



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Lidocaína 5% parche hidrogel de acción tópica
Indicación específica	Dolor neuropático localizado (DNL) tipo neuralgia post herpética
Número de casos anuales:	360 pacientes

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Lidocaína
Formulación propuesta para inclusión:	Lidocaína 5% parche hidrogel de acción tópica
Alternativas en el PNUME:	Amitriptilina 25mg tableta Gabapentina 300mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/Condición Clínica

La Neuralgia Post Herpética (NPH) es la complicación más común del Herpes Zoster (HZ)¹ enfermedad causada por la reactivación del Virus Varicela Zóster (VVZ)² que ha permanecido latente por muchos años en los ganglios sensoriales de las personas que alcanzaron inmunidad parcial luego de una infección de varicela y se reactiva con el avance de la edad o estados inmunocomprometidos manifestándose mediante una erupción cutánea dolorosa^{3,4}.

La NPH tradicionalmente se ha definido como la persistencia del dolor por más de un mes luego de la recuperación del rash ocasionada por el HZ⁵, sin embargo de acuerdo a los ensayos clínicos la definición más común es la duración del dolor de 3 meses o más⁶. Se cree que se inicia tras el daño neurológico causado por VVZ, puede ser severo y acompañado de picor. Se presenta en varias formas que incluyen alodinia (estimulo no doloroso percibido como doloroso), hiperpatía (estimulo ligeramente doloroso percibido como muy doloroso) y disítesisia (sensación anormal sin estímulos). Los factores de riesgo incluyen el sexo

¹ Fashner J, Bell A. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management American Family Physician. June 15, 2011 Volume 83, Number 12

² Zahid H Bajwa Z, Warfield C, Crovo D. Postherpetic neuralgia. UptoDate. 2014

³ Watson P. Postherpetic neuralgia. BMJ Best Practice. Web publication date: 8 Oct 2010 (based on December 2009 search)

⁴ Massengill J, Kittredge J. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider. Journal of Pain Research 2014;7:125

⁵ Zahid H Bajwa Z, Warfield C, Crovo D. Postherpetic neuralgia. UptoDate. 2014

⁶ Fashner J, Bell A. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management American Family Physician. June 15, 2011 Volume 83, Number 12



femenino, edad avanzada, erupción cutánea de moderada a severa, dolor durante la erupción de moderado a agudo severo, compromiso oftálmico e historia de dolor prodromal⁷.

Información Epidemiológica

Estudios llevados a cabo en varios países han demostrado que la incidencia y gravedad de HZ y NPH aumenta significativamente con la edad. En estos estudios se observó que la incidencia anual de HZ varía desde 1.2 hasta 4.8 por cada 1000 habitantes. La NPH afecta 10-70% de los pacientes con HZ. Este amplio rango se debe en parte a diferencias en la definición de la NPH que se utilizan en los diferentes estudios y el rango de edad de las poblaciones de estudio. Por lo tanto, en pacientes de mayor edad, la prevalencia de la NPH entre los pacientes con HZ es probable que esté más cerca del límite superior de ese rango⁸.

IV. Tratamiento

Dosificación

Lidocaína al 5% en parches se debe aplicar en piel intacta para cubrir el área dolorosa. Se puede aplicar hasta tres parches en una sola dosis, que se deben mantener en la piel durante 12 horas como máximo por día. Los parches pueden ser cortados en tamaños pequeños. Se recomiendan aplicar en áreas pequeñas en los pacientes debilitados, o en aquellos con una alteración en la eliminación de medicamentos.⁹

Referencias en Guías Clínicas

Los antidepresivos tricíclicos, Gabapentina, Pregabalina y los parches tópicos de Lidocaína al 5%, son considerados como tratamientos de primera línea para la NPH en las Guías publicadas por la Academia Americana de Neurología (2011), la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (2007) y la Federación Europea de Sociedades Neurológicas (2010). Sin embargo, Lidocaína tópica (en forma de gel, crema o parche) se considera una terapia de segunda línea o tercera línea en Reino Unido y en las Guías Canadienses. Los opioides, Tramadol, Capsaicina crema y Capsaicina 8% parche son generalmente considerados tratamientos de segunda o tercera línea debido a la seguridad y/o desventajas de eficacia en comparación con las terapias de primera línea¹⁰.

Necesidades para un diagnóstico especial

La NPH no se basa en pruebas de laboratorio o procedimientos especiales¹¹.

