



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

INFORME DE EVALUACIÓN

Nombre comercial y presentaciones	LIDOCAÍNA EN APÓSITOS ADHESIVOS VERSATIS® 5% (Grünenthal Pharma S.A.) 20 apósitos (84,72 €) 30 apósitos (127,07 €)
Condiciones de dispensación	Receta médica
Fecha de evaluación	Octubre 2011
Fecha de comercialización	Noviembre 2010
Procedimiento de autorización	Descentralizado
Grupo terapéutico	N01BB - Anestésicos locales. Amidas

INDICACIONES¹

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

CONTRAINDICACIONES¹

Lidocaína está contraindicada en:

- pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anestésicos locales tipo amida (bupivacaína, etidocaína, mepivacaína, prilocaína, etc.).
- el apósito contiene propilenglicol (que puede producir irritación cutánea) y parahidroxibenzoato de metilo y parahidroxibenzoato de propilo (que pueden producir reacciones alérgicas).

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Lidocaína produce un efecto analgésico local debido a una estabilización de las membranas neuronales, que conduce a la reducción del dolor por regulación a la baja de los canales de sodio.

FARMACOCINÉTICA¹

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

A las concentraciones plasmáticas producidas por la aplicación del apósito, aproximadamente el 70% de la lidocaína se une a proteínas plasmáticas. La lidocaína atraviesa la barrera placentaria.

La lidocaína se metaboliza rápidamente en el hígado a varios metabolitos, que se excretan por los riñones (más del 85% de la dosis se encuentra en la orina en forma de metabolitos o principio activo). La excreción de lidocaína y sus metabolitos puede retrasarse en la insuficiencia cardíaca, renal o hepática.

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 intervalo de tiempo que, como máximo, debe ser de 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). El intervalo posterior sin apósito debe ser de al menos 12 horas.

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, éstos se cortarían con tijeras, nunca se afeitarán. No debe aplicarse sobre áreas de piel inflamada o lesionada (lesiones de herpes zóster activas), heridas, dermatitis atópica o mucosas.

El tratamiento debe reevaluarse después de 2-4 semanas y, posteriormente, 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. En caso de falta de respuesta, el tratamiento debe suspenderse porque los posibles riesgos pueden superar a los beneficios.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹¹

Se dispone de seis ensayos clínicos, uno de ellos no publicado, con lidocaína en pacientes con NPH de corta duración, muestra pequeña y con ciertas limitaciones metodológicas, de los que solamente en uno, 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 lidocaína en 35 pacientes frente a placebo, durante cuatro períodos de 12 horas. Lidocaína 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, estas diferencias se encuentran por debajo del límite a partir del cual algunos estudios sobre dolor agudo sitúan la relevancia clínica: 12 mm (IC95%: de 9 a 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 lidocaína 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 únicamente los resultados de un subgrupo de pacientes tras aplicar la Escala del Dolor Neuropático (NPS), observándose una reducción estadísticamente significativa. Esta evaluación (y su análisis) no estaba prevista como criterio de valoración preespecificado en el protocolo inicial del estudio⁶; adicionalmente, no se dispone de criterios de relevancia 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 EE.UU., contó con 33 pacientes con antecedentes de respuesta positiva a la administración de lidocaína 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 2 días consecutivos. La mediana del tiempo hasta el abandono fue favorable para lidocaína frente a placebo (>14 días vs. 3,8 días, $p<0,001$). No se notificaron abandonos durante esas dos semanas de tratamiento con lidocaína⁷.

El segundo ensayo pivotal, con un diseño de doble ciego, realizado en diversos centros europeos, tenía como objetivo evaluar la eficacia analgésica de lidocaína comparada con placebo en pacientes con NPH. Tras una fase abierta de 8 semanas en la que 265 pacientes con NPH recibieron tratamiento con lidocaína, se seleccionaron 71 pacientes que respondieron al tratamiento, para recibir lidocaína o placebo durante 2-14 días. El criterio de valoración principal fue el mismo del estudio anterior, 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 lidocaína y placebo, respectivamente ($p=0,151$)⁸.

Parte de los pacientes de este ensayo ($n=161$) y otros de nuevo reclutamiento ($n=98$) se integraron en un estudio de extensión abierto durante 12 meses para evaluar los efectos del tratamiento a largo plazo con lidocaína, aplicando una escala numérica de intensidad de dolor de 11 puntos. Aquellos pacientes con tratamiento previo para NPH (antiepilépticos, AINE, antidepresivos) se les permitió continuar con su tratamiento, aunque sin añadir ningún otro fármaco más. En este estudio, que solo completaron 143 pacientes, lidocaína 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 la falta de eficacia de lidocaína en la mitad de los casos⁹.

