

Lima, 16 de diciembre de 2019


SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 028-2019

Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos no resecables



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

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



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos no resecables


Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019

*Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 28-2019*

Formulario aprobado por RD N° 095 -2018-DG-CNSP/INS

FECHA: 01 / 07 /2018


Página 2 de 25

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

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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


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

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

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

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

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

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

Autor

María Calderon¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

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

Cita recomendada: Instituto Nacional de Salud (Perú). **Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos no reseables.** Elaborado por María Calderón. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 28-2019.

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



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


TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN.....	11
II. OBJETIVO.....	13
III. MÉTODO.....	14
IV. RESULTADOS.....	17
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	21
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	21
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS	22
X. ANEXOS.....	23

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

MENSAJES CLAVE

- Los únicos tratamientos disponibles como cura potencial para la hepatocarcinoma son el trasplante hepático y resección. Varias terapias loco-regionales han sido usadas ampliamente para manejar a los pacientes con HC avanzado o como terapia puente para pacientes con enfermedad temprana e intermedia. Dentro de estas terapias, la terapia de quimioembolización convencional (TACE) usa como agente quimiembólico al aceite iodinado de amapola o lipiodol como un agente para embolización intra-arterial debido a su viscosidad e insolubilidad en el agua.
- El aceite iodado de Amapola (adormidera), también conocido como “lipiodol” es un éster etílico de los ácidos grasos yodados del *aceite* de amapola. En el presente documento, cada vez que se mencione TACE convencional, se referirá a TACE utilizando lipiodol o aceite de amapola.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del aceite iodado de amapola para quimioembolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos.
- Se seleccionó una RS, un estudio observacional comparativo. Además, se seleccionaron dos GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas regionales.
- La evidencia comparativa del uso de aceite de amapola para quimioembolización en tumores hepática es escasa. Basado en un estudio comparativo no se evidencia diferencia entre TACE convencional y del TACE con partículas cargadas con agente terapéutico. Comparado con intervenciones de cuidados paliativos, TACE convencional ofrece una alta supervivencia, enfermedad libre de progresión, entre otros. Dos GPC recomiendan el uso de TACE convencional para tratamiento de tumores no resecables. Sin embargo consideran que TACE con partículas cargadas con agente terapéutico podría ser una opción beneficiosa en comparación del TACE convencional con aceite de amapola.

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

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos se pueden dividir en benignos y malignos. El tumor hepático benigno sólido más frecuente es el hemangioma seguido de la hiperplasia nodular focal, y el tumor quístico simple. Por otro lado, el tumor hepático maligno primario más frecuente es la hepatocarcinoma (HC).

a. Cuadro clínico

Los únicos tratamientos disponibles como cura potencial para el HC son el trasplante hepático y resección. Varias terapias locoregionales han sido usadas ampliamente para manejar a los pacientes con HC avanzado o como terapia puente para pacientes con enfermedad temprana e intermedia. Dentro de estas terapias, la terapia de quimioembolización convencional (TACE) usa como agente quimiembólico al aceite iodinado de amapola o lipiodol como un agente para embolización intra-arterial debido a su viscosidad e insolubilidad en el agua.

b. Tecnología sanitaria

El aceite iodado de Amapola (adormidera), también conocido como “lipiodol” es un éster etílico de los ácidos grasos yodados del *aceite* de amapola. El aceite iodado es un producto de adición yodado de un aceite o aceites vegetales, que contiene el 30-42% de yodo orgánico combinado. Es estéril, insoluble en agua, soluble en éter, cloroformo o bencina de petróleo. Se usa como medio de contraste para estudios como histerosalpingografía, linfografía, sialografía y como uso selectivo intra-arterial hepático con diagnóstico conocido de HC (para estudio y para quimioembolizaciones). En el presente documento, cada vez que se mencione TACE convencional, se referirá a TACE utilizando lipiodol o aceite de amapola.


OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del aceite iodado de amapola para quimio embolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas: MEDLINE, LILACS, COCHRANE, así como en buscadores genéricos de Internet incluyendo Google Scholar y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda dentro de la información generada por

*Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 28-2019*

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


las principales instituciones internacionales de oncología y agencias de tecnologías sanitarias que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC).

