

Lima, 16 de diciembre de 2019

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 026-2019

Trolamina en crema para la prevención y tratamiento de la radiodermatitis en pacientes oncológicos tratados con radioterapia



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

Trolamina en crema para la prevención y tratamiento de la radiodermatitis en pacientes oncológicos tratados con radioterapia

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2019

Trolamina para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes oncológicos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 26-2019

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

Dr. Hans Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

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

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

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

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

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

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

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

Autor

María Calderon¹

Revisores

Ericson Gutierrez¹

Patricia Caballero¹

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

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

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



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

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 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). Trolamina en crema para la prevención y tratamiento de la radiodermatitis en pacientes oncológicos tratados con radioterapia. 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° 26-2019.

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.....	13
IV. RESULTADOS.....	16
V. CONCLUSIONES.....	20
VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES	20
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	20
VIII. FINANCIAMIENTO	21
IX. REFERENCIAS	21
X. ANEXOS.....	22

	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

- Las radiodermatitis son el conjunto de lesiones dermatológicas que aparecen debido a la exposición de la piel a radiaciones ionizantes de alta energía, ya sea debido a tratamiento oncológico o a desastres nucleares. Para la prevención o tratamiento se recomiendan ampliamente las técnicas higiénicas durante el periodo de radioterapia y se ha descrito el uso de agentes tópicos entre los que se encuentra la trolamina.
- El salicilato de trolamina (también llamado trolamina) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Sus compuestos son ácido acetilsalicílico y trietanolamina.
- El objetivo del presente documento es evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de trolamina en crema para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes oncológicos tratados con radioterapia.
- Se seleccionaron una RS, un ECA. Además, se identificaron cinco GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas de la región.
- La evidencia con respecto a trolamina en la prevención y manejo de radiodermatitis en pacientes oncológicos en radioterapia se basa en ECAs de baja calidad metodológica. Basados en un RS de alta calidad, se concluye que no existe una diferencia entre trolamina y otras cremas o cuidados habituales en radiodermatitis en la incidencia o tratamiento de diversos grados de radiodermatitis.
- Un ECA posterior tampoco encuentra diferencia entre trolamina y un ungüento comercial.
- De las GPC recabadas, se demuestra que tres GPC evalúan trolamina pero mencionan que no se recomiendan debido a que no hay evidencia de eficacia adecuada, mientras que otra GPC no menciona a la tecnología entre sus opciones de tratamiento.
- Por otro lado, sólo una GPC incluye trolamina como opción de tratamiento para la prevención de radiodermatitis aguda, no haciendo una preferencia de ésta por sobre otras cremas o ungüentos.

	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

Las radiodermatitis son el conjunto de lesiones dermatológicas que aparecen debido a la exposición de la piel a radiaciones ionizantes de alta energía, ya sea debido a tratamiento oncológico o a desastres nucleares.

a. Cuadro clínico

Se estima que aproximadamente 95% de pacientes oncológicos que reciben radioterapia desarrollaran alguna forma de radiodermatitis y tiene mayor frecuencia de presentación en pacientes con radioterapia por cáncer de piel, cabeza, cuello, mama, vulva y ano, debido a que el área de tratamiento esta generalmente cerca de la misma piel dejando un espacio limitado para separar la piel de la exposición a dosis altas de radiación. Para la prevención se recomiendan ampliamente las técnicas higiénicas durante el periodo de radioterapia y se ha descrito el uso de agentes tópicos entre los que se encuentra la trolamina.

b. Tecnología sanitaria

El salicilato de trolamina (también llamado trolamina) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Sus compuestos son ácidos acetilsalicílico y trietanolamina. Se utiliza para el alivio local sintomático de afecciones dolorosas o inflamatorias, de origen traumático o degenerativo de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos (artritis, periartrosis, capsulitis, artrosinovitis, tenosinovitis, contracturas, tendinitis, bursitis, contusiones, esguinces, lumbalgia, torticolis, luxaciones).

OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de trolamina en crema para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes oncológicos tratados con radioterapia.

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

*Trolamina para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes oncológicos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 26-2019*

	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 seleccionaron una RS, un ECA. Además, se identificaron cinco GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas de la región.

