

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN

INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	LIDOCAÍNA
Nombre comercial y presentaciones	▲ VERSATIS® 5% (Grünenthal Pharma) 5% 20 apósitos (84,72 €) 5%, 30 apósitos (127,07 €)
Grupo terapéutico	N01BB (Anestésicos locales. Amidas)
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Descentralizado.
Fecha de comercialización	Noviembre 2010
Fecha de evaluación	Octubre 2011

INDICACIONES¹

Los apósitos adhesivos de lidocaína (LA) están indicados en el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zóster (neuralgia postherpética o NPH).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Los apósitos de lidocaína producen un efecto analgésico local debido a una estabilización de las membranas neuronales que se piensa que causan regulación a la baja de los canales del sodio, lo cual conduce a la reducción del dolor.

FARMACOCINÉTICA¹

Cuando se emplea la dosis máxima recomendada de LA (3 apósitos de 14x10 cm simultáneos –o su superficie equivalente- durante 12 horas), sólo se absorbe de forma sistémica un 3% de la dosis total de lidocaína aplicada. Esta tasa de absorción es similar para las administraciones únicas o múltiples.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Los apósitos contienen lidocaína al 5% conteniendo 700 mg de principio activo por apósito. El área dolorosa debe cubrirse con el apósito una vez al día durante un tiempo que como máximo debe ser de 12 horas. El intervalo posterior sin apósito debe ser de al menos 12 horas. Los apósitos pueden cortarse en tamaños más pequeños antes de retirar la lámina de liberación. No deben utilizarse más de tres apósitos de 14x10 cm al mismo tiempo (o sobre una superficie total mayor de 420 cm²).

Los apósitos deben aplicarse sobre zonas de piel intacta, seca, no irritada (después de la curación del zóster) y sin pelos. Si en la zona de aplicación hubiese pelos, estos se cortarían con tijeras (nunca se afeitarán). No debe aplicarse sobre heridas de piel inflamada o lesionada (lesiones de herpes zóster activas), heridas, dermatitis atópica o mucosas.

La eficacia debe evaluarse después de 2-4 semanas. En caso de falta de respuesta, el tratamiento debe suspenderse porque los posibles riesgos pueden superar los beneficios. El tratamiento debe reevaluarse a intervalos periódicos para decidir si la cantidad de apósitos necesarios para cubrir el área dolorosa se puede reducir o si se puede ampliar el período sin apósito.

EFICACIA CLÍNICA

Se dispone de seis ensayos clínicos con LA en pacientes con NPH, de corta duración, muestra pequeña y con ciertas limitaciones metodológicas, de los cuales en sólo uno de ellos (de diseño abierto), se utilizó un comparador activo: pregabalina².

En un estudio fase II a doble ciego y de diseño cruzado, se evaluó la eficacia de LA en 35 pacientes frente a placebo, durante cuatro períodos de doce horas. LA mostró reducciones significativas frente a placebo en la intensidad del dolor según la Escala Visual Analógica (EVA): reducción media de 10,2 mm sobre los 100 mm a los que llega la escala³. No obstante, éstas diferencias se encuentran por debajo del límite a partir del cual, algunos estudios sobre dolor agudo sitúan la significancia clínica: 12mm (95%CI 9-15 mm)⁴.

En el informe público de la agencia reguladora MHRA hay datos de otro ensayo, no publicado, realizado con 167 pacientes durante 4 semanas, en el que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre LA y placebo en cuanto a la reducción de la puntuación según la escala EVA (40,8 vs 37,7; $p=0,3708$)⁵. De este estudio, se han publicado de forma separada los resultados de un subgrupo de pacientes tras aplicar la Neuropathic Pain Scale (NPS), observándose una reducción estadísticamente significativa⁶. Esta evaluación (y su análisis) no estaba prevista como criterio de valoración preespecificado en el protocolo inicial del estudio; adicionalmente, no se dispone de criterios de significación clínica de la escala NPS, lo que dificulta más la interpretación de los resultados⁴.