RESULTADOS

Se seleccionó una RS, un estudio observacional comparativo. Además, se seleccionaron dos GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas regionales.

En el 2015 se publicó un estudio prospectivo unicéntrico no randomizado con dos grupos paralelos, realizado en Alemania donde comparaba TACE convencional versus quimioembolización con partículas cargadas con agente terapéutico (debTACE) para el tratamiento de hepatocarcinoma (n=250). La media de número de sesiones fue 4.0 ± 3.1 en el grupo TACE convencional versus 2.9 ± 1.8 en el grupo deb-TACE. Un total de 97 pacientes tuvo tratamiento subsecuente después de cese del tratamiento con TACE, pero los tratamientos subsecuentes no difirieron significativamente entre ambos grupos ($p > 0.05$). La supervivencia media en el grupo TACE convencional fue 409 días (95 % CI: 321–488 days), comparado con 369 días (95 % CI: 310–589 days) en el grupo debTACE ($p = 0.76$).

Una RS (2016) evaluó la eficacia y seguridad de la quimioembolización transarterial para el hepatocarcinoma. La revisión de la literatura finalizó el año 2013 y se incluyeron ECAs y estudios observacionales. En el análisis de eficacia, se evaluaron 101 artículos (N=10 108). Si bien se incluyeron estudios comparativos (terapia estándar, cuidados paliativos), se analizaron en metaanálisis solo los brazos que recibieron cTACE con lipiodol. La supervivencia global fue de 19.4 meses (95% CI: 16.2-22.6), la supervivencia fue de 81.0% a los 6 meses post-TACE, 70.3% al año, 51.8% a los 2 años, 40.4% a los 3 años, y 32.4% a los 5 años. Como objetivos secundarios, once estudios presentaron datos en la supervivencia libre de progresión (PFS) en varias medidas. La mediana fue evaluada en sólo 6 estudios y ubicada entre 3 a 9 meses. Ocho estudios presentaron resultados en tiempo para progresión (TTP), la mediana fue de 3.1 a 13.5 meses, la ratio de objetivo respuesta, definido como la suma de respuesta parcial y completa fue de 52.5% (95% CI: 43.6-61.5). En el análisis de seguridad se precisaron los eventos adversos, en 217 estudios seleccionados se reportaron 21 461 eventos adversos (pacientes N=15 351). La mayoría de efectos adversos estuvo relacionada a la presencia de síndrome post-embolización, lo cual incluye anomalías de enzimas hepáticas 18.1% de todos los efectos adversos, fiebre 17.2%, dolor abdominal 11%, vómitos 6%, náusea 1.7%. Con respecto a mortalidad general se presentó en un 0.6% de los

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


pacientes, la causa más frecuente fue relacionada a insuficiencia hepática aguda, descrita como falla hepática (n=59) o encefalopatía/coma hepático (n=9). (No se reportaron edades de los pacientes)

Dos GPC (Estados Unidos 2018 y Europa 2012) recomiendan el uso de TACE convencional para tratamiento de tumores no resecable. Sin embargo, los dos documentos mencionan que TACE con partículas cargadas con agente terapéutico (debTACE) podría ser una opción beneficiosa en comparación del TACE convencional con aceite de amapola.

CONCLUSIONES

La evidencia comparativa del uso de aceite de amapola para quimioembolización en tumores hepática es escasa. Basado en un estudio comparativo no se evidencia diferencia entre TACE convencional y del TACE con partículas cargadas con agente terapéutico. Comparado con intervenciones de cuidados paliativos, TACE convencional ofrece una alta supervivencia, enfermedad libre de progresión, entre otros. Dos GPC recomiendan el uso de TACE convencional para tratamiento de tumores no resecables. Sin embargo, consideran que TACE con partículas cargadas con agente terapéutico podría ser una opción beneficiosa en comparación del TACE convencional con aceite de amapola.