Una RS (2018) de ECAs evaluó los efectos de la trolamina en la prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda. La fecha de búsqueda de estudios culminó el año 2016. Se incluyeron siete ECAS que comparaban trolamina versus atención habitual (1 estudio, N=30, edad media=54.5), cuidado institucional habitual (1 estudio, N=494, edad media=59), una emulsión comercial Lipiderm (1 estudio, N=75, edad media=69), cuidado de soporte institucional (1 estudio, N=140, edad media=61), placebo, Aquaphor® y RadiaCare™ (1 estudio, N=208, edad media=55), caléndula (1 estudio, N=254, edad media=55.8) y agua termal Avène (1 estudio, N=69, edad media=57.9). Todos los estudios evaluaron trolamina como intervención de prevención de radiodermatitis, y solo uno lo evaluó como tratamiento. Los estudios se agruparon en subgrupos de acuerdo a la gradación de severidad de la radiodermatitis. El resultado principal fue la frecuencia de radiodermatitis y la razón de riesgo de ésta con intervalos de confianza del 95%. Basados en diversos meta-análisis de efectos aleatorios, se demuestran que no existe diferencia entre el uso de la trolamina y los controles evaluados para prevenir la radiodermatitis de grado 0 a 1 (Leve) y mayor a 2 (Moderado a más). Si bien para el grado de severidad 0-1 trolamina se acerca a ser la opción más beneficiosa, esta diferencia no llega a la significancia estadística. No se mencionó evaluación de efectos adversos. La calidad de todos los estudios incluidos fue considerada muy baja

Posteriormente a la RS descrita, se publicó un ECA donde se compara el efecto del ungüento de β -sitosterol (Mebo) versus trolamina (N=161, edad media 50.19±12.57 vs. 51.73±11.23, respectivamente) para la prevención y tratamiento de pacientes recibiendo radioterapia adyuvante para cáncer de mama. El resultado evaluado fue la aparición de radiodermatitis y su grado de presentación. No se encontró diferencia significativa en los grados 2 y 3 de radiodermatitis en los dos grupos. Sin embargo, la incidencia de prurito severo y dolor severo local en la piel fueron significativamente reducidos en el grupo de Mebo (14.1% en trolamina vs. 2.9% en Mebo, p=0.016 para prurito y 11.5% vs. 1.4%, respectivamente para dolor severo p=0.02).

	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

Tres guías seleccionadas (México 2013, Europa 2012, Grupo Internacional para la toxicidad de la piel 2013) coinciden en no recomendar trolamina para la prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda debido a que no existe evidencia suficiente de su eficacia, mientras que una GPC (Europa 2013) no la menciona entre sus opciones de manejo. Una GPC (México 2012), si bien no la recomienda específicamente, menciona que puede ser una opción de manejo y no existen pruebas convincentes que apoyan al rechazo al uso de bafine (trolamina) en la prevención de radiodermatitis aguda.

CONCLUSIONES

La evidencia con respecto a trolamina en la prevención y manejo de radiodermatitis en pacientes oncológicos en radioterapia se basa en ECAs de baja calidad metodológica. Basados en un RS de alta calidad, se concluye que no existe una diferencia entre trolamina y otras cremas o cuidados habituales en radiodermatitis en la incidencia o tratamiento de diversos grados de radiodermatitis. Un ECA posterior tampoco encuentra diferencia entre trolamina y un ungüento comercial.

De las GPC recabadas, se demuestra que tres GPC evalúan trolamina pero mencionan que no se recomiendan debido a que no hay evidencia de eficacia adecuada, mientras que otra GPC no menciona a la tecnología entre sus opciones de tratamiento. Por otro lado, sólo una GPC incluye trolamina como opción de tratamiento para la prevención de radiodermatitis aguda, no haciendo una preferencia de ésta por sobre otras cremas o ungüentos.