El expediente de evaluación incluye dos ensayos pivotaes. El primero, realizado en los EE.UU., contó con 33 pacientes con antecedentes de respuesta positiva a la administración de LA para aliviar el dolor inducido por NPH (duración media de 3,3 años). El estudio fue de diseño cruzado, con una duración total de 28 días. La variable principal de eficacia estudiada fue el tiempo hasta el abandono del tratamiento por eficacia insuficiente: 2 puntos menos de respuesta (según una escala verbal de 6 puntos) durante dos días consecutivos. La mediana del tiempo hasta el abandono fue más favorable para LA que para el placebo (> 14 días vs 3,8, $p<0,001$). No se notificaron abandonos durante esas dos semanas de tratamiento con LA⁷.

El segundo ensayo con un diseño de doble ciego, realizado en diversos centros europeos, tenía como objetivo evaluar la eficacia analgésica de LA comparada con placebo en pacientes con NPH. Tras una fase abierta de 8 semanas en la que recibieron tratamiento con LA 265 pacientes con NPH, se seleccionaron 71 pacientes que respondieron al tratamiento, para recibir LA o un placebo durante 2-14 días. El criterio de valoración principal fue el mismo del anterior estudio, la falta de eficacia en 2 días consecutivos que producía el abandono del tratamiento, no observándose diferencias significativas entre ambos grupos: 13,5 vs. 9,0 días para LA y placebo, respectivamente ($p=0,151$)⁸.

Parte de los pacientes de este ensayo (161) y otros de nuevo reclutamiento (98) se integraron en un estudio de extensión abierto durante 12 meses para evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo con LA, aplicando una escala numérica de intensidad de dolor de 11 puntos. Aquellos pacientes con tratamiento previo para el NPH (antiepilépticos, AINES, antidepresivos) se les permitió continuar con su tratamiento, aunque sin añadir ningún otro fármaco más. En este estudio, que sólo completaron 143 pacientes, LA redujo de forma sustancial y mantenida la intensidad del dolor (4,3 puntos en la semana 12). Cabe mencionar que entre los pacientes que abandonaron el estudio ($n=104$), la causa principal fue en la mitad de los casos la falta de eficacia de LA⁹.

El diseño de los dos ensayos pivotaes de LA frente a placebo^{7,8} ofrece una evidencia limitada de la verdadera eficacia de LA, al realizarse en una población “enriquecida”, seleccionando aquellos pacientes que ya habían respondido previamente al tratamiento con LA⁵. Una revisión Cochrane sobre el uso de LA en el tratamiento de la NPH realizada en 2007, consideró que los ECA con pacientes “enriquecidos” no cumplían los criterios de inclusión¹⁰. Dicha revisión sistemática observó una reducción de dolor estadísticamente significativa frente a placebo ($p=0,003$), aunque considera insuficiente la evidencia disponible como para recomendar el uso de LA como primera línea de tratamiento de la NPH¹⁰.

Con relación a las comparaciones realizadas con LA frente a tratamientos activos en pacientes con NPH sólo se cuenta con un estudio, abierto, multicéntrico con diseño de no-inferioridad, realizado en 311 pacientes (población por protocolo: 281) afectados de NPH (n=88) o polineuropatía diabética (n=193)². Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento durante 4 semanas con LA (hasta 3 apósitos/día, n=144) o pregabalina (hasta 600 mg/día, n=137). Aunque el ensayo tiene otras fases posteriores (una fase de combinación de 8 semanas y un subestudio adicional de 4 semanas en el que se redujo la pregabalina), sólo se mencionarán los resultados correspondientes a la fase comparativa. En ésta, la variable principal fue el grado de respuesta a las 4 semanas, definido como una disminución media de ≥ 2 puntos o un valor absoluto de ≤ 4 puntos -durante los 3 últimos días- con respecto a los valores iniciales, según una escala numérica de 11 puntos denominada NRS-3. El criterio de no-inferioridad se valoró de forma global en todos los pacientes, sin que se analizase de forma específica el grupo de pacientes con NPH. En el análisis por intención de tratar modificado (ITTm) sobre la población total (n=300) se alcanzaron los requisitos para la no-inferioridad, pero en el análisis por protocolo (n=281) –que debe hacerse en los estudios de no inferioridad- la diferencia supera el margen del 8% previamente establecido como criterio de no-inferioridad: límite inferior del intervalo de confianza [CI]=-9,15. Los pacientes con NPH respondieron mejor al tratamiento con LA que con pregabalina (62,2% vs 46,5%, respectivamente). Además, los pacientes tratados con LA experimentaron una mejor puntuación en cuanto a la calidad de vida, menor incidencia de reacciones adversas (RAM) que los tratados con pregabalina (5,8% vs 41,2%) y menos abandonos del tratamiento por RAM (2,6% vs 23,5%)². Como conclusión de los resultados de este estudio, el tratamiento con LA no pudo mostrar la no-inferioridad frente a pregabalina en el análisis por protocolo, por lo que estos resultados deben valorarse con cautela .