PALABRAS CLAVES: lipiodol, aceite de amapola, quimioembolización

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


I. INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos se pueden dividir en benignos y malignos. El tumor hepático benigno sólido más frecuente es el hemangioma seguido de la hiperplasia nodular focal, y el tumor quístico simple. La mayoría de estos tumores son asintomáticos, y constituyen hallazgos casuales en pruebas de imagen realizadas por otros motivos que generalmente no precisan tratamiento ni seguimiento. En ocasiones, el diagnóstico diferencial con tumores malignos hepáticos es difícil y esto constituye el principal motivo para la resección quirúrgica, así como la presencia de síntomas o complicaciones [1-3]. Por otro lado, el tumor hepático maligno primario más frecuente es el hepatocarcinoma (80-90% de los casos) siendo la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial [4, 5]. En América Latina, la información acerca de la prevalencia, incidencia y factores de riesgo para HC es escasa. En el Perú, se cuentan con muy pocos estudios e información al respecto. En el 2009, se publicó una serie de 36 pacientes diagnosticados con HC durante el periodo de un año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud, de ellos el 69% fueron cirróticos, siendo las etiologías más frecuentes: infección por virus de Hepatitis B (VHB) (38,9%), criptogénica (30,6%) e infección por virus de Hepatitis C (VHC) (16,6%) [2]. Además, en el año 2007 se publica un estudio del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el cual la etiología más frecuente es la infección crónica por VHB (muestra de 232 resecciones hepáticas por HC con 16% de pacientes cirróticos [6]. Se estima que entre el 60 y el 90% de los HC están asociados a cirrosis [4, 5].

I.1 Cuadro clínico

Los factores de riesgo más comúnmente asociados son la infección con VHB o VHC, especialmente en países en vías de desarrollo, así como la presencia de cirrosis y la exposición a aflatoxinas [4, 5, 7].

El diagnóstico definitivo se da mediante la biopsia que se indica cuando los hallazgos de imágenes son atípicos (grado de recomendación C, nivel de evidencia 3b), sin embargo, el diagnóstico histológico no es necesario cuando el diagnóstico de HC por imágenes es claro (grado de recomendación A, nivel de evidencia 1a) [8].

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


Solo un porcentaje pequeño de pacientes con HC (20 -30%) son diagnosticados en un estadio temprano, cuando tratamientos de primera línea puede ser efectivos. La mayoría de pacientes con HC (más de 70%) son diagnosticados como no resecables con un pronóstico desfavorable. Las actuales guías de tratamiento recomiendan terapia loco-regional con quimioembolización transarterial (TACE, por sus siglas en inglés transarterial chemoembolization) y terapia sistémica con sorafenib como primera línea de tratamiento para grados intermedio y avanzados de la enfermedad. Sin embargo, múltiples factores incluyendo contraindicaciones, consideraciones técnicas y toxicidad relacionada al tratamiento, proponen retos significativos en el logro de buenos resultados en el tratamiento, resaltando la necesidad de un cambio en el paradigma del manejo de estos pacientes [4].

Los únicos tratamientos disponibles como cura potencial para el HC son el trasplante hepático y resección. Varias terapias locoregionales han sido usadas ampliamente para manejar a los pacientes con HC avanzado o como terapia puente para pacientes con enfermedad temprana e intermedia. Dentro de estas terapias, la TACE usa como agente quimiembólico al aceite iodado de amapola o lipiodol como un agente para embolización intra-arterial debido a su viscosidad e insolubilidad en el agua [3, 9].

El rol del TACE, como terapia adyuvante no está totalmente clara, se puede usar como terapia puente antes del trasplante, al reducir el tumor o controlar su tamaño y se dice que podría incrementar la supervivencia antes de la resección (comparada con la resección sola). Sin embargo, esta técnica es recomendada como primera línea de terapia paliativa para los casos no quirúrgicos con lesiones largas o multifocales sin invasión vascular o metástasis a distancia [2, 3, 10].

I.2 Descripción de la tecnología

El aceite iodado de Amapola (adormidera), también conocido como “lipiodol” es un éster etílico de los ácidos grasos yodados del *aceite* de amapola [11] El aceite iodado es un producto de adición yodado de un aceite o aceites vegetales, que contiene el 30-42% de yodo orgánico combinado. Es estéril, insoluble en agua, soluble en éter, cloroformo o bencina de petróleo [12]. Se usa como medio de contraste para estudios como histerosalpingografía, linfografía, sialografía y como uso selectivo intra-arterial hepático con diagnóstico conocido de HC (para estudio y para quimio-embolizaciones [13].

