

# Uso del parche de lidocaína al 5% en combinación con gabapentinoides



*El Profesor Dr. Ralf Baron MD, Jefe de la División de Terapia e Investigación del Dolor del Hospital Christian-Albrechts de la Universidad de Kiel en Alemania, lidera la investigación de terapias combinadas para el manejo del dolor neuropático.*

## INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático es una condición a menudo difícil de tratar debido a su compleja fisiopatología. Las características comúnmente descritas en el dolor neuropático son: sensación permanente de dolor quemante y episodios intermitentes de dolor punzante o lancinante, acompañados o no de alodinia. Entre los cuadros típicos de dolor neuropático están la neuralgia postherpética (NPH) y la polineuropatía diabética dolorosa (PND). La NPH es un síndrome doloroso debilitante y crónico que se desarrolla luego de una infección aguda de herpes zóster y puede causar incapacidad física y social seria, con elevados costos de asistencia sanitaria (Acevedo 2008). La incidencia de herpes zóster es de 10/1000 en mayores de 80 años, con una incidencia global de NPH del 7 - 27%. La polineuropatía diabética dolorosa (PND), es una complicación común de la diabetes. La PND es la más prevalente de las neuropatías periféricas, ocurre en el 16% - 50% de los pacientes con diabetes (Baron 2009a).

La lidocaína en hidrogel al 5% en forma de parche, es un analgésico tópico registrado en USA desde 1999 (Lidoderm®), recientemente fue expedida su autorización de uso en Europa y Latinoamérica (Versatis®). El parche proporciona alivio del dolor como resultado de la acción analgésica de la lidocaína, que reduce la excitabilidad de las fibras nerviosas periféricas A  $\delta$  y C, además el parche es una barrera mecánica que protege la piel contra estímulos que pueden provocar dolor en pacientes afectados por hiperalgesia o alodinia. Su empleo es recomendado en las guías internacionales como tratamiento de primera línea en dolor neuropático localizado (DNL) (Acevedo 2008).

El parche cubre un área de 10 cm x 14 cm y contiene 700 mg de lidocaína en hidrogel, cantidad de la cual solo el 3% se absorbe sistémicamente. Además de la ventaja de su acción analgésica local directa, el parche de lidocaína tiene otras ventajas sobre los analgésicos sistémicos, que son derivadas de la escasa absorción de la lidocaína, p.e. bajo riesgo de toxicidad sistémica que se traduce en minimización de efectos adversos y reducción de interacciones farmacológicas potenciales. Otra ventaja importante de la lidocaína

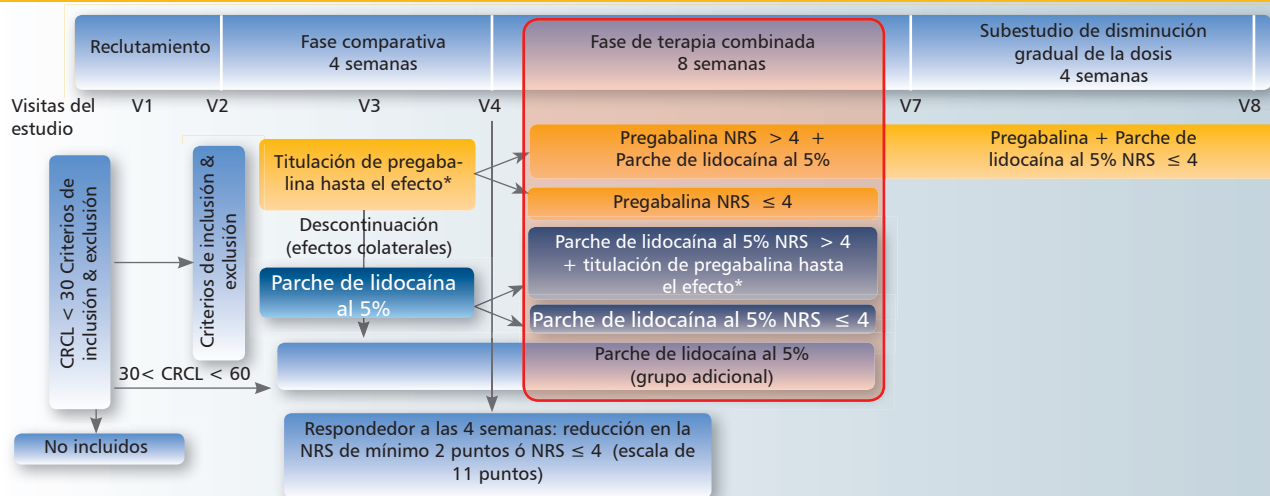
tópica al 5% en parche, es que no requiere de titulación, ni de un monitoreo excesivo de seguridad, tampoco se requieren ajustes frecuentes de la dosis, o de períodos de descanso antes de emplear otros medicamentos (washout). Estudios clínicos bien diseñados han demostrado que los parches de lidocaína tópica al 5% son eficaces y bien tolerados en el tratamiento de síndromes dolorosos crónicos localizados de origen neuropático: p.e. NPH; PND, dolor neuropático compresivo, dolor neuropático crónico postquirúrgico o postraumático y dolor lumbar con componente neuropático. Los ensayos controlados han mostrado, diferencias significativas entre la lidocaína tópica al 5% vs. el placebo y vs. pregabalina, en el alivio del dolor y en la calidad de vida (Hernández 2009).