También se ha realizado un ECA prospectivo, cruzado y controlado frente a placebo, en el que se incluyeron 58 pacientes (40 completaron el ensayo) con dolor neuropático periférico y otras formas de dolor neuropático que estaban en tratamiento estable para paliar el dolor. LA mostró, como tratamiento complementario, ser más eficaz que el placebo en el alivio del dolor y la alodinia¹¹. No obstante, no se especifica qué tipo de tratamiento estable para aliviar el dolor tomaban los pacientes.

SEGURIDAD

En los ensayos realizados frente a placebo, las reacciones adversas (RAM) asociadas al uso de LA fueron leves y con incidencia similar al placebo. En un estudio de extensión abierto durante 12 meses, la mayoría de las RAM notificadas fueron tóxicas -leves o moderadas- y se resolvieron al retirar LA⁹.

Se estima que un 16% de los pacientes experimentan RAM, siendo las más frecuentes las reacciones en el lugar de aplicación: eritema, erupción, prurito, quemazón, irritación y dermatitis. Usualmente son de intensidad leve y moderada y sólo en menos del 5% de los casos motivaron la interrupción del tratamiento¹.

Tabla 1. VALORACIÓN DE LA SEGURIDAD COMPARADA

		NUEVO FÁRMACO Lidocaína (apósitos)	COMPARADOR/ES: Pregabalina
RAM MÁS RELEVANTES	A partir de los criterios de: incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención.	Reacciones tóxicas en el lugar de aplicación: eritema, erupción, prurito, quemazón, irritación y dermatitis. Intensidad leve o moderada, incidencia similar a placebo.	Vértigo, fatiga, somnolencia, cefalea, alteraciones gastrointestinales.
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs (rango)	2,6 %	23,5%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?)	Niños (SI/NO)	NO	NO
	Ancianos (SI/NO)	SI	SI
	Embarazo (SI/NO)	NO	NO
	Lactancia (SI/NO)	NO	NO
	Comorbilidad (describir)	NO	NO
INTERACCIONES	Considerar impacto sobre la salud (+, ++, +++)	No descritas, salvo potencialmente en caso de sobredosificación.	Variadas y con significación clínica que en algunos casos limita su utilización en ciertas poblaciones de pacientes (++)
EFFECTO DE CLASE	SI/NO (describir)	Al tratarse de una formulación tópica, sólo es parcialmente aplicable la experiencia previa con la utilización de lidocaína como anestésico local. El sistema matricial del apósito dificulta la absorción sistémica (sólo se absorbe el 3%)	NO
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y/o con la forma de administración (describir)	Poco probable	SI (su administración suele dividirse en 2-3 tomas/día).

		NUEVO FÁRMACO Lidocaína (apósitos)	COMPARADOR/ES: Pregabalina
PLAN DE RIESGOS	SI/NO (describir)	NO	NO
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	SI/NO (describir)	NO	SI
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	SUPERIOR	

► **Contraindicaciones¹**

LA está contraindicada en hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes. El apósito contiene propilenglicol (que puede producir irritación cutánea) y parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (que pueden producir reacciones alérgicas). LA también está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales tipo amida (bupivacaína, etidocaína, mepivacaína, prilocaína, etc.).

► **Advertencias y precauciones¹**

► **Utilización en situaciones especiales¹**

Se aconseja utilizar LA con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal ó hepática grave.

No existen datos suficientes sobre la utilización de LA en embarazadas, por lo que se desaconseja su uso en mujeres gestantes, excepto si fuese claramente necesario. LA se excreta en leche materna, aunque como lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado, se espera que los niveles excretados sean muy bajos.

► **Interacciones¹**

No se han observado interacciones clínicamente relevantes en los estudios clínicos realizados con LA. Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas con LA son bajas, por lo que es poco probable una interacción farmacocinética relevante. No obstante, LA debe emplearse con precaución en pacientes con antiarrítmicos de clase I (tocainida, mexiletina) u otros anestésicos locales, ya que no puede descartarse el riesgo de efectos sistémicos aditivos ^{1,5}.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparadores: amitriptilina, imipramina, gabapentina, pregabalina, tramadol.