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


Destaca su uso en radiología intervencionista como marcador selectivo captado por tumores hepáticos. Es administrado por la arteria hepática y es retenido por el HC por varias semanas, incluso hasta un año, mientras que en el hígado normal o cirrótico se elimina en un plazo de 4 semanas. Su permanencia prolongada en los nódulos tumorales se explica debido a su efecto captador de la hipervascularización y a la ausencia de células de Kupffer en la masa tumoral. Cuando se inyecta en la arterial hepática, viaja por el plexo peribiliar hacia las venas porta, resultando en una embolización dual [3]. Combina cuatro características por el cual es usado en los procedimientos TACE: (i) es opaco a los rayos X (ii) puede ser usado para transporte de medicamentos, dando versatilidad en la terapia que puede llevar (incluyendo terapia inmune o genética): (iii) tiene propiedades que le permiten ligarse al tumor e (iv) induce una embolización plástica y transitoria de la microvasculatura del tumor. No está designado para lograr oclusión arterial permanente y completa, debido a que tiene un periodo eventual de limpieza del órgano/área diana [11].

Su uso farmacológico está aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos (FDA) desde el año 1954 [14]. Se encuentra disponible en Perú y cuenta con un registro sanitario con el nombre de lipiodol ultra fluido 480mg/mL en solución inyectable [15].

Se usa por vía endovenosa en dosis de 1 a 20mL según el examen que se realice, en el caso de la sialografía, la administración es vía cánula al conducto salival. Dentro de sus contraindicaciones se encuentra la hipersensibilidad al principio activo, paraproteinemia de Waldstrom, mieloma múltiple, Insuficiencia hepática y renal severa, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca grave, hipertiroidismo, entre otras. Los posibles efectos adversos son sudoración, hipotensión, dificultad respiratoria, tos, prurito, estornudos, irritación de garganta u ojos, enrojecimiento de la piel [16].

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura del aceite iodado de amapola para quimio embolización selectiva de pacientes con tumores hepáticos.

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

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

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

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	Pacientes con tumores hepáticos no resecables con indicación de quimio embolización
Intervención	quimioembolización transarterial convencional con aceite iodado de amapola
Comparador	Quimioembolización transarterial con partículas cargadas con agente quimioterápico
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Sobrevida pre-transplante ❖ Sobrevida libre de progresión ❖ Eventos adversos asociados al medicamento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Estudios observacionales comparativos ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región


III.2 Estrategia de búsqueda

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

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 1**.

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

- Guidelines International Network (GIN)
- National Guideline Clearinghouse (NGC)

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

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


III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un dispositivo se dio prioridad a RS de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECAs). Se seleccionaron sólo revisiones sistemáticas de ECAs que cumplieran con los criterios metodológicos establecidos por DARE (por sus siglas en inglés Database of Abstracts of Reviews of Effects)[17]. Además, se incluyeron estudios observacionales comparativos. Sin embargo, tras búsquedas preliminares y por la naturaleza de la evidencia en dispositivos, se encontró que los estudios comparativos son escasos por los que se decidió incorporar estudios no comparativos con el objetivo de mostrar un panorama global de la información disponible de la tecnología. Si bien la búsqueda no tuvo restricción de fecha de búsqueda, se dio prioridad a documentos publicados en los últimos 10 años, aunque si fuera conveniente se incluirían años anteriores. Sólo se incluyeron evaluaciones económicas (EE) de la región latinoamericana.

La pregunta PICO y estrategia de búsqueda fue consensuada por el equipo elaborador y el equipo técnico de la UNAGESP. En una primera etapa se seleccionaron los documentos por título y resumen, para posteriormente ser analizados en formato de texto completo por un revisor. Los resultados de esta selección fueron divididos de acuerdo con el tipo de documento y condición clínica relevante. El flujograma de la búsqueda se reporta de acuerdo con la Declaración PRISMA (del inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement) para el reporte de revisiones sistemáticas y metaanálisis. [18, 19]