La pregabalina es un antiepiléptico gabapentinoide que actúa sistémicamente a través de bloqueo de los canales de calcio. Su eficacia está demostrada en NPH y PND, pero como limitante, su empleo se asocia con un alto porcentaje de efectos secundarios sistémicos, que afectan de manera importante la calidad de vida, p.e. mareo, somnolencia y alteraciones de la marcha (Dworkin 2003, 2007 Baron 2009a).

Tanto la lidocaína al 5% en parche como la pregabalina, son recomendados como monoterapia de primera línea para el alivio del dolor neuropático periférico, la recomendación de uso se basa en sólida evidencia (Dworkin 2003, 2007 Acevedo 2008). En la práctica clínica los pacientes que no alcanzan una respuesta satisfactoria con su régimen analgésico, requieren de terapia combinada. Los datos sobre combinación de analgésicos tópicos y sistémicos son escasos, White (2003) reportó que en pacientes con NPH, PND o lumbalgia, fue exitosa la adición del parche de lidocaína al 5% a un tratamiento de base con gabapentina, el manejo combinado fue seguro y bien tolerado.

El estudio reseñado en esta edición y publicado en julio 2009 en la prestigiosa revista británica "Current Medical Research and Opinion", evalúa la eficacia y la seguridad de la combinación de lidocaína al 5% y pregabalina en pacientes con NPH o PND que no alcanzaron respuesta satisfactoria después de 4 semanas de tratamiento con estos medicamentos en monoterapia (Baron 2009b).

Figura 1. Diseño y esquema general de la fase de terapia combinada del estudio clínico



\* De acuerdo con el Resumen de Características del Producto (SmPC)  
 CRCL: depuración de creatinina. NRS: escala numérica para evaluación del dolor (0: ausencia de dolor, 10 dolor muy severo)

**METODOLOGÍA**

Pacientes que completaron 4 semanas de monoterapia con el parche de lidocaína al 5% o con pregabalina fueron incorporados en un ensayo de extensión de 8 semanas. Los pacientes con respuesta adecuada a la monoterapia (intensidad del dolor ≤ 4/10 puntos) continuaron con la terapia previa, mientras que aquellos con respuesta insuficiente recibían terapia combinada.

Las variables de eficacia evaluadas fueron:

- Cambio en la intensidad promedio del dolor en los últimos 3 días (NRS-3)
- CGIC: Impresión Global de Cambio según el médico
- PGIC: Impresión Global de Cambio según el paciente
- Satisfacción del paciente con el tratamiento

La evaluación de seguridad incluyó:

- Registro y análisis de todos los eventos adversos ocurridos durante el ensayo clínico.
- Registro y análisis de los eventos adversos directamente relacionados con los medicamentos evaluados.
- Retiro de la terapia por causa de los eventos adversos.