El diseño de los dos ensayos pivotaes de lidocaína frente a placebo^{7,8} ofrece una evidencia limitada de la verdadera eficacia de lidocaína al realizarse en una población "enriquecida", esto es, seleccionando aquellos pacientes que ya habían respondido previamente al tratamiento con lidocaína⁵. Una revisión Cochrane sobre el uso de lidocaína en el tratamiento de NPH realizada en 2007 consideró que los ECA con pacientes "enriquecidos" no cumplían los criterios de inclusión¹⁰. Aunque dicha revisión sistemática observó una reducción de dolor

estadísticamente significativa frente a placebo ($p=0,003$), considera insuficiente la evidencia disponible para recomendar el uso de lidocaína como primera línea de tratamiento de NPH¹⁰.

Con relación a las comparaciones realizadas con lidocaína frente a tratamientos activos en pacientes con NPH solo 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 lidocaína (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), en este informe solo 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=-9,15. Los pacientes con NPH respondieron mejor al tratamiento con lidocaína que con pregabalina (62,2% vs. 46,5%, respectivamente). Además, los pacientes tratados con lidocaína experimentaron una mejor puntuación en cuanto a la calidad de vida, menor incidencia de reacciones adversas que los tratados con pregabalina (5,8% vs. 41,2%) y menos abandonos del tratamiento por efectos adversos (2,6% vs. 23,5%)². Por tanto, al no ratificarse la demostración de no-inferioridad en el análisis por protocolo, debe tenerse cautela a la hora de valorar estos resultados.

También se ha realizado un ECA prospectivo, cruzado y 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. Lidocaína 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

Reacciones adversas

En los ensayos realizados frente a placebo, las reacciones adversas asociadas al uso de lidocaína fueron leves y con incidencia similar al placebo⁵. En un estudio de extensión abierto durante 12 meses, la mayoría de las reacciones adversas asociadas al uso de lidocaína notificadas fueron tóxicas -leves o moderadas- y se resolvieron al retirar el tratamiento⁹.

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

Uso en situaciones especiales¹

- **Insuficiencia cardíaca, renal o hepática grave:** se aconseja utilizar lidocaína con precaución.
- **Embarazo:** no existen datos suficientes sobre la utilización de lidocaína en embarazadas por lo que se desaconseja su uso en mujeres gestantes, excepto si fuese claramente necesario su uso.
- **Lactancia:** lidocaína se excreta en leche materna aunque se espera que los niveles excretados sean muy bajos.

Interacciones

- No se han observado interacciones clínicamente relevantes en los estudios clínicos realizados con lidocaína.
- Las concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas con lidocaína son bajas, por lo que es poco probable una interacción farmacocinética relevante. No obstante, lidocaína 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}.

ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármacos comparador/es: amitriptilina, imipramina, gabapentina, pregabalina, tramadol.

EFICACIA: inferior a pregabalina. En el único ensayo comparativo (que incluía pacientes con NPH y otros con polineuropatía diabética) la lidocaína en apósitos adhesivos no pudo mostrar la no-inferioridad frente a pregabalina en el análisis por protocolo. No se han realizado ensayos frente a comparador activo incluyendo solo pacientes con NPH. Tampoco se han realizado ensayos frente a comparador activo distinto a pregabalina.

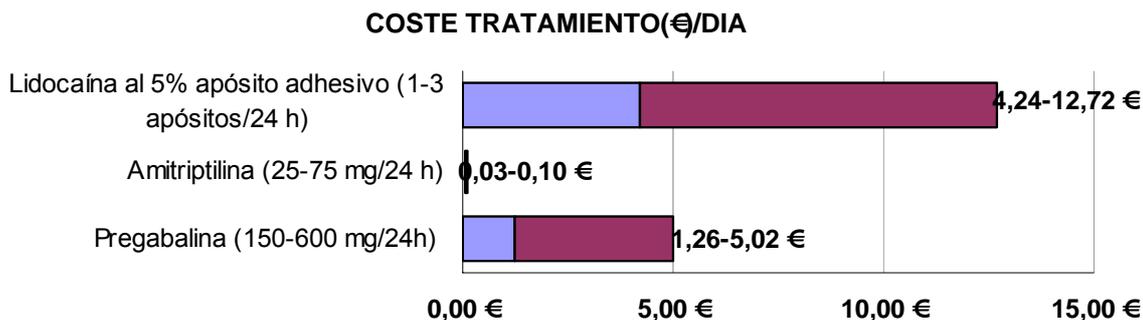
SEGURIDAD: superior a pregabalina, aunque no se dispone de datos a largo plazo.