III.4 Extracción de datos

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

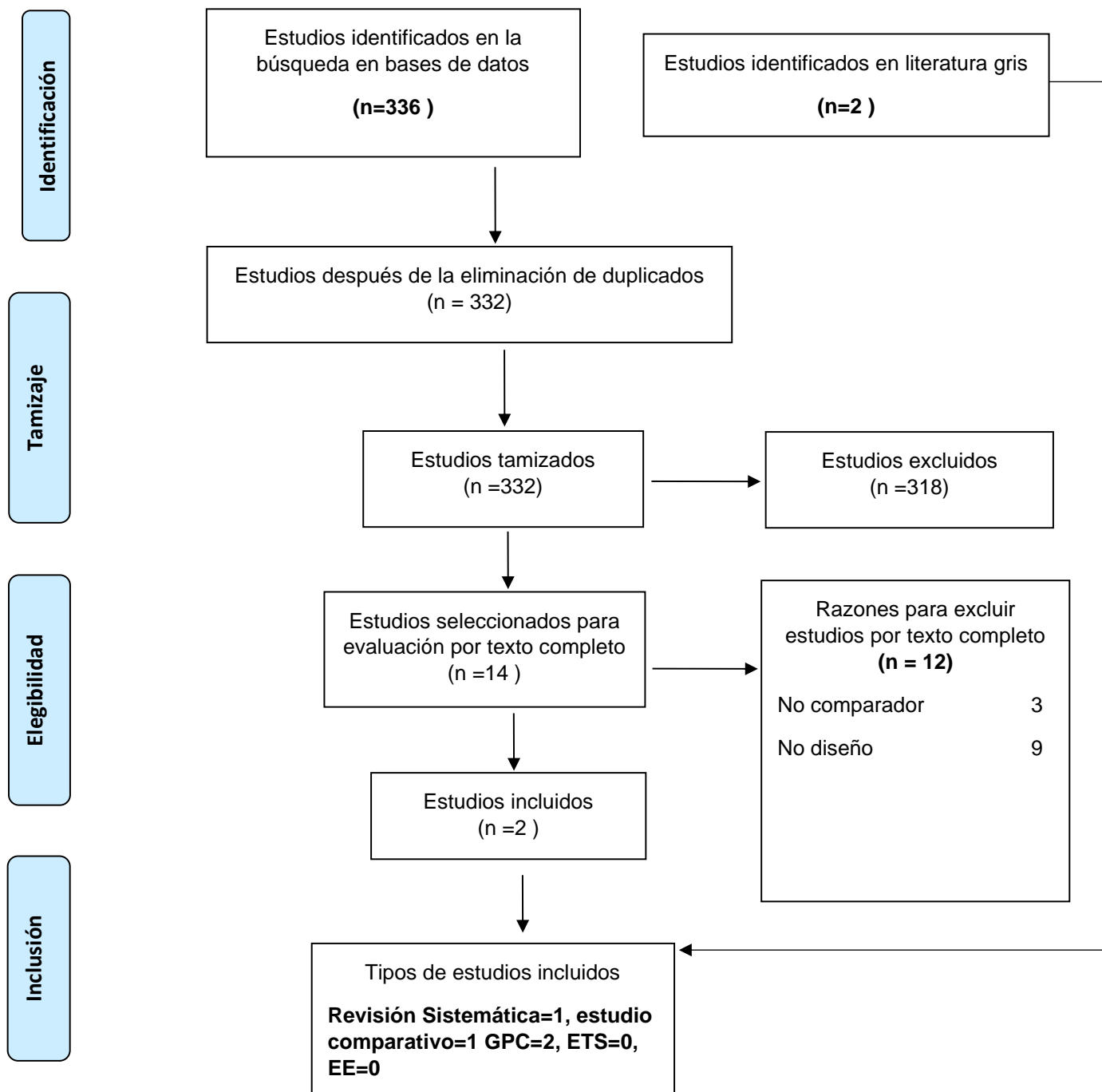
	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

III.5 Evaluación de calidad metodológica

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


IV. RESULTADOS

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



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

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

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

IV.1 Selección de resultados


Se seleccionó una RS, un estudio observacional comparativo. Además, se seleccionaron dos GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas regionales.

IV.2 Principales resultados

IV.2.1 Evaluación de seguridad y eficacia.