PALABRAS CLAVES: trolamina, radiodermatitis

	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

Las radiodermatitis son el conjunto de lesiones dermatológicas que aparecen debido a la exposición de la piel a radiaciones ionizantes de alta energía, ya sea debido a tratamiento oncológico o a desastres nucleares (1). Se estima que aproximadamente 95% de pacientes oncológicos que reciben radioterapia desarrollaran alguna forma de radiodermatitis (2), y tiene mayor frecuencia de presentación en pacientes con radioterapia por cáncer de piel, cabeza, cuello, mama, vulva y ano, debido a que el área de tratamiento esta generalmente cerca de la misma piel dejando un espacio limitado para separar la piel de la exposición a dosis altas de radiación (3, 4). Aunque los cambios cutáneos ocurren desde el inicio de la exposición, las reacciones en su forma aguda suelen ser visibles alrededor de la segunda a la tercera semana de tratamiento, alcanzando un pico en el extremo o dentro de la semana de finalización del tratamiento y con dosis acumuladas superiores a 7 grises (Gy). Los síntomas asociados son principalmente el dolor y el prurito (1, 3). No se disponen de datos epidemiológicos de esta condición en el Perú.

I.1 Cuadro clínico

La presentación clínica de las lesiones incluye eritema, descamación seca y húmeda, y en casos avanzados lesiones ulcerativas (2, 3), las escalas más usadas para clasificar las lesiones son las de The Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) toxicity criteria and National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (5) (ver **anexo 1**) . Dentro de las complicaciones que pueden producir en el paciente se encuentran: retraso en el tratamiento, menor apariencia estética y menor calidad de vida (2, 6).

Existen factores de riesgo para el desarrollo de grados mayores de radiodermatitis entre los que se incluyen factores físicos como tabaquismo, problemas con la integridad cutánea, daño actínico, factores genéticos, pacientes con enfermedades del tejido conectivo, enfermedades infecciosas o que se encuentren recibiendo algún medicamento radiosensibilizante. Se considera en este rubro a cualquier medicamento administrado inmediatamente antes, durante o menos de 7 días después de la radiación. La actinomicina D, metotrexate y doxorubicina son medicamentos con los cuales se ha reportado radiosensibilización con más frecuencia (7).

	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

La resolución de la dermatitis aguda requiere de la repoblación de queratinocitos epidérmicos y reversión de la respuesta inmune. La re-epitelización comienza en aproximadamente 10 días y compete con el daño radioactivo para mantener la homeostasis de la capa epitelial. Una vez que termina la radioterapia, la mayoría de síntomas usualmente resuelve en dos a cuatro semanas. La hiperpigmentación puede durar por meses pero eventualmente se resuelve. Los efectos tardíos como fibrosis o telangiectasias pueden aparecer meses a años después de finalizado el tratamiento con radiación (8).

Para la prevención se recomiendan ampliamente las técnicas higiénicas durante el periodo de radioterapia, entre éstas se incluye el lavado de la piel con agua y un jabón suave, el lavado del cabello cuando se recibe radioterapia de piel cabelluda y el uso de desodorante (no antitranspirante) cuando se recibe radiación en la axila (3). Dentro de los agentes usados en su prevención y tratamiento se consideran a los esteroides tópicos, como la mometasona y la betametasona: también se encuentra los agentes no esteroideos que han mostrado efecto positivo en el tratamiento, como la sulfadiazina de plata, aceite de calendula y la trolamina un agente anti-inflamatorio no esteroideo (8).

I.2 Descripción de la tecnología

El salicilato de trolamina (también llamado trolamina) es un analgésico y antiinflamatorio no esteroideo que actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y otros prostanoides, mediante la inhibición de la ciclooxigenasa. Sus compuestos son ácido acetilsalicílico y trietanolamina (9). Se utiliza para el alivio local sintomático de afecciones dolorosas o inflamatorias, de origen traumático o degenerativo de las articulaciones, tendones, ligamentos y músculos (artritis, periartrosis, capsulitis, artrosinovitis, tenosinovitis, contracturas, tendinitis, bursitis, contusiones, esguinces, lumbalgia, torticolis, luxaciones) (9, 10). Las emulsiones de trolamina son compuestos de uso tópico con propiedades similares a los antiinflamatorios no esteroideos, son usadas para promover y acelerar el proceso de curación de una herida debido a su acción reclutadora de macrófagos e incremento de la ratio interleucina-1/interleucina-2, lo que a su vez mejora la formación de tejido de granulación y síntesis de colágeno. Sus aplicaciones terapéuticas incluyen dermatitis aguda por radiación y heridas post-operatorias, también se aplica después de la crioterapia por queratosis actínica (11). La emulsión ha sido considerada como una intervención tópica segura y tolerable, con bajo potencial para desarrollar dermatitis

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

de contacto. La trolamina promueve la hidratación de la piel y reduce el malestar y el dolor que contribuyen a la no interrupción del tratamiento (11, 12).