		LIDOCAÍNA (APÓSITOS)	PREGABALINA
RAM MÁS RELEVANTES	A partir de los criterios de: incidencia, gravedad, desenlace, predicción y prevención (*) (Fuente: ECA comparativo, EPAR y/o Ficha Técnica)	Reacciones tópicas 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) (Fuente: ECA comparativo)	2,6%	23,5%
LIMITACIONES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA (¿Existe información en los grupos siguientes?) (Fuente: Ficha Técnica)	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 (+, ++, +++) (Fuente: Ficha Técnica)	No descritas, salvo potencialmente en caso de sobre dosificación.	Variadas y con significación clínica que en algunos casos limita su utilización en ciertas poblaciones de pacientes (++)
EFFECTO DE CLASE	(SI, NO) Describir (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)	Al tratarse de una formulación tópica, solo es parcialmente aplicable la experiencia previa con la utilización de lidocaína como anestésico local. El sistema matricial del apósito dificulta la absorción sistémica (solo se absorbe el 3%).	NO
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y con la forma de administración (Describir) (Fuente: Ficha técnica y/o EPAR)	Poco probable	SI (su administración suele dividirse en 2-3 tomas/día)
PLAN DE RIESGOS Y ALERTAS SEGURIDAD	(SI, NO) Describir (Fuente: EPAR)	NO	NO
DATOS DE SEGURIDAD A LARGO PLAZO	(SI, NO) Describir (Fuente: estudios post-comercialización, ECA a largo plazo, estudios de seguimiento de los ECA, EPAR)	NO	SI

VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados en los apartados anteriores (superior, semejante, inferior)	SUPERIOR	
--------------------------	---	----------	--

PAUTA: superior a pregabalina cuya administración suele dividirse en 2-3 tomas/día y semejante a imipramina (1 vez al día). El parche puede ser de utilidad en aquellos pacientes con problemas de deglución.

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



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El dolor asociado a 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 los fármacos anteriores o combinando tramadol con estos¹²⁻¹⁵. Si bien, estos medicamentos pueden llegar a tener efectos adversos importantes, particularmente en la población anciana. La guía del NICE cita que lidocaína en apósitos adhesivos se reservaría para dolores localizados, en pacientes que no pueden emplear la vía oral¹⁴.

La capsaicina por vía tópica, aplicada 4 veces/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 lidocaína en apósitos adhesivos muestran una eficacia poco consistente: de los seis estudios realizados, lidocaína en apósitos adhesivos mostró diferencias significativas frente a placebo en tres ensayos^{3,7,11}. El hecho de que en los ensayos 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 ensayo 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 estos 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 (NPH).

Eficacia. Se han realizado cinco ensayos clínicos aleatorios frente a placebo, uno de ellos no publicado. Lidocaína en apósitos adhesivos ha mostrado eficacia en tres de ellos. Solo se ha realizado un estudio frente a un comparador activo, pregabalina, que incluía pacientes con NPH o polineuropatía diabética, en el que se alcanzaron los requisitos 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.

Seguridad. El tratamiento con lidocaína en apósitos adhesivos 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, siendo de carácter leve o moderado y restringiéndose al lugar de aplicación. La escasa absorción sistémica hace poco probable que puedan darse interacciones de importancia clínica.

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 hace que lidocaína en apósitos adhesivos al 5% pueda suponer una alternativa a los tratamientos orales de elección en pacientes en los que estos se encuentren contraindicados o no se toleren así como en pacientes con dificultades de deglución.

FRASE RESUMEN: “Un buen perfil de seguridad que salva una escasa eficacia.”

CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”



La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Versatis® (lidocaína 5% apósito adhesivo). Laboratorios 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/websiteresources/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-week 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 enrollment 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 post-herpetic 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 posherpética (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 focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003; 106(1-2): 151-8.
 12. Herpes zóster. 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 SNS: OSTEBA Nº 2006/08.
 16. Lidocaine 5% plaster. MTRAC Verdict & Summ 2010; (1).

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, Euskadi y Navarra.

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.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Sanidad y Consumo.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.