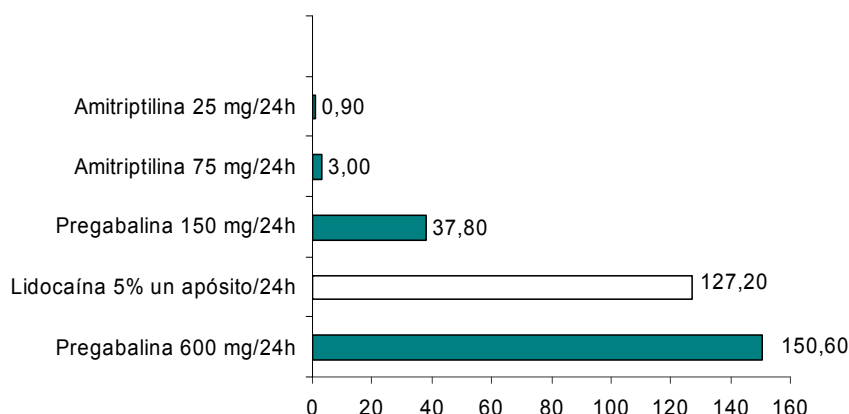
Eficacia: inferior a pregabalina. En el único ECA comparativo (que incluía pacientes con NPH y otros con polineuropatía diabética) LA no pudo mostrar la no-inferioridad frente a pregabalina en el análisis primario. No se han realizado ensayos frente a comparador activo incluyendo sólo pacientes con NPH.

Seguridad: superior a pregabalina, aunque no se dispone de datos a largo plazo.

Pauta: superior a pregabalina cuya administración suele dividirse en 2-3 tomas/día y semejante a imipramina (1 vez al día).

Coste: superior, aunque difícil de estimar, al depender de la superficie a cubrir con el apósito.

Coste mensual del tratamiento (€)



LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El dolor asociado a la NPH es difícil de tratar. Los analgésicos convencionales son poco eficaces. Las recomendaciones actuales para el tratamiento del dolor neuropático consideran como tratamiento de primera elección el uso de amitriptilina o pregabalina; la segunda elección sería asociar ambos medicamentos o sustituir uno por otro; la tercera línea de tratamiento consistiría en la utilización de opioides, tipo tramadol, sustituyendo a los fármacos anteriores o combinando tramadol con estos ^{12,15}. Si bien, éstos medicamentos pueden llegar a tener efectos adversos importantes, particularmente en la población anciana. La guía del NICE considera a lidocaína como un fármaco de reserva para dolores localizados en pacientes que no pueden emplear la vía oral ¹⁴.

La capsaicina por vía tópica, aplicada 4 veces al día es moderadamente eficaz en el dolor neuropático¹⁵, aunque los estudios muestran resultados contradictorios, considerándose insuficiente la experiencia clínica disponible para establecer su papel en el tratamiento del dolor neuropático¹³. Adicionalmente, la necesidad de administración frecuente junto a las dificultades inherentes a su administración (se debe aplicar con guantes en una capa fina y seguidamente lavarse las manos, no utilizar en áreas extensas o durante un tiempo prolongado, no usar sobre piel rasgada, irritada, heridas, ojos o mucosas, no aplicar calor ni vendaje oclusivo) inducen mal cumplimiento y las reacciones adversas locales (sensación de quemadura, picor) provocan una elevada incidencia de abandonos del tratamiento¹³.

Los ECA realizados con LA muestran una eficacia poco consistente: sólo en tres ensayos mostró diferencias significativas frente a placebo^{3,7,11}. El hecho de que en los ECA pivotaes^{7,8}, los pacientes incluidos hubieran respondido previamente al tratamiento con lidocaína muestra una evidencia limitada en cuanto a su generalización para toda la población de pacientes con NPH¹⁰.

En el único ECA comparativo frente a pregabalina, participaron pacientes con NPH o con polineuropatía diabética, alcanzándose los requisitos para la no-inferioridad en el análisis por intención de tratar modificado, pero no en el análisis por protocolo² con lo que debe tenerse cautela a la hora de valorar estos resultados.