La aplicación tópica de trolamina se utiliza en la práctica clínica desde hace más de tres décadas en Europa y en Estados Unidos para el tratamiento de la radiodermatitis (7). La molécula fue aceptada para su uso desde 1958 por la Food Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos (13). En Perú, ingreso al listado de excipientes del Ministerio de Salud en el 2012 (14) y cuenta con un registro sanitario en DIGEMID como Biafine (Trolamina Emulsion de 0.67%) distribuido por World Pharma de la farmacéutica Janssen (15).

II. OBJETIVO

Evaluar la eficacia y seguridad, así como documentos relacionados a la decisión de cobertura de trolamina en crema para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes con cáncer

III. MÉTODO

III.1 Formulación de pregunta PICO

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

Tabla 1: Pregunta PICO

Población	Pacientes oncológicos en tratamiento con radioterapia
Intervención	Trolamina en crema
Comparador	Otras emulsiones utilizadas para la prevención y manejo de radiodermatitis
Outcome (Desenlace)	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Incidencia de radiodermatitis ❖ Disminución de la inflamación o gravedad de la radiodermatitis ❖ Calidad de vida ❖ Eventos adversos asociados al medicamento
Diseño de estudio	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) ❖ Revisiones Sistemáticas (RS) ❖ Estudios comparativos o no comparativos observacionales ❖ Estudios de calidad de vida comparativos ❖ Guías de Práctica Clínica (GPC) ❖ Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) ❖ Evaluaciones económicas (EE) de la región

Trolamina para la prevención y tratamiento de radiodermatitis en pacientes oncológicos
Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria - Rápida N° 26-2019

	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

III.2 Estrategia de búsqueda

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

La fecha de búsqueda se realizó hasta noviembre del 2019 y sólo se recabaron estudios en español e inglés. Las estrategias de búsqueda detalladas se describen en el **Anexo 3**.

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

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

III.3 Selección de estudios

Debido a que se trata de evaluar la eficacia y seguridad de un medicamento 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)(16). 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.

	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

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. (17, 18)