En el 2015 Kloeckner R. et al publicó un estudio prospectivo unicéntrico no randomizado con dos grupos paralelos, realizado en Alemania donde comparaba quimiembolización transarterial convencional (cTACE) versus quimioembolización con partículas cargadas con agente terapéutico (debTACE) para el tratamiento de hepatocarcinoma [20]. Los dos grupos se dividieron en pacientes que recibieron cTACE (N=174) con un agente embolizante 10mg Mitomycin emulsificado con 10mL de Lipiodol Ultra-Fluido y pacientes que recibieron debTACE (N=76) con partículas de alcohol polivinílico. Previo al tratamiento se tomaron en cuenta factores pronósticos para la supervivencia como estratificación histológica, evaluación general dada por la clasificación clínica de cáncer hepático de Barcelona (BCLC), función hepática inicial evaluada por el score Child-Pugh, carga del tumor evaluada por la suma del diámetro más largo (SLD) y criterios de Milan, no se encontró diferencia significativa para todas estas variables entre los grupos de tratamiento. Se analizó el tiempo hasta el evento por medio de log-rank-test y método Kaplan-Meier y estadística descriptiva de todos los parámetros, se aplicó un modelo proporcional de riesgos a todas las variables para identificar predictores independientes de supervivencia y para calcular ratios de riesgo con el correspondiente intervalo de confianza (IC) de 95%. Las características de base fueron comparadas usando chi-cuadrado y t-tests, dependiendo de la escala. El número de sesiones de TACE y la duración fueron analizadas usando t-tests. La media de número de sesiones fue 4.0 ± 3.1 en el grupo cTACE versus 2.9 ± 1.8 en el grupo DEB-TACE. Un total de 97 pacientes tuvo tratamiento subsecuente después de cese del tratamiento con TACE, pero los tratamientos subsecuentes no difirieron significativamente entre ambos grupos ($p > 0.05$). La supervivencia media en el grupo cTACE fue 409 días (95 % CI: 321–488 days), comparado con 369 días (95 % CI: 310–589 days) en el grupo debTACE ($p = 0.76$). El modelo de riesgo proporcional reveló que los únicos predictores independientes de supervivencia fueron Child-Pugh e invasión

***Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 28-2019***


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

portal. El estudio demostró que no hubo diferencia significativa en la supervivencia entre cTACE y debTACE, sin embargo, el número significativamente bajo de tratamientos necesitados post-debTACE podría dar mayor confort a los pacientes y posiblemente disminuir las complicaciones asociadas a procedimientos, además de una mejor costo-eficiencia, por lo cual sería una opción más atractiva que cTACE para pacientes seleccionados con hepatocarcinoma no reseccable.

En el 2016, Lencioni R. et al publicó una revisión sistemática para eficacia y seguridad de la quimioembolización transarterial para el hepatocarcinoma [21]. La revisión de la literatura se tomó hasta el año 2013. En el análisis de eficacia se evaluaron 101 artículos (N=10 108). La supervivencia global fue de mediana 19.4 meses (95% CI: 16.2-22.6), la supervivencia fue de 81.0% a los 6 meses post-TACE, 70.3% al año, 51.8% a los 2 años, 40.4% a los 3 años, y 32.4% a los 5 años. Como objetivos secundarios, once estudios presentaron datos en la supervivencia libre de progresión (PFS) en varias medidas. La mediana fue evaluada en solo 6 estudios y ubicada entre 3 a 9 meses. Ocho estudios presentaron resultados en tiempo para progresión (TTP), la mediana fue de 3.1 a 13.5 meses, el ratio de objetivo respuesta, definido como la suma de respuesta parcial y completa fue de 52.5% (95% CI: 43.6-61.5). En el análisis de seguridad se precisaron los eventos adversos, en 217 estudios seleccionados se reportaron 21 461 eventos adversos (pacientes N=15 351). La mayoría de efectos adversos estuvo relacionada a la presencia de síndrome post-embolización, lo cual incluye anomalías de enzimas hepáticas 18.1% de todos los efectos adversos, fiebre 17.2%, dolor abdominal 11%, vómitos 6%, náusea 1.7%. Con respecto a mortalidad general se presentó en un 0.6% de los pacientes, la causa más frecuente fue relacionada a insuficiencia hepática aguda, descrita como falla hepática (n=59) o encefalopatía/coma hepático (n=9). (No se reportaron edades de los pacientes)