**RESULTADOS PRINCIPALES**

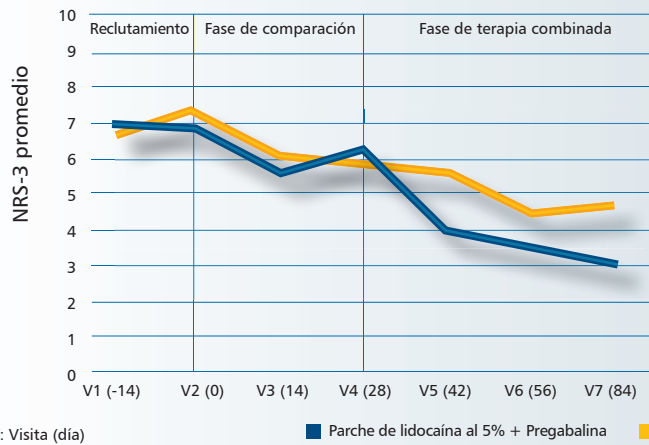
**Población.** De 229 pacientes que completaron el estudio (68 con NPH y 161 con PND), 71 recibieron el parche de lidocaína en monoterapia (Grupo L), 57 recibieron pregabalina como monoterapia (Grupo P), otros 57 recibieron pregabalina como adición a la terapia previa con el parche (Grupo L-P) y 44 pacientes recibieron el parche de lidocaína como adición a la terapia de base con pregabalina (grupo P-L).

Tabla 1. Desenlaces de eficacia con el parche de lidocaína al 5% y/o pregabalina en pacientes con NPH y PND

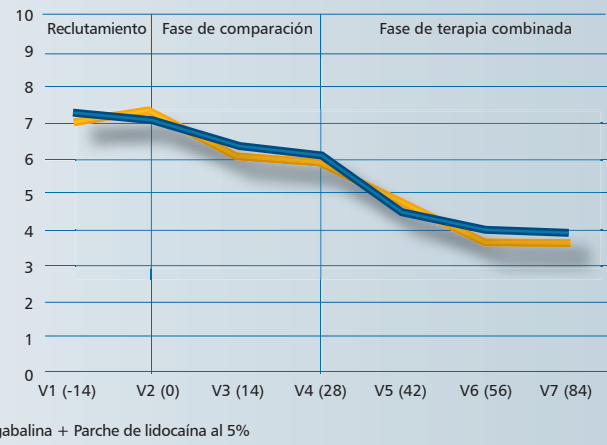
| Desenlace de eficacia  | L (n=71)  | P (n=57)  | LP (n=57) | PL (n=44) |
|--|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Cambio en el puntaje NRS-3 desde la basal de la fase de combinación, promedio ± SD | -0.7±1.2  | -0.6±1.3  | -2.5±1.6  | -1.7±1.8  |
| Puntaje NRS-3 al final de la fase de combinación, promedio ± SD                    | 2.0±1.5   | 2.2±1.2   | 3.6±1.5   | 4.0±1.7   |
| Pacientes con PGIC con mucha o bastante mejoría, n (%)                             |           |           |           |           |
| Basal de la fase de combinación  | 60 (84.5) | 45 (79.0) | 9 (15.8)  | 11 (25.0) |
| Final de la fase de combinación  | 62 (88.6) | 49 (87.5) | 37 (64.9) | 28 (65.1) |
| Pacientes con CGIC con mucha o bastante mejoría, n (%)                             |           |           |           |           |
| Basal de la fase de combinación  | 55 (77.4) | 42 (73.6) | 10 (17.6) | 14 (31.8) |
| Final de la fase de combinación  | 63 (90.0) | 49 (87.5) | 38 (66.6) | 27 (62.8) |
| Pacientes reportando satisfacción "excelente", "muy buena" o "buena", n (%)        |           |           |           |           |
| Basal de la fase de combinación  | 69 (97.2) | 53 (92.9) | 36 (63.2) | 24 (54.5) |
| Final de la fase de combinación  | 66 (94.2) | 51 (91.1) | 50 (87.7) | 37 (86.0) |