III.4 Extracción de datos

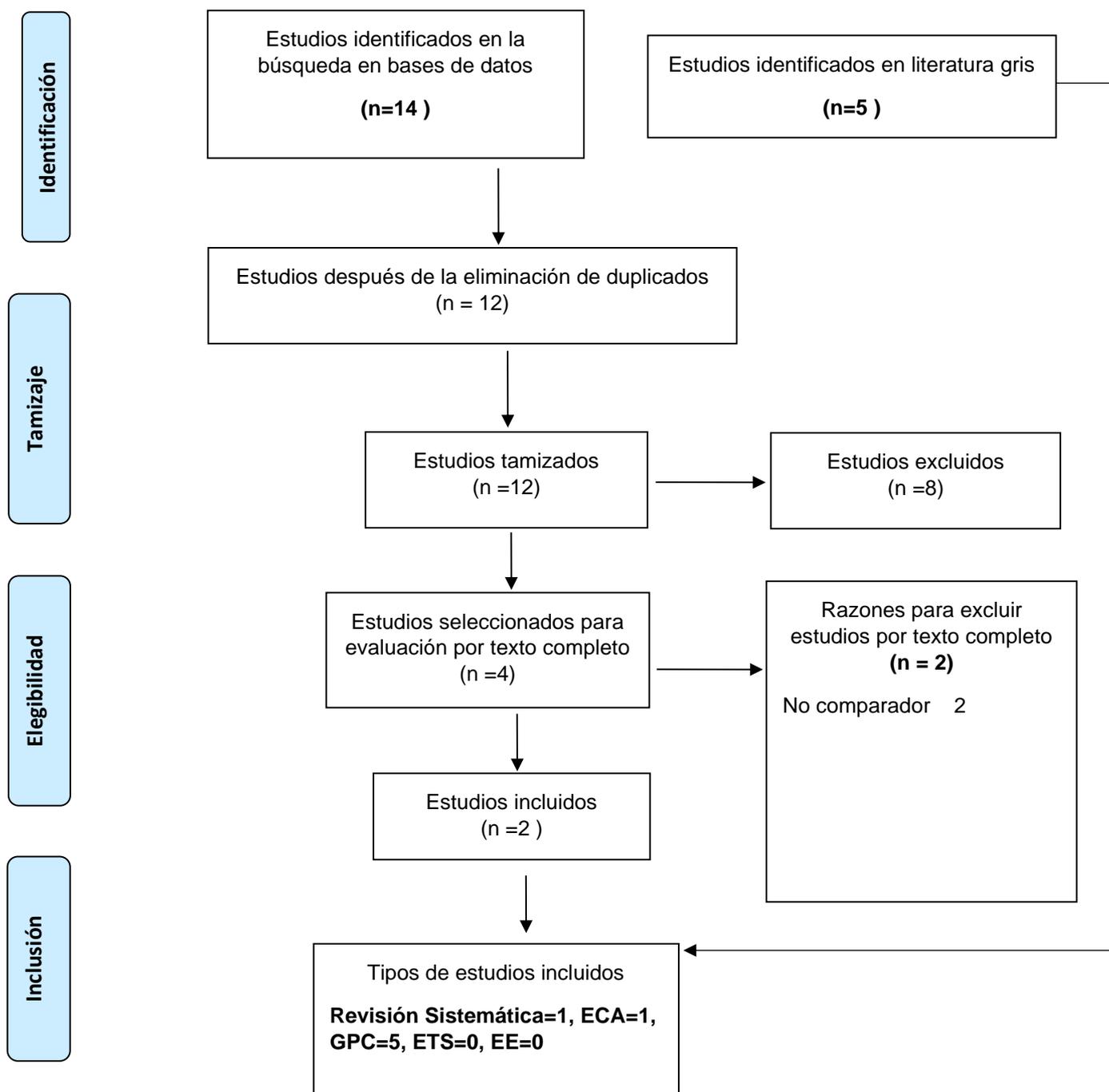
Los datos de cada fuente seleccionada fueron extraídos por un solo revisor y luego revisados por el equipo.

III.5 Evaluación de calidad metodológica

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

IV. RESULTADOS

Gráfico 1: Flujograma PRISMA de selección



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

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

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

IV.1 Selección de resultados

Se seleccionaron una RS, un ECA. Además, se identificaron cinco GPC. No se encontraron ETS ni evaluaciones económicas de la región.

IV.2 Principales resultados

IV.2.1 Estudios comparativos de eficacia

En el 2018, Gomes de Menêses et al (7) publicaron una revisión sistemática de ECAs para evaluar los efectos de la trolamina en la prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda. La fecha de búsqueda de estudios culminó el año 2016. Se evaluaron siete ensayos clínicos controlados que evaluaron nuestra tecnología de interés. Se comparó trolamina versus atención habitual (1 estudio, N=30, edad media=54.5), versus cuidado institucional habitual (1 estudio, N=494, edad media=59), versus una emulsión comercial Lipiderm (1 estudio, N=75, edad media=69), versus cuidado de soporte institucional (1 estudio, N=140, edad media=61), versus placebo, Aquaphor® y RadiaCare™ (1 estudio, N=208, edad media=55), versus caléndula (1 estudio, N=254, edad media=55.8) y versus agua termal Avène (1 estudio, N=69, edad media=57.9). Todos los estudios evaluaron trolamina como intervención de prevención de radiodermatitis, y solo uno lo evaluó como tratamiento. Los estudios se agruparon en subgrupos de acuerdo a la gradación de severidad de la radiodermatitis. El resultado principal fue la frecuencia de radiodermatitis y la razón de riesgo de ésta con intervalos de confianza del 95%. En cuanto a las escalas de calificación de la severidad de la radiodermatitis, cinco estudios utilizaron exclusivamente la escala RTOG, uno utilizó sólo NCI-CTC y un estudio utilizó las escalas NCI-CTC y ONS que ya fueron previamente descritas en la introducción. Basados en diversos meta-análisis de efectos aleatorios, se demuestran que no existe diferencia entre el uso de la trolamina y los controles evaluados para prevenir la radiodermatitis de grado 0 a 1 (Leve) y mayor a 2 (Moderado a más). Si bien para el grado de severidad 0-1 trolamina se acerca a ser la opción más beneficiosa, esta diferencia no llega a la significancia estadística. No se mencionó evaluación de efectos adversos. La calidad de todos los estudios incluidos fue considerada muy baja