IV.2.2 Guías de práctica clínica

En el 2018, Marrero J. publica en Estados Unidos la guía de la Asociación Americana para el estudio de enfermedades del hígado: Diagnóstico, estadiaje y manejo del Hepatocarcinoma [22]. En la sección de tratamiento indica la división entre intervenciones curativas y no curativas. Dentro de las curativas se incluye la resección quirúrgica, trasplante hepático ortotópico y técnicas ablativas. En las terapias no curativas, las que

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

intentan prolongar la supervivencia disminuyendo la progresión tumoral, se incluyen la TACE, radioembolización transarterial (TARE) radiocirugía corporal estereotáctica y quimioterapia. La guía recomienda la terapia locoregional (LRT) por encima de ningún tratamiento en adultos con cirrosis y hepatocarcinoma (T2 o T3, sin compromiso vascular) quienes no sean candidatos para resección o trasplante, calidad de evidencia para TACE: moderada, grado de recomendación fuerte, otros como TARE, radiación externa, embolización transarterial blanda con evidencia muy baja. No se recomienda una terapia por encima de la otra (calidad de evidencia muy baja, grado de recomendación condicional). En pacientes con BCLC estadio B de hepatocarcinoma, se recomienda LRT y el TACE siendo los tratamientos con la mejor calidad de evidencia.


En el 2012 se publica la guía de la Asociación Europea para el estudio del hígado y la asociación europea para investigación y tratamiento del cáncer para el Hepatocarcinoma. [23] Se recomienda la quimioembolización en pacientes con hepatocarcinoma intermedio estadio BCLC B que tienen una mediana de supervivencia de 16 meses (tumores multinodulares asintomáticos sin patrón invasivo) ya que con este tratamiento se podría ampliar la supervivencia a una mediana de hasta 19-20 meses. La quimioembolización TACE es el tratamiento primario más ampliamente utilizado para el HC no resecable. Y constituye el tratamiento de primera línea recomendado para los pacientes en estadios intermedios de la enfermedad. La TACE convencional se recomienda en pacientes con función hepática preservada, tumores multinodulares asintomáticos y sin invasión vascular o extensión extrahepática. La debTACE ha demostrado ser una estrategia que aumenta la concentración local del fármaco con una toxicidad sistémica pequeña.

IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron ETS que evaluaran el aceite de amapola en quimioembolización de tumores hepáticos

IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

No se encontraron evaluaciones económicas que evaluaran el aceite de amapola en quimioembolización de tumores hepáticos

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

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

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Leoncioni et al. 2016 y esta se presenta en el **anexo 2**. En ésta RS no se presenta ninguna debilidad crítica, Por lo tanto, la RS proporciona un resumen exacto y completo de los resultados de los estudios disponibles.

V. CONCLUSIONES


La evidencia comparativa del uso de aceite de amapola para quimioembolización en tumores hepática es escasa. Basado en un estudio comparativo no se evidencia diferencia entre TACE convencional y del TACE con partículas cargadas con agente terapéutico. Comparado con intervenciones de cuidados paliativos, TACE convencional ofrece una alta supervivencia, enfermedad libre de progresión, entre otros. Dos GPC recomiendan el uso de TACE convencional para tratamiento de tumores no resecables. Sin embargo, consideran que TACE con partículas cargadas con agente terapéutico podría ser una opción beneficiosa en comparación del TACE convencional con aceite de amapola.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

