que adscribirse a la normativa vigente y a la aprobación explícita para su uso por parte del INVIMA, como agencia responsable de la vigilancia de medicamentos en el país.

## 7 Referencias bibliográficas

1. Cañón Betancourt LA, Pinzón Flórez CE, Avellaneda P, Rodríguez E, Basto S, Vanegas Escamilla EP. Marco de referencia, proceso y procedimientos del posicionamiento terapéutico en el sistema de salud colombiano. Bogotá D.C., Colombia: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2018.
2. Murphy D, Lester D, Clay Smither F, Balakhanlou E. Peripheral neuropathic pain. *NeuroRehabilitation*. 2020 Jan;47(3):265–83.
3. Pérez Deago B. Neuropatía periférica. *AMF Actual en Med Fam*. 2020;16(11):648–58.
4. Terminology | International Association for the Study of Pain.
5. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. Vol. 175, *Revue Neurologique*. Elsevier Masson SAS; 2019. p. 16–25.
6. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2016. p. 372–85.
7. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. Vol. 8, *The Lancet Neurology*. Elsevier; 2009. p. 857–68.
8. Finnerup NB. Neuropathic pain and spasticity: Intricate consequences of spinal cord injury. Vol. 55, *Spinal Cord*. Nature Publishing Group; 2017. p. 1046–50.
9. Barros GAM de, Colhado OCG, Giublin ML. Clinical presentation and diagnosis of neuropathic pain. *Rev Dor*. 2016;17:15–9.
10. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP

- classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), and Task Force for the Classification of Chronic Pain of the International Association for the Pain. 2019;160(1):53–9.
11. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. Vol. 21, Current Pain and Headache Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017. p. 1–11.
  12. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. Vol. 155, Pain. Elsevier B.V.; 2014. p. 654–62.
  13. Yovera-Aldana M, Velasquez-Rimachi V, Huerta-Rosario A, More-Yupanqui MD, Osoreo-Flores M, Espinoza R, et al. Prevalence and incidence of diabetic peripheral neuropathy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and metaanalysis. PLoS One. 2021 May;16(5 May):e0251642.
  14. L S-L, A C-C, AG A, MN C, MA E, LG G-O, et al. Diabetes in Latin America: Prevalence, Complications, and Socio-Economic Impact. Int J Diabetes Clin Res. 2019 Sep;6(3).
  15. Singer J, Conigliaro A, Spina E, Law SW, Levine SR. Central poststroke pain: A systematic review. Int J stroke Off J Int Stroke Soc. 2017 Jun;12(4):343–55.
  16. Kuo C-L, Hu G-C. Post-stroke Spasticity: A Review of Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments. Int J Gerontol [Internet]. 2018;12(4):280–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1873959818300073>
  17. Yust-Katz S, Hershkovitz R, Gurevich T, Djaldetti R. Pain in Extrapyrarnidal Neurodegenerative Diseases. Clin J Pain. 2017 Jul;33(7):635–9.
  18. Zamorano A. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático.
  19. Caviedes BE, Herranz JL. Avances en la fisiopatología y en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Neurol. 2002;35(11):1037–48.
  20. Maritza Velasco V. Dolor neuropático. Rev Médica Clínica Las Condes. 2014 Jul;25(4):625–34.
  21. Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. Neurol Argentina. 2013 Sep;5(SUPPL.1):1–7.
  22. Residente P, Prada-gaviria DM. Anticonvulsivantes en dolor neuropático. 2003;(63):209–13.
  23. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics. ATC/DDD Index 2021. 2021.
  24. Baron R, Binder A, Wasner G. Sektion für Neurologische Schmerzforchung und-therapie Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol. 2010;9:807–26.
  25. Florez J. Farmacología Humana. 6a edición. S.A. EE, editor. 2014. 1197 p.