	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

Posteriormente a la RS descrita, en el 2018 Geara et al. (19) publicó un ECA donde se compara el efecto del ungüento de β -sitosterol (Mebo) versus un ungüento de trolamina (Biafine) (N=161, edad media 50.19 ± 12.57 vs. 51.73 ± 11.23 , respectivamente) para la prevención y tratamiento de pacientes recibiendo radioterapia adyuvante para cáncer de mama. El resultado evaluado fue la aparición de radiodermatitis y su grado de presentación. Se realizaron análisis univariados y multivariados, no se encontró diferencia significativa en los grados 2 y 3 de radiodermatitis en los dos grupos. Sin embargo, la incidencia de prurito severo y dolor severo local en la piel fueron significativamente reducidos en el grupo de Mebo (14.1% en Biafine vs. 2.9% en Mebo para prurito $P=0.016$ y 11.5% vs. 1.4%, respectivamente para dolor severo $P=0.02$).

IV.2.2 Guías de práctica clínica

En el 2012, Villanueva et al, publica una GPC en México para prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda (3) donde mencionan que hasta el momento no existen pruebas convincentes que apoyan al rechazo al uso de biafine (trolamina) en la prevención de radiodermatitis aguda. Concluyen que para la prevención de radiodermatitis aguda se pueden prescribir esteroides tópicos de baja-mediana potencia, enzimas orales hidrolíticas y amifostina. Además, si ya se ha presentado al menos descamación húmeda, se puede prescribir algún apósito, de preferencia simple seco o uno con hoja de plata.

Posteriormente en el año 2013, el Instituto Mexicano del Seguro Social publicó la guía de Práctica Clínica para Prevención y Tratamiento de Radiodermatitis Aguda. (20). En este documento, se establece que el uso de la trolamina para la prevención de grados mayores de radiodermatitis no es útil, según los resultados de la mayoría de estudios evaluados, por lo que no se recomienda su uso. Sin embargo, se comentan los resultados obtenidos por Abbas en el 2012 donde encontró evidencia a favor de la trolamina en los grados más intensos de radiodermatitis, motivo por el cual, en la guía se sugieren que sería necesario ampliar la evaluación de esta tecnología con más estudios.

En el 2012, la Sociedad Europea de Enfermería Oncológica publica la guía para Radiodermatitis. En la prevención y manejo de las lesiones recomiendan las terapias de manejo institucional como la regulación de la intensidad de radioterapia, continuar prácticas higiénicas con agua y jabón, uso de desodorantes si la piel está intacta y evitar

	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

fumar. Refiere que como profilaxis no hay evidencia que apoye algún agente para la prevención de radiodermatitis. Como técnicas probablemente efectivas mencionan la crema de caléndula; agentes tópicos con algún beneficio: aloe vera, crema de fosfolípidos polares aniónicos, bepanthen, entre otros. Catalogan al Biafine (Trolamina/triethanolaminum) como agente de efectividad poco probable y no recomiendan en la práctica el uso de ésta.