En cuanto a su seguridad, su escasa absorción sistémica limita los efectos adversos al sitio de administración mostrando un mejor perfil que pregabalina², si bien no se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

La eficacia clínica de lidocaína en apósitos adhesivos es limitada, no disponiéndose de estudios comparativos frente a amitriptilina (tratamiento considerado de primera línea en NPH), ni frente a tratamientos tópicos. Tampoco se dispone de datos de su eficacia como adyuvante al tratamiento de primera línea. No obstante, su mejor tolerabilidad en cuanto a efectos adversos (principalmente locales), hace que lidocaína en apósitos adhesivos pueda suponer una alternativa a los tratamientos orales de elección, en pacientes en los que éstos se encuentren contraindicados o no se toleren así como en pacientes con dificultades de deglución¹⁴⁻¹⁶.

CONCLUSIONES

- La lidocaína en apósitos adhesivos al 5% está indicada para el alivio sintomático del dolor asociado a la neuralgia postherpética.
- Se han realizado cinco ensayos clínicos aleatorios frente a placebo, uno de ellos no publicado. LA ha mostrado eficacia en tres de ellos. En los dos ensayos pivotaes frente a placebo se seleccionaron los pacientes que previamente habían respondido al tratamiento con LA, por lo que, a pesar de los resultados, la eficacia se considera limitada.
- Sólo se ha realizado un estudio frente a comparador activo, pregabalina, que incluía pacientes con NPH o polineuropatía diabética, en el que se alcanzaron los requisitos establecidos para la no-inferioridad en el análisis por intención de tratar modificado pero no en el análisis por protocolo. No se analizaron de forma específica los pacientes con NPH.
- El tratamiento con LA ha mostrado un buen perfil de seguridad aunque no se dispone de datos de seguridad a largo plazo. En los estudios realizados, la incidencia de efectos adversos fue similar a placebo. Las reacciones adversas fueron de carácter leve o moderado, limitándose al lugar de aplicación del apósito. La escasa absorción sistémica hace poco probable que puedan darse interacciones de importancia clínica.
- La eficacia clínica de LA es limitada, no disponiéndose de estudios comparativos frente a amitriptilina, ni frente a tratamientos tópicos. Tampoco se dispone de datos de su eficacia como adyuvante al tratamiento de primera línea. No obstante, su mejor tolerabilidad en cuanto a efectos adversos hace que LA pueda suponer una alternativa a los tratamientos orales de

elección, en pacientes en los que éstos se encuentren contraindicados o no se toleren así como en pacientes con dificultades de deglución.

FRASE RESUMEN: “La eficacia clínica es limitada, pero su buen perfil de seguridad lo convierten en una alternativa en pacientes que no toleran otros tratamientos para la neuralgia postherpética”

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”.



La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, País Vasco y Navarra.

La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

COMITÉ DE REDACCIÓN

Cristina Alonso, Médico EAP, Sector Zaragoza I. Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Clínico Lozano Blesa. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Área, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. Miguel Guiu, Médico EAP, Sector Alcañiz. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M^a Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M^a Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Nadeia Sainz, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. Francisco Javier Tortosa, Médico EAP, Sector Huesca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica Versatis® (lidocaína 5% apósito adhesivo). Laboratorio Grünenthal Pharma, 2010 marzo. Disponible en URL: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [consultado el 04-03-2011]
2. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non inferiority two stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1663-76.
3. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65(1):39-44.
4. UK Medicines Information Service. New Medicines Profile: Lidocaine medicated plaster. 07/04, abril 2007.
5. MHRA. Versatis® 5% medicated plaster. PL 21727/0016. 2007. Disponible en URL: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con2032998.pdf> [consultado el 07-03-2011].
6. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle controlled, 3 weeks efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain* 2002;18(5):297-301.
7. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain* 1999;80(3):533-8.

8. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for postherpetic neuralgia: results of a double-blind placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 2009; 29(6): 393-408.
9. Hans G, Joukes E, Verhulst J, Vercauteren M. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long term study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1295-305.
10. Khaliq W, Alam S, Puri N. Lidocaína tópica para el tratamiento de la neuralgia postherpética (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK:John Wiley & Sons, Ltd.).
11. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of local peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain* 2003; 106 (1-2):151-8.
12. Herpes zoster. Vilaseca Canals J, coordinador. Guía Terapéutica en Atención Primaria. Basada en la evidencia. 4ª ed. Barcelona:SEMFYC.2010.
13. Aproximación al tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Bol Ter Andal*.2007; 23(6):21-4.
14. NHS Neuropathic Pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. 2010 March. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG96> [consultado el 04-03-2011].
15. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Guía de Práctica Clínica sobre Cuidados Paliativos. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco;2008. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud: OSTEBA N°2006/08.
16. Lidocaine 5% plaster. MTRAC Verdict & Summ 2010 (1).

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)*
Ref. 2 Baron R et al. Curr Med Res Opin . 2009;25(7):1663-76.	ECA de no inferioridad, no ciego, multicéntrico, abierto., Duración: 4 semanas (1ª fase: comparativa) Objetivo: determinar la no-inferioridad de LA frente a pregabalina en pacientes con PND o NPH.	NPT= 311 . PPP= 281 LA:n=144 PG:n=137 PND:n=193 LA: n=99 PG: n=94 NPH: n=88 LA: n=45 PG: n=43 Criterios de inclusión: <u>Comunes a ambos grupos:</u> ≥18 años de edad, con PND o NPH e intensidad dolorosa >4 sobre los 11 puntos a los que llega la escala NRS-3, CrCl >60 ml/min y Específicos: a) NPH: dolor ≥3 meses tras cicatrización del rash por herpes zóster o b) DNP: diabetes tipo 1 ó 2 controlada, tratada con hemoglobina glicosilada ≤11%, y dolor en extremidades inferiores ≥3 meses con al menos 2 de los síntomas siguientes: sensación ardiente, hormigueo o picor, parestesias, sensación dolorosa de frío o calor. Criterios de exclusión: <u>Comunes a ambos grupos (NPH y PND)</u> Insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min), evidencia de cualquier dolor que pueda confundir los resultados del ECA., tratamiento del dolor neuropático con lidocaína, pregabalina o	LA: NPH: hasta 3 apósitos/día PND: hasta 4 apósitos/día PG: 300-600 mg/día	EFICACIA Variable principal: %respuesta a las 4 semanas definido como una disminución media de ≥2 puntos o un valor absoluto de ≤4 puntos durante los 3 últimos días con respecto a los valores iniciales, usando la escala numérica de 11 puntos denominada NRS-3. El margen de no-inferioridad se estableció en el 8% (-8 puntos de porcentaje). Variables secundarias (todos los resultados para PPP): <u>-cambios en la intensidad de dolor según escala</u>	Resultados variable principal: NPT (NPH+PND) LA: 66,4% de respondedores PG: 61,5% de respondedores (p=0,00229; Límite inferior del IC=-7,03) PPP (pacientes con NPH+PND) LA: 65,3% de respondedores PG: 62,0% de respondedores (p=0,00656; límite inferior del IC=-9,15) Por encima de los -8 puntos establecidos como margen de no inferioridad. NPT (pacientes con NPH) LA: 63,3% de respondedores PG: 46,8% de respondedores (NE) PPP (pacientes con NPH) LA: 62,2% de respondedores PG: 46,5% de respondedores (NE) NPT (pacientes con PND) LA: 68,0% de respondedores PG: 68,3% de respondedores (NE) PPP (pacientes con PND) LA: 66,7% de respondedores PG: 69,1% de respondedores (NE) Variables secundarias (todos los resultados para PPP): Pacientes con NPH+PND LA: -2,5 (2,01) PG: -2,3(1,95)	Aplicabilidad del ensayo: -El comparador, la variable de medida y los criterios de inclusión/exclusión adecuados. -El estudio tiene muchos sesgos: -estudio abierto -análisis de eficacia incluyendo la población total del ensayo (NPH más PND) -no se analizan por separado los pacientes con NPH. -se alcanza la no inferioridad en el análisis por ITT pero no en el análisis por PP (el análisis de los estudios de no inferioridad debe hacerse por protocolo) -cuando se miden los resultados, se hace respecto a la población que tomó un dosis de medicación y tiene una medida de variable de resultado, lo que en el ensayo denominan FAS y que ya no son 311 pacientes (población aleatorizada), sino 300. -	Total:3 puntos Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)*
		<p>gabapentina durante los últimos 6 meses, uso concomitante de otros medicamentos para el dolor neuropático (AINE, inhibidores COX-2, antidepresivos no-ISR, IMAO, anticonvulsivantes, benzodiazepinas, relajantes musculares, opioides) o uso concomitante de anestésicos locales o capsaicina en el último mes, uso concomitante de TENS y</p> <p><u>Específicos:</u></p> <p>a) <u>NPH: lesiones activas de herpes zóster, dermatitis en la zona afectada, bloqueo neurológico o intervención neuroquirúrgica para controlar el dolor, o</u></p> <p>b) <u>DNP: inexistencia de pulso palpable de la arteria pedia dorsal en uno o ambos pies, signos clínicos de insuficiencia venosa y/o síndrome post-trombótico grado III/IV o úlceras en las extremidades inferiores.</u></p>		<p><u>NRS-3 con respecto a valores basales (entre paréntesis la desviación estandar)</u></p> <p><u>-proporción de pacientes con reducciones $\geq 30\%$ en la escala NRS-3 con respecto a valores basales.</u></p> <p><u>-proporción de pacientes con reducciones $\geq 50\%$ en la escala NRS-3 con respecto a valores basales.</u></p> <p><u>reducción de la gravedad de la alodinia, con respecto a los valores basales de alodinia "dolorosa" o "extremadamente dolorosa".</u></p>	<p>Pacientes con NPH LA:-2,4 (2,07) PG:-2,0 (2,24)</p> <p>Pacientes con PND LA:-2,5 (1,99) PG:-2,5 (1,79)</p> <p>Pacientes con NPH+PND LA: 85 (59%) PG:74 (54%)</p> <p>Pacientes con NPH LA:26 (57,8) PG:21 (48,8)</p> <p>Pacientes con PND LA:59 (59,6) PG:53 (56,4)</p> <p>Pacientes con NPH+PND LA: 56 (58,9%) PG:44 (32,1%)</p> <p>Pacientes con NPH LA:16 (35,6%) PG:9 (20,9%)</p> <p>Pacientes con PND LA: 40 (40,4%) PG:35 (37,2%)</p> <p>Pacientes con NPH+PND LA: de 38,9% a 12,9% PG: de 36,5% a 17,0%</p> <p>Pacientes con NPH LA: de 57,8% a 25,0% PG: de 62,8% a 41,1%</p> <p>Pacientes con PND LA: de 30,3% a 7,6% PG: de 24,4% a 6,4%)</p>		