INFORME DE LIDOCAINA (APÓSITOS): TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)							
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión y exclusión)	Pauta de tratamiento	VARIABLES DE MEDIDA (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad) (*)
<p>Ref. 2</p> <p>Baron R et al. Curr Med Res Opin. 2009; 25(7): 1663-76.</p>	<p>ECA de no-inferioridad, <u>no ciego</u>, multicéntrico, abierto.</p> <p>Duración= 4 semanas (1ª fase: comparativa)</p> <p><u>Objetivo:</u> determinar la no-inferioridad de LA frente a PG en pacientes con PND o NPH.</p>	<p>NPT= 311</p> <p>PPP=281: LA: n= 144 PG: n= 137</p> <p>PND: n= 193 LA: n= 99 PG: n= 94 NPH: n= 88: LA: n= 45 PG: n= 43</p> <p>Criterios 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 <u>Específicos:</u> 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.</p> <p>Criterios 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</p>	<p>LA: NPH: hasta 3 apósitos/día PND: hasta 4 apósitos/día</p> <p>PG: 300-600 mg/día</p>	<p>EFICACIA</p> <p><u>Variable principal:</u> % 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, usando la escala numérica de 11 puntos denominada NRS-3. El margen de no-inferioridad se estableció en el 8% (-8 puntos de porcentaje)</p>	<p><u>Resultados variable principal:</u></p> <p>* NPT (NPH+PND): LA: 66,4% de respondedores PG: 61,5% de respondedores (p=0,00229; límite inferior del intervalo de confianza [CI]=-7,03)</p> <p>* PPP (pacientes con NPH+PND): LA: 65,3% de respondedores PG: 62,0% de respondedores (p=0,00656; límite inferior del intervalo de confianza [CI]=-9,15) (por encima de los -8 puntos establecidos como margen de no inferioridad)</p> <p>* NPT (pacientes con NPH): LA: 63,3% de respondedores PG: 46,8% de respondedores (NE)</p> <p>* PPP (pacientes con NPH): LA: 62,2% de respondedores PG: 46,5% de respondedores (NE)</p> <p>* NPT (pacientes con PND): LA: 68,0% de respondedores PG: 68,3% de respondedores</p>	<p><u>Aplicabilidad del ensayo:</u></p> <p>- El comparador, la variable de medida y los criterios de inclusión/exclusión adecuados</p> <p>- El estudio tiene muchos <u>sesgos</u>: . 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 PP (el análisis en los estudios de no inferioridad debe de hacerse por protocolo) . cuando se miden resultados, se hace respecto a la población que tomó una 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 total aleatorizada), sino 300.</p>	<p>Total: 3 puntos</p> <p>Aleatorización: 1 Doble Ciego: 0 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: 1 Ciego apropiado: 0</p>

		<p>gabapentina durante los últimos 6 meses, uso concomitante de otros medicamentos para el dolor neuropático (AINES, inhibidores COX2, antidepresivos no-ISRS, 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> a) NPH: lesiones activas de herpes zóster, dermatitis en la zona afectada, bloqueo neurológico o intervención neuroquirúrgica para controlar el dolor, o b) DNP: inexistencia de pulso palpable de la arteria pedía 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</p>		<p><u>Variables secundarias (todos los resultados para PPP):</u></p> <p>- cambios en la intensidad de dolor según escala NRS-3 con respecto a valores basales (entre paréntesis la desviación estándar)</p> <p>- proporción de pacientes con reducciones $\geq 30\%$ en la escala NRS-3 con respecto a valores basales</p> <p>- proporción de pacientes con reducciones $\geq 50\%$ en la escala NRS-3 con respecto a valores basales</p> <p>- reducción de la gravedad de la alodinia, con respecto a los valores basales de alodinia "dolorosa" o "extremadamente dolorosa"</p>	<p>(NE)</p> <p>* PPP (pacientes con PND): LA: 66,7% de respondedores PG: 69,1% de respondedores (NE)</p> <p><u>Variables secundarias: (todos los resultados para PPP):</u></p> <p>pacientes con NPH+PND LA: -2,5 (2,01) PG: -2,3 (1,95)</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 (59,0%) PG: 74 (54,0%)</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 (38,9%) 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>- calidad de vida, según índice EQ-5D, con respecto a los valores basales.</p> <p>- impresión global del cambio (clínico y del paciente), según una escala de 7 puntos</p> <p>- satisfacción del paciente con el tratamiento, según una escala de 5 puntos</p> <p>SEGURIDAD</p>	<p>pacientes con PND LA: de 30,3% a 7,6% PG: de 24,4% a 6,4%</p> <p>pacientes con NPH+PND LA: 0,12 (0,240) PG: 0,04 (0,235)</p> <p>pacientes con NPH LA: 0,12 (0,231) PG: 0,00 (0,276)</p> <p>pacientes con PND LA: 0,13 (0,245) PG: 0,06 (0,211)</p> <p>Mayor mejoría observada en el grupo de LA en pacientes con NPH. Para pacientes con PND los datos son comparables</p> <p>En los pacientes con NPH la satisfacción fue comparable. En los afectados de PND, la satisfacción fue mayor en el grupo tratado con LA</p> <p>Nº(%) de pacientes con RAM debidas al medicamento LA: 9 (5,8%) PG: 63 (41,2%) (p<0,0001)</p> <p>Nº (%) de pacientes que dejaron el tratamiento por RAM relacionadas con el mismo. LA: 4 (2,6%) PG: 36 (23,5%).</p>		
--	--	--	--	--	---	--	--

CrCl: aclaramiento de creatinina / ECA: ensayo clínico aleatorio / LA: lidocaína apósisto 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 medicamento / 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