En el 2013, el Grupo de Estudio para la toxicidad de la piel (MASCC) publica la guía de práctica clínica para la prevención y tratamiento de reacción por radiación aguda y tardía (21). Recomiendan, según revisión de la literatura, que la mejor evidencia apoya al uso de lavados con agua con/sin jabón suave, permitiéndose el uso de desodorantes. Se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides (mometasona) para reducir las molestias y el prurito. No se encuentra suficiente evidencia para trolamina, sulcrato tópico, ácido hialurónico, ácido ascórbico, apósitos de plata, entre otros, por lo cual no recomiendan su uso. En casos avanzados con telangiectasias y fibrosis, se sugiere el uso de láser de colorante pulsado por resultados estéticos y pentoxifilina y vitamina E para reducir la fibrosis.

En el 2013, un panel internacional de expertos europeos publica una rutina diaria de cuidados básicos para la prevención, tratamiento y cuidado de soporte en la toxicidad dérmica en pacientes oncológicos (22). Dentro de sus recomendaciones mencionan: usar cosméticos para piel sensible, de ser necesarios; limpieza de la piel con agentes emolientes y ácidos (pH 5.5) y un jabón antiséptico, de preferencia pH neutro; hidratación de la piel con emolientes; fotoprotección diaria con FPS de 15 a más; uso de deodorantes. No se menciona nuestra tecnología de interés específicamente.

IV.2.3 Evaluación de tecnologías sanitaria

No se encontraron evaluaciones de trolamina.

IV.2.4 Evaluaciones económicas de la región y costos.

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

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

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

Se realizó la valoración de riesgo de la RS incluida de Cheuk et al. 2015 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 con respecto a trolamina en la prevención y manejo de radiodermatitis en pacientes oncológicos en radioterapia se basa en ECAs de baja calidad metodológica. Basados en un RS de alta calidad, se concluye que no existe una diferencia entre trolamina y otras cremas o cuidados habituales en radiodermatitis en la incidencia o tratamiento de diversos grados de radiodermatitis. Un ECA posterior tampoco encuentra diferencia entre trolamina y un ungüento comercial.
- De las GPC recabadas, se demuestra que tres GPC evalúan trolamina pero mencionan que no se recomiendan debido a que no hay evidencia de eficacia adecuada, mientras que otra GPC no menciona a la tecnología entre sus opciones de tratamiento. Por otro lado sólo una GPC incluye trolamina como opción de tratamiento para la prevención de radiodermatitis aguda, no haciendo una preferencia de ésta por sobre otras cremas o ungüentos.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES

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

- Solórzano L, Guzmán JA, Arismendi N, Brito E. Reacciones dermatológicas agudas en pacientes tratados con radioterapia externa. *Saber*. 2015;27:253-8.
- Singh M, Alavi A, Wong R, Akita S. Radiodermatitis: A Review of Our Current Understanding. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2016;17(3):277-92.
- TI Villanueva Ramos DAP, MT Vega González, María Luisa Peralta Pedrero, Armando Medina Bojórquez, A Barrera Cruz, VR Cortés Casimiro. Guía de práctica clínica para prevención y tratamiento de la radiodermatitis aguda 2012 01 de diciembre del 2019; 56 (1):[3-13 pp.]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=33344>.
- Jonathan Leventhal MMRY, MD, PhD. Radiation Dermatitis: Recognition, Prevention, and Management. *Oncology Journal*. 2017;31(12).
- Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2017;9:313-23.
- Fanni Hegedus BA, Laju M, Mathew MD, Robert A. Schwartz MD M, DSc (HON), FAAD, FRCP (EDIN). Radiation dermatitis: an overview. *International Journal of Dermatology*. 2017;56(9):909-14.
- Gomes de Meneses A, Reis P, Guerra E, Canto G, Ferreira E. Use of trolamine to prevent and treat acute radiation dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2018;26.
- Kole AJ, Kole L, Moran MS. Acute radiation dermatitis in breast cancer patients: challenges and solutions. *Breast cancer (Dove Medical Press)*. 2017;9:313-23.
- Prospecto Salicilato de Trolamina: Laboratorio Isdin; 2006 [Available from: <http://www.grupodwes.es/prospectospdf/983213.pdf>].
- Web BP. Ficha de informacion al paciente: Salicilato de Trolamina [02 de diciembre del 2019]. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/backup/Documentacion/Documentos/FICHAS%20PACIENTE/Antiinflamatorios%20tematicos/4333%20Salicilato%20trolamina.PDF>.
- Del Rosso JQ, Bikowski J. Trolamine-containing topical emulsion: clinical applications in dermatology. *Cutis*. 2008;81(3):209-14.
- Abbas H, Bensadoun RJ. Trolamine emulsion for the prevention of radiation dermatitis in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):185-90.
- Administration USFD. FDA Approved Drug Products Estados Unidos: U.S. Food & Drug Administration; [01 de diciembre del 2019]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>.
- Resolucion Directoral Peru: Ministerio de Salud; 2012 [Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/RD152_2012_DIGEMID_DG_MINSA.pdf].
- I.y.D. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos: Dirección General de Medicamentos; [Available from: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>].