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (end-point)	Resultados (Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p)	Comentarios	Calidad del estudio (Escala Jadad)*
				<u>-calidad de vida según índice EQ-5D, con respecto a los valores basales.</u> <u>-Impresión global del cambio (clínico y del paciente) según una escala de 7 puntos</u> <u>-satisfacción del paciente con el tratamiento, según una escala de 5 puntos.</u> <u>SEGURIDAD</u>	Pacientes con NPH+PND LA: 0,12 (0,240) PG:0,04 (0,235) Pacientes con NPH LA:0,12 (0,231) PG:0,00 (0,276) Pacientes con PND LA: 0,13 (0,245) PG:0,06 (0,211) Mayor mejoría observada en el grupo de LA en pacientes con NPH. Para pacientes con PND los datos son comparables. En los pacientes con NPH la satisfacción fue comparable. En los afectados de PND, la satisfacción fue mayor en el grupo tratado con LA. Nº(%) de pacientes con RAM debidas al medicamento LA: 9(5,8%) PG: 63 (41,2%) (p<0,0001) Nº(%) de pacientes que dejaron el tratamiento por RAM relacionadas con el mismo LA: 4 (2,6%) PG: 36 (23,5%)		

CrCl: aclaramiento de creatinina/ECA: ensayo clínico aleatorio/ LA: lidocaína apósito al 5%/NPH: neuralgia postherpética/ NRS-3: Numerical Rating Scale de 11 puntos durante los 3 últimos días/PG: pregabalina/ PND: polineuropatía diabética/ PPP: población por protocolo/ NPT:número de población total/RAM: reacción adversa por medicamentos/TENS: estimulación del nervio eléctrica transcutánea/NE: no se especifica el valor de p en el estudio.

(*) Rango de puntuación: 0-5. Estudio de baja calidad: puntuación < 3.