CGIC = impresión global del clínico del cambio; PND = polineuropatía diabética; NRS-3 = escala de calificación numérica de la intensidad del dolor de 11 puntos durante 3 días; PGIC = impresión global del paciente del cambio; NPH = neuralgia postherpética; PPS = grupo por protocolo; L = parche medicado de lidocaína al 5% durante la fase comparativa y monoterapia continuada con parche de lidocaína al 5% durante la fase de combinación; P = pregabalina durante la fase comparativa y monoterapia continuada con pregabalina durante la fase de combinación; LP = parche de lidocaína al 5% durante la fase comparativa más pregabalina como tratamiento adicional durante la fase de combinación; PL = pregabalina durante la fase comparativa más parche de lidocaína al 5% como tratamiento adicional durante la fase de combinación; SD=desviación estándar

**Figura 2 A. Evolución de la intensidad del dolor. Fase de terapia combinada en pacientes con dolor neuropático localizado por neuralgia postherpética**



**Figura 2 B. Evolución de la intensidad del dolor. Fase de terapia combinada en pacientes con dolor neuropático localizado por polineuropatía diabética**



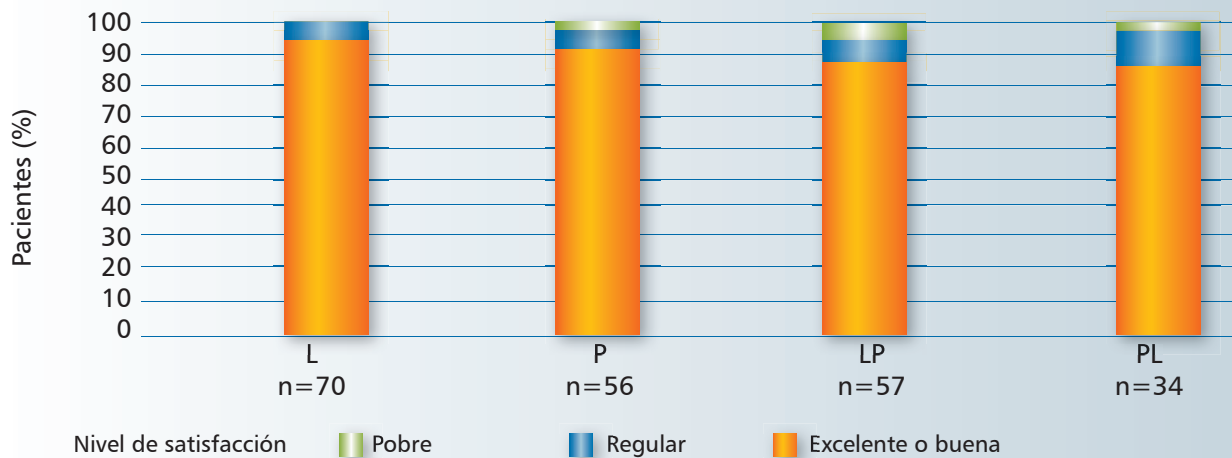
**Eficacia.** En todos los grupos de tratamiento hubo una disminución estable del dolor desde la visita 4 hasta la visita 7, de magnitud comparable entre los grupos L y P y L-P y P-L. Durante las 8 semanas de la fase de extensión, los grupos con monoterapia no sólo mantuvieron la mejoría del dolor que habían alcanzado en la fase previa, sino que mostraron mejoría adicional.

Se observó mayor disminución del dolor en los grupos de terapia combinada L-P y P-L, que habían comenzado la fase de combinación con valores de NRS-3 mayores que los pacientes en los grupos con monoterapia (esta mayor intensidad del dolor basal fue la razón para usar terapia combinada en estos pacientes). Los pacientes en los grupos L-P y P-L alcanzaron una disminución adicional del dolor, clínicamente significativa, durante estas 8 semanas de observación. Hubo una ligera tendencia de mayor mejoría en el grupo L-P que en el grupo P-L.