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

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


VIII. FINANCIAMIENTO

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

IX. REFERENCIAS

- Rodriguez-Pelaeza María, Menéndez De Llanob Rafael, and V. María, *Tumores benignos del hígado*. Progresos en hepatología, 2010. **33**(5): p. 391-397.
- Molla, N., et al., *The role of interventional radiology in the management of hepatocellular carcinoma*. Current oncology (Toronto, Ont.), 2014. **21**(3): p. e480-e492.
- Loffroy, R., et al., *Interventional radiology therapies for liver cancer*. Hepatoma Research, 2015.
- Wang, E.A., et al., *Treatment options for unresectable HCC with a focus on SIRT with Yttrium-90 resin microspheres*. Int J Clin Pract, 2017. **71**(11).
- Javier, G.P. *Cáncer de hígado*. Sociedad Española de Oncología Médica, 2017.
- Mantilla Cruzatti, O., et al., *Hepatocarcinoma y trasplante hepático en Perú: resultados de 15 años del Departamento de Trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irgoyen - EsSalud*. Revista de Gastroenterología del Perú, 2018. **38**: p. 234-241.
- Rojas-Marín, C.E., et al., *Terapia puente en hepatocarcinoma y quimioembolización intraarterial selectiva de arteria parasitaria*. Gaceta Mexicana de Oncología, 2013. **12**(5): p. 367-372.
- Rocio del Pilar López, P., *Neoplasias hepáticas malignas: 1.a parte. Hepatocarcinoma: papel de la biopsia hepática, estudios de inmunohistoquímica y otros aspectos importantes*. Revista Colombiana de Gastroenterología, 2016. **30**(2).
- Poon, R.T.-P., et al., *Locoregional therapies for hepatocellular carcinoma: a critical review from the surgeon's perspective*. Annals of surgery, 2002. **235**(4): p. 466-486.
- Fava, M., et al., *Quimioembolización hepática en el manejo terapéutico del hepatocarcinoma: Reporte de dos casos*. Revista médica de Chile, 2008. **136**: p. 496-501.
- Wáng, Y.-X.J., et al., *Transcatheter embolization therapy in liver cancer: an update of clinical evidences*. Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu, 2015. **27**(2): p. 96-121.
- Gennaro Alfonso R. and R.J. P., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20 ed. Vol. 2. 2003: Editorial Medica Panamericana.
- Lipiodol ficha tecnica*. 2016 03 de diciembre del 2019]; Available from: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=foote_r_002174_023574_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113.
- FDA Approved Drug Products*. 01 de diciembre del 2019]; Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos*. 03 de diciembre del 2019]; Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- Lipiodol Ultra Fluid 38% w/w, solution for injection*. 03 de diciembre del 2019]; Available from: http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/2104967.PA0686_004_001.6fbdf19f-8f5b-4238-8b47-7deb5bb94204.000001Lipiodol%20PIL.180531.pdf.

Aceite iodado de amapola para la quimio embolización selectiva de pacientes con tumores
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 28-2019

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


17. *Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*. 2002, The University of York: United Kingdom.
18. Liberati, A., et al., *The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000100.
19. Moher, D., et al., *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. PLoS Med, 2009. **6**(7): p. e1000097.
20. Kloeckner, R., et al., *Conventional transarterial chemoembolization versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma*. BMC Cancer, 2015. **15**: p. 465.
21. Lencioni, R., et al., *Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data*. Hepatology, 2016. **64**(1): p. 106-16.
22. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
23. *Guías de Práctica Clínica de EASL–EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular*. Journal of Hepatology 2012 05 de diciembre del 2019]; Available from: https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/2012-HCC_ES.pdf.

X. ANEXOS

Anexo 1:

BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

Fuente	Estrategia de búsqueda	Resultado
Pubmed	("Ethiodized Oil"[Mesh] OR lipiodol[tiab]) AND ("Chemoembolization, Therapeutic"[Mesh] OR chemoembolization[tiab])	319
LILACS	(lipiodol OR amapola) AND (Chemoembolization OR quimioembolización) AND db:("LILACS")	4
Cochrane	"Lipiodol" in All Text - (Word variations have been searched)	13


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

Estrategias de búsqueda en literatura gris

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE</u> , <u>GOOGLE SCHOLAR</u> , <u>PROYECTO DIME</u>	“ lipiodol ”, “ aceite de amapola”, "Carcinoma hepatocelular" , "hepatocellular carcinoma", "tumor hepatico", "economic evaluation", “clinical guidelines”, “ evaluación de tecnología sanitaria”, “guía de práctica clínica”

Anexo 2: EVALUACIÓN DE RIESGO PARA REVISIÓN SISTEMÁTICA INCLUIDA (AMSTAR2)

	Lencioni R. et al
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	1
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	2
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	1
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	2
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	1
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	2
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	1
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	1
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	N/A

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

10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	1
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	1
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	1
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	2
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	N/A
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	1
Observaciones	
Puntaje global	18