26. Científica La Sed Y Jornada De Actualización En Dolor V DE, Moreno-Brea MR, Micó JA. ¿Cuáles son los criterios de utilización que se siguen y cuáles son los antidepresivos a emplear en el dolor neuropático?
27. Mendlik MT, Uritsky TJ. Treatment of Neuropathic Pain. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;15.
28. Vidal MA, Calderón E, Román D, Pérez-Bustamante F T. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2004. p. 306–18.
29. Riera JM, Quintosa JR, Marcos AV, Rosado MC. LEX ARTIS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR. 2012.
30. Vallejo M, Ruiz F. Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides. *Opioides en la práctica médica.* 2009. 1–18 p.
31. Corredor RG. Dolor crónico en neurología: enfoque y tratamiento. In: *Asociación Colombiana de Neurología.* 2004. p. 20.
32. Brito CC, Carvallo FB, Velasco JA, Güitrón EC. Aplicaciones clínicas del ácido tióctico (ácido  $\alpha$ -lipoico) en pacientes con neuropatía diabética sintomática: revisión. *Med Interna México.* 2007;23(2):151–8.
33. Torres A, Rubio G. Efecto analgésico de las vitaminas del complejo B, a 50 años de la primera combinación fija de tiamina, piridoxina y cianocobalamina. *Med Interna México.* 28(5):2012.
34. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA). Sistema de Tramites en Línea - Consultas Públicas.
35. Kluwer W. UpToDate®. 2021.
36. Social M de S y P. Resolución 315 del 2020. 2020. p. 1–2.
37. Salud Y Protección Social Resolución Número M DE. Resolución Número 000244 de 2019. 2019;(31).
38. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacología básica y clínica.* 2010. 915–937 p.
39. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS). CIMA: Centro de información de medicamentos - Buscador para profesionales sanitarios.
40. Asociación latinoamericana de cuidados paliativos (ALCP). *Uso de opioides en tratamiento del dolor - Manual para latinoamérica.* 2009. p. 112.
41. Bio Ciencias; Cardoso-Ortiz R, López-Luna J, Lor MA, Cuevas-Flores KB, Flores De La Torre MR, Covarrubias JA. Opioids: Pharmacology and epidemiology. *Rev Bio Ciencias.* 2020;7:955.
42. Portolés A; Lizasoain, J; Leza, J.C.; Moro, M.A; PLM. Velazquez- *Farmacología Básica y Clínica.* 18a Edició. Editorial médica Panamericana;

2008. 1369 p.

43. Papanas N, Ziegler D. Neuropatía diabética - Trabajos de actualización (Ácido tióctico en neuropatía diabética). *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15(18):2721-2731 (5-7).
44. Wolters Kluwer. Lexicomp ®: Evidence-Based Drug Referential Solutions. 2021.
45. Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS. Medicamentos a un clic. 2021.
46. Gopalakrishna G, Mustafa RA, Davenport C, Scholten RJPM, Hyde C, Brozek J et al. Applying Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) to diagnostic tests was challenging but doable. *J Clin Epidemiol.* 2014;67(7):760–8.
47. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G OA. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. GRADE Work Gr. 2013;
48. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad clínica, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2020.
49. McMaster University. Search Filters for MEDLINE in Ovid Syntax and the PubMed translation [Internet]. 2016 [cited 2021 Feb 6]. Available from: [https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru\\_hedges\\_medline\\_strategies.aspx](https://hiru.mcmaster.ca/hiru/hiru_hedges_medline_strategies.aspx)
50. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016 Dec;5(1):210.
51. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2009;151(4):W65-94.
52. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Heal.* 2011;14(4):417–28.
53. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value Heal.* 2011;14(4):429–37.
54. Schmetz A EH. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG). 2017;
55. Morche J, Freitag S, Hoffmann F, Rissling O, Langer G, Nußbaumer-Streit B et al. [GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body

- of evidence]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2020;150–152:124–33.
56. Cochrane Methods Bias. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials. 2020;
  57. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* John Wiley Sons. 2019;
  58. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ Br Med.* 2014;349:g5630.
  59. Asrar M, Kumari S, Sekhar B, Bhansali A, Bansal D. Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2021;24(1):E1–14.
  60. Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JPA. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ.* 2013 May;346.
  61. Sadeghirad B, Brignardello-Petersen R, Johnston B, Guyatt G, Beyene J. Comparing Bayesian and Frequentist Approaches for network meta-analysis: An empirical study. *Glob Evid Summit, Cape Town, South Africa Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9.
  62. Rücker G, Schwarzer G. Ranking treatments in frequentist network meta-analysis works without resampling methods. *BMC Med Res Methodol* 2015 151. 2015 Jul;15(1):1–9.
  63. Rücker G, Schwarzer G, Krahn U, König J. Netmeta: Network meta-analysis using frequentist methods. *R Packag Version 09–0.* 2016;
  64. Van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2017 Apr;39(4):787-803.e18.
  65. Yang F, Lin Q, Dong L, Gao X, Zhang S. Efficacy of 8 Different Drug Treatments for Patients With Trigeminal Neuralgia: A Network Meta-analysis. *Clin J Pain.* 2018;34(7):685–90.
  66. Liu X, Wei L, Zeng Q, Lin K, Zhang J. The Treatment of Topical Drugs for Postherpetic Neuralgia: A Network Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2020;23:541–51.
  67. Sommer C, Klose P, Welsch P, Petzke F, Häuser W. Opioids for chronic non-cancer neuropathic pain. An updated systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration. Vol. 24, *European Journal of Pain (United Kingdom).* Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3–18.
  68. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de