En resumen, los parches de lidocaína tópica al 5% asociados con pregabalina proporcionan alivio del dolor en un grupo de pacientes en los que la monoterapia demostró ser insuficiente. La combinación aportó una reducción adicional clínicamente relevante del dolor de 2/10 puntos en promedio. El beneficio clínico se reflejó también en la impresión global de cambio, tanto de los pacientes como de los investigadores (PGIC y CGIC), así como en la satisfacción del paciente con el tratamiento.

**Seguridad y tolerabilidad.** La terapia combinada con lidocaína al 5% y pregabalina fue en general bien tolerada. Cabe destacar que la mayor cantidad de reacciones adversas se produjo cuando la pregabalina se adicionó al tratamiento con el parche de lidocaína al 5%. La baja incidencia de reacciones adversas relacionadas con lidocaína al 5% en el grupo de monoterapia puede explicarse por su escasa absorción.

**Figura 3. Satisfacción del paciente bajo tratamiento con el parche de lidocaína al 5% (L), con pregabalina (P) o con la combinación de los dos medicamentos en dos secuencias diferentes (LP o PL), en pacientes con dolor neuropático localizado (neuralgia postherpética o neuropatía diabética dolorosa)**



L: pacientes que responden a monoterapia con lidocaína en parche al 5% P: pacientes que responden a monoterapia con pregabalina LP: pacientes con escasa respuesta a la lidocaína en parche al 5% que reciben adicionalmente pregabalina PL: pacientes con escasa respuesta a pregabalina que reciben adicionalmente lidocaína en parche

## DISCUSIÓN

El presente estudio (Baron 2009b) confirma que los pacientes con monoterapia, con el parche de lidocaína o con pregabalina, muestran una respuesta positiva inicial (en las primeras 4 semanas) y que continúan mejorando la durante los siguientes 8 semanas. Estos hallazgos confirman la eficacia de estos productos en monoterapia, en dolor neuropático periférico localizado (DNL). Sin embargo, una proporción importante de pacientes (44%) no alcanzó alivio satisfactorio del dolor con un sólo medicamento y requirió manejo multimodal.

En dolor agudo la terapia multimodal se respalda con buena evidencia, pero esto no sucede con los síndromes dolorosos crónicos, como es el caso del dolor neuropático localizado. Algunos estudios han hecho evaluaciones de la sinergia con analgésicos sistémicos en el tratamiento de dolor neuropático, se han publicado ensayos clínicos con la combinación de tramadol con gabapentina, tramadol con amitriptilina (Zepeda 2001) oxicodona y gabapentina, morfina con gabapentina y morfina con nortriptilina (Ver referencias completas de estos estudios en Baron 2009b). Si bien, en forma general las combinaciones son beneficiosas, hasta el 50% de los pacientes reportaron efectos secundarios importantes típicos de los opioides o efectos secundarios anticolinérgicos propios de los antidepresivos tricíclicos. Por otra parte, no todos los estudios han demostrado mejoría sintomática con la combinación de analgésicos sistémicos, este es el caso de lamotrigina añadida a gabapentina, a un antidepresivo tricíclico, o a un opioide, dichas combinaciones no mostraron ningún beneficio clínico adicional (Baron 2009b).

Todas las publicaciones citadas ponen de relieve los problemas de tolerabilidad inherentes a la terapia sistémica combinada, por tal razón tiene plena cabida la estrategia de utilización de analgésicos tópicos como la lidocaína al 5%. Los datos del estudio del Dr. Baron apoyan la terapia combinada en dolor neuropático crónico.

Los resultados de este ensayo sustentan también los hallazgos de un estudio previo que informó resultados positivos con la combinación de lidocaína al 5% con gabapentina (White 2003).