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

16. Effectiveness Matters. The Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). United Kingdom: The University of York; 2002. Available from: <https://www.york.ac.uk/media/crd/em62.pdf>.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. PLoS Med. 2009;6(7):e1000100.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097.
19. Geara FB, Eid T, Zouain N, Thebian R, Andraos T, Chehab C, et al. Randomized, Prospective, Open-label Phase III Trial Comparing Mebo Ointment With Biafine Cream for the Management of Acute Dermatitis During Radiotherapy for Breast Cancer. Am J Clin Oncol. 2018;41(12):1257-62.
20. Prevencion y tratamiento de la Radiodermatitis Aguda. México: Instituto mexicano del seguro social; 2013. Available from: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/693GER.pdf>.
21. Wong RK, Bensadoun RJ, Boers-Doets CB, Bryce J, Chan A, Epstein JB, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of acute and late radiation reactions from the MASCC Skin Toxicity Study Group. Support Care Cancer. 2013;21(10):2933-48.
22. Bensadoun RJ, Humbert P, Krutman J, Luger T, Triller R, Rougier A, et al. Daily baseline skin care in the prevention, treatment, and supportive care of skin toxicity in oncology patients: recommendations from a multinational expert panel. Cancer Manag Res. 2013;5:401-8.

X. ANEXOS

Anexo 1: Sistemas de clasificacion para la radiodermitis

	0	1	2	3	4	5
C T C A E	sin	leve eritema, descamacion	eritema moderado o edema, descamacion humeda en parches, limitado a pliegues	descamacion humeda en areas fuera de los pliegues, sangrado inducido por trauma menor	consecuencias que ponen en riesgo la vida, necrosis epitelial completa, ulceracion, sangrado espontaneo, indicacion de injerto de piel	muerte
	cam bios	leve eritema, descamacion seca	eritema friable o brillante, edema moderado, descamacion humeda en parches	descamacion humeda en areas fuera de los pliegues, edema con fovea	ulceracion, hemorragia, necrosis	muerte
R T O G	sin cam bios	leve eritema, descamacion	eritema friable o brillante, edema moderado, descamacion humeda en parches	descamacion humeda en areas fuera de los pliegues, edema con fovea	ulceracion, hemorragia, necrosis	muerte

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

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

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

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

12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	1
13. ¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	2
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	1
15. Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	NA
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?	2
Observaciones	
Puntaje global	19

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

Anexo 3:

BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS

Fuente	Estrategia de búsqueda	Resultado
Pubmed	("Radiodermatitis"[Mesh]) AND ("trolamine salicylate" [Supplementary Concept] OR trolamine[tiab])	11
LILACS	(mh:Radiodermatitis OR radio dermatitis) AND ("trolamine salicylate" OR trolamina OR trolamine)	2
Cochrane	"trolamine" in All Text AND "hepatic veno-occlusive disease" in All Text - (Word variations have been searched)	1

Estrategias de búsqueda en literatura gris

Fuentes de búsqueda	Términos de búsqueda
<u>TRIPDATABASE</u> , <u>GOOGLE SCHOLAR</u> , <u>PROYECTO DIME</u>	" trolamine salicylate ", " salicilato de trolamina", "trolamina", "trolamine", "radiodermatitis", "health technology assessment", "economic evaluation", "clinical guidelines", "evaluación de tecnología sanitaria", "guía de práctica clínica"