- evaluaciones económicas en salud. 2014. 1–67 p.
69. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May;397(10289):2082–97.
  70. International Association for the Study of Pain. Neuropathic pain\*. Washington, D.C.; 2021. (Terminology).
  71. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. First Edit. NICE clinical guidelines. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2013. p. 138. (NICE clinical guidelines).
  72. Agència de Qualitat, i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Guía de atención a los pacientes con dolor crónico no oncológico utilizando analgésicos opioides. Primera Ed. Guía de Práctica Clínica. Barcelona, España: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2018. p. 130. (Guía de Práctica Clínica).
  73. Tauben, David; Stacey BR. Pharmacologic management of chronic non-cancer pain in adults. Topic 1266. Fishman, Scott; Crowley M, editor. UpToDate. Wolters Kluwer; 2021.
  74. Sullivan W, Hirst M, Beard S, Gladwell D, Fagnani F, López Bastida J, et al. Economic evaluation in chronic pain: a systematic review and de novo flexible economic model. *Eur J Heal Econ*. 2016 Jul;17(6):755–70.
  75. Ceballos-González M, Orozco-Ramírez LE, Sierra-Abaunza JM, Sánchez-Higuera EL, Lugo-Agudelo LH. Análisis de costo-efectividad de cinco estrategias farmacológicas para el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático en Colombia. *Iatreia*. 2017 May;29(4-S2 SE-Suplemento).
  76. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005 Jan;113(1):9–19.
  77. Torrance N, Elliott AM, Lee AJ, Smith BH. Severe chronic pain is associated with increased 10 year mortality. A cohort record linkage study. *Eur J Pain*. 2010 Apr;14(4):380–6.
  78. Tarride J-E, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for the management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: A Canadian perspective. *Clin Ther*. 2006 Aug;28(11):1922–34.
  79. Carlos F, Espejel L, Novick D, López R, Flores D. Duloxetina para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa en Venezuela: evaluación económica. *Medwave*. 2015 Aug;15(08):e6265–e6265.
  80. Chevalier P, Lamotte M, Van Campenhout H, Eyckerman R, Annemans L. Cost-utility of pregabalin as add-on to usual care versus usual care alone in the management of peripheral neuropathic pain in Belgium. *J Med Econ*. 2013;16(5):596–605.

81. Bellows BK, Dahal A, Jiao T, Biskupiak J. A Cost-Utility Analysis of Pregabalin Versus Duloxetine for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2012 Aug;26(2):153–64.
82. Bellows BK, Nelson RE, Oderda GM, LaFleur J. Long-term cost-effectiveness of initiating treatment for painful diabetic neuropathy with pregabalin, duloxetine, gabapentin, or desipramine. *Pain.* 2016 Sep;157(1):203–13.
83. K. VL, L. E, L. A, M. G, W. V, T. VB. The cost effectiveness of 123I-FP-CIT SPECT imaging in patients with an uncertain clinical diagnosis of parkinsonism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(7):1367–76.
84. Liedgens H, Hertel N, Gabriel A, Nuijten M, Dakin H, Mitchell S, et al. Cost-Effectiveness Analysis of a Lidocaine 5% Medicated Plaster Compared with Gabapentin and Pregabalin for Treating Postherpetic Neuralgia: A German Perspective. *Clin Drug Investig.* 2008 Aug;28(9):583–601.
85. Ritchie M, Liedgens H, Nuijten M. Cost Effectiveness of a Lidocaine 5% Medicated Plaster Compared with Pregabalin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia in the UK: A Markov Model Analysis. *Clin Drug Investig.* 2010 Aug;30(2):71–87.
86. Zeng F, Wang M, Zhang D. Cost-effectiveness analysis of 5% lidocaine-medicated plaster compared with pregabalin for the treatment of post-herpetic neuralgia in China. *Ann Palliat Med.* 2021 Apr;10(4):4493–501.
87. Civil S para AJ-C. Decreto N° 7.646, de 21 de dezembro de 2011. 2011;
88. Sadosky A, Igarashi A, Akazawa M, Murata T, Taguchi T, Ebata N, et al. Cost-effectiveness analysis of pregabalin for treatment of chronic low back pain in patients with accompanying lower limb pain (neuropathic component) in Japan. *Clin Outcomes Res.* 2015 Oct;505.
89. Cepeda MS, Farrar JT. Economic Evaluation of Oral Treatments for Neuropathic Pain. *J Pain.* 2006 Aug;7(2):119–28.
90. Tyree GA, Sarkar R, Bellows BK, Ellis RJ, Atkinson JH, Marcotte TD, et al. A Cost-Effectiveness Model for Adjunctive Smoked Cannabis in the Treatment of Chronic Neuropathic Pain. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2019 Mar;4(1):62–72.
91. Rodríguez MJ, Díaz S, Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J. Cost-effectiveness analysis of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2007 Aug;23(10):2585–96.
92. Beard SM, McCrink L, Le TK, Garcia-Cebrian A, Monz B, Malik RA. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK. *Curr Med Res Opin.* 2008 Aug;24(2):385–99.
93. Khemani RG, Smith L, Lopez-Fernandez YM, Kwok J, Morzov R, Klein MJ, et al. Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology

- (PARDIE): an international, observational study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(2):115–28.
94. O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A Cost-Utility Comparison of Four First-Line Medications in Painful Diabetic Neuropathy: *Pharmacoeconomics.* 2008 Aug;26(12):1045–64.
  95. O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG. A Cost-Effectiveness Comparison of Desipramine, Gabapentin, and Pregabalin for Treating Postherpetic Neuralgia: DESIPRAMINE MOST COST-EFFECTIVE IN PHN PATIENTS. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Aug;55(8):1176–84.
  96. Wu EQ, Birnbaum HG, Mareva MN, Le TK, Robinson RL, Rosen A, et al. Cost-Effectiveness of Duloxetine Versus Routine Treatment for U.S. Patients With Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. *J Pain.* 2006 Aug;7(6):399–407.
  97. Carlos F, Ramírez-Gómez J, Dueñas H, Galindo-Suárez RM, Ramos E. Economic evaluation of duloxetine as a first-line treatment for painful diabetic peripheral neuropathy in Mexico. *J Med Econ.* 2012 Aug;15(2):233–44.
  98. Annemans L, Caekelbergh K, Morlion B, Hans G, De Cock P, Marbaix S. A cost-utility analysis of pregabalin in the management of peripheral neuropathic pain. *Acta Clin Belg.* 2008 Sep;63(3):170–8.
  99. Ministerio de Salud y Protección Social. SISMED - Sistema de Información de Precios de Medicamentos. Bogotá D.C., Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021.
  100. Ministerio de Salud y Protección Social. Base de datos para el Estudio de suficiencia y de los mecanismos de ajuste del riesgo para el cálculo de la Unidad de Pago por Capitación, recursos para garantizar la financiación de tecnologías y servicios de salud en los regímenes Contributivo y Subsidiado. Bogotá D.C., Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2021.
  101. Dirección de Regulación de Beneficios Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud. Aplicación de la metodología para la definición del presupuesto máximo a transferir Entidades Promotoras de Salud de los Regímenes Contributivo y Subsidiado y a las Entidades Obligadas a Compensar - EOC, en la vigencia 2020. Bogotá - Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2020. p. 1353.
  102. Zhang, Chao; Geng P, Gouyi Zengx. Application of netmeta package in R language to implement network meta-analysis. *Chinese J Evidence-Based Med.* 2014;14(5):625–30.
  103. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain.* 2006 Feb;10(2):127–127.
  104. Lee M-Y, Kang H-J, Park S-Y, Kim H-L, Han E, Lee E-K. Cost-effectiveness of Tolvaptan for Euvolemic or Hypervolemic Hyponatremia. *Clin Ther.* 2014 Sep;36(9):1183–94.

105. Camacho EM, Shields G, Lovell K, Coventry PA, Morrison AP, Davies LM. A (five-)level playing field for mental health conditions?: exploratory analysis of EQ-5D-5L-derived utility values. *Qual Life Res.* 2018 Mar;27(3):717–24.
106. Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4. ed. Oxford: Oxford Univ. Press; 2015. 445 p.
107. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. *Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en Salud.* 2014.
108. DANE. *Producto Interno Bruto (PIB). Cuentas Nacionales Anuales.*
109. Borda J. *Mémoire sur les élections au scrutin.* París: Histoire de l'Académie Royale des Sciences; 1784.
110. Nitzan S, Rubinstein A. A Further Characterization of Borda Ranking Method. *Public Choice.* 1981;36(1):153–8.
111. Saari D. *Basic geometry of voting.* Berlín: Springer-Verlag; 1995.
112. Dummett M. The Borda count and agenda manipulation. *Soc Choice Welfare.* 1998;15:289–296.
113. García-Lapresta JL, Martínez-Panero M. Borda Count Versus Approval Voting: A Fuzzy Approach. *Public Choice.* 2002 Jul;112(1/2):167–84.
114. García J, Martínez M. Extensiones discretas de la regla de borda: un estudio comparativo. 2003.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.linkedin.com/company/ietscolombia)



[IETSColombia](https://www.instagram.com/IETSColombia)



[ietscolombia](https://www.soundcloud.com/ietscolombia)



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud](https://www.youtube.com/InstitutoEvaluaciónTecnológicaenSalud)