Un aspecto importante es que la adición de lidocaína tópica al 5% a la pregabalina no sólo proporciona alivio adicional del dolor, también permite la reducción de la dosis de pregabalina sin comprometer el alivio del dolor. Esto podría significar que el tratamiento tópico con lidocaína al 5% en parche en los pacientes que requieren polimedición podría ser menos costoso, dado que se puede reducir la dosis del medicamento sistémico, generando ahorro directo en el costo de medicamentos y ahorro indirecto derivado del tratamiento de los efectos secundarios, este aspecto amerita un análisis de costo/efectividad.

En general, el uso del parche de lidocaína al 5% se asocia con seguridad y perfil adecuado de tolerabilidad, esto se ha confirmado en estudios con varios años de seguimiento (Galer 2003, Hans 2009).

Aunque la naturaleza abierta del estudio reseñado y la falta de un brazo con placebo pueden ser vistos como limitantes a la interpretación de los resultados, el diseño del estudio refleja la situación clínica real, donde a menudo es necesaria la adición escalonada de medicamentos o el cambio de un tratamiento a otro.

La eficacia y los resultados de seguridad del presente trabajo con el parche de lidocaína al 5%, están en concordancia con estudios previos y apoyan su posición como tratamiento de primera línea en los algoritmos de manejo del dolor neuropático localizado (Hernández 2009).

## CONCLUSIONES

- Además de apoyar la evidencia publicada sobre los beneficios de la lidocaína al 5% en parche como monoterapia, el presente estudio demuestra que los pacientes que sufren de dolor neuropático localizado (DNL) y que no responden suficientemente a la monoterapia pueden beneficiarse de la terapia combinada, usando analgesia tópica con el parche de lidocaína al 5% y medicamentos de acción central como pregabalina.
- Esta combinación aporta alivio del dolor, es segura y bien tolerada.
- Por otra parte, cuando se agrega lidocaína al 5% a la pregabalina en la mayoría de pacientes es posible reducir gradualmente la dosis del neuromodulador sistémico, mejorando así la tolerabilidad.
- Los resultados del estudio sustentan la posición del parche de lidocaína al 5% como medicamento de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático localizado (DNL).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo JC. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Revista Iberoamericana del Dolor* 2008; 3 (2): 15-46
2. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13 (11): 1153-69.
3. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(41): 2720-30.
4. Baron R. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2009 Jul; (25) 7: 1663-76.
5. Baron R. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Current Medical Research and Opinion* 2009 Jul; (25) 7: 1677-1687.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.
7. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132 (3): 237-51.
8. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305.
9. Galer BS. More than 7 years of consistent neuropathic pain relief in geriatric patients. *Arch Intern Med* 2003;163 (5): 628
10. Hans G. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Current Medical Research and Opinion* 2009 May; (25) 5:1295-1305
11. Hans G. Management of neuropathic pain after surgical and non-surgical trauma with lidocaine 5% patches: study of 40 consecutive cases. *Current Medical Research and Opinion* 2009; 25 (11): 2737-2743
12. Hernández JJ, Moreno C. Dolor neuropático, la gran incógnita. En: Hernández JJ, Moreno C, editores. *Dolor neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo*. Bogotá, Colombia: Universidad del Rosario; 2006. p. 20-31.
13. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12 (1):13-21.
14. Smith K, Roberts M. Sequential medication strategies for postherpetic neuralgia: a cost-effectiveness analysis. *Journal of Pain* 2007; 8 (5):396-404.
15. White WT. Lidocaine patch 5% with systemic analgesics such as gabapentin: a rational polypharmacy approach for the treatment of chronic pain. *Pain Med* 2003; 4:321-30.
16. Zepeda-Vázquez, TC, Hernández-Santos JR, Tenopala-Villegas S. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado con amitriptilina y gabapentina. *Mex Anest* 2001; 24:84-87.

Los conceptos e imágenes publicados aquí son responsabilidad de Farmaproyectos Latinoamericana y no representan necesariamente la opinión del laboratorio patrocinador.

Este material educativo al servicio de la comunidad médica se elaboró con el patrocinio de Grunenthal y está sustentado en estudios de uso público.

www.farmaproyectos.com Tel. 2873297, Bogotá, D.C.