Facilidades necesarias para el tratamiento y monitorización

No requiere

⁷ Fashner J, Bell A. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management American Family Physician. June 15, 2011 Volume 83, Number 12

⁸ Cebrián A, Domingo J, San Martín M, Puig J and Navarro J. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the valencian community of Spain. Cebrián-Cuenca et al. BMC Infectious Diseases 2011, 11:302

⁹ Food and Drug Administration (FDA). Lidocaine Patch. Revised 2/2013

¹⁰ Srinivas Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia. Drugs Aging (2012) 29:863–869

¹¹ Srinivas Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and Managing Postherpetic Neuralgia. Drugs Aging (2012) 29:863–869



V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Se realizó la búsqueda de evidencia científica en las siguientes bases de datos:

1. Uptodate

Término de búsqueda: Postherpetic neuralgia

No se encontraron estudios con Lidocaína parches al 5%

2. Dynamed

Término de búsqueda: Lidocaine patch

Se encontró una revisión sistemática de Cochrane 2007

3. Tripdatabase

Revisiones sistemáticas

3 results for "(title: Neuralgia Postherpetic) (lidocaine patch) (Amitriptyline)", by quality

Una revisión sistemática que incluía sólo el estudio de Galer (1999). No incluía estudios comparativos.

Una revisión que no consideró a lidocaína parche.

Una revisión no disponible.

Guías de Práctica Clínica

2 results for "(title: Neuralgia Postherpetic) (lidocaine patch) (Amitriptyline)", by quality

4. Pubmed

"Lidocaine"[Mesh] AND "Neuralgia, Postherpetic"[Mesh]

Results: 13

Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Humans. Clear all to show 47 items.

De los 13 estudios solo se encontró una revisión sistemática que no se encuentra disponible. En el resumen los autores concluyen que se deberían tener en cuenta que la revisión incluye pocos estudios con limitada población y calidad. Es necesario realizarse futuros estudios. Por tal motivo, esta revisión se incluyó en el informe presentado.

(("Lidocaine"[Mesh] AND "Amitriptyline"[Mesh]) AND "Neuralgia, Postherpetic"[Mesh])

No items found.

Filters activated: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, published in the last 5 years, Humans. Clear all

A la fecha no se han encontrado estudios comparativos con tratamientos de primera línea, únicamente contra placebo.

La eficacia de Lidocaína 5% parche adhesivo, se evaluó en 3 ensayos clínicos con placebo y uno con Pregabalina:

El estudio de Rowbotham M et.al.¹², evaluó los efectos analgésicos de la aplicación tópica del parche adhesivo de Lidocaína al 5% en comparación con placebo o no

¹² Rowbotham M, Davies P, Verkempinck C and Bradley S. Galer. Lidocaine patch a: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. Pain, 65 (1996) 39-44

tratamiento (observación). Se incluyeron treinta y cinco pacientes afectados con alodinia debido a neuralgia post herpética en la región del torso o las extremidades. El estudio fue aleatorio, doble ciego, controlado, cruzado, diseñado para realizarse durante 4 sesiones. En 2 de ellas se aplicaron parches con Lidocaína al 5%, en la tercera placebo (parches sin Lidocaína) y la última fue de observación. En cada sesión con tratamiento activo se aplicaron hasta 3 parches de Lidocaína al 5% (superficie máxima de 420cm²) durante 12 horas. Los resultados fueron los siguientes:

- En el análisis estadístico ANOVA, las medias cuadráticas de la intensidad del dolor según Escala Analógica Visual (VAS) fue de 49.3mm para Lidocaína parche, 48.4mm para placebo y 47.2mm para observación (p=NS).
- En los pacientes tratados con parches de Lidocaína al 5% de acuerdo a la Escala Analógica Visual (VAS) se redujo significativamente la intensidad del dolor: en comparación a los pacientes sin tratamiento (observación) iniciando el efecto a los 30 minutos de la aplicación hasta 12 horas después, y en comparación con placebo a las 4 horas de aplicación y durante el tiempo que restaba hasta cumplir las 12 horas.
- Los parches de Lidocaína también fueron superiores a la observación y placebo en los promedios de las puntuaciones de alivio del dolor.
- El nivel más alto de Lidocaína en sangre fue de 0.1ug/mL.

Los resultados de este estudio se muestran en los siguientes gráficos.

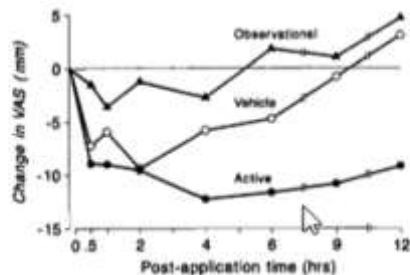


Fig. 2. Change in pain intensity VAS scores. Least-squares mean change computed as post-treatment score minus pre-treatment score. A negative change indicates reduced pain intensity. Mean pre-application VAS scores ranged from 47 to 49 mm for the different session types. Subjects remained in the laboratory for the first 6 h and completed 9 h and 12 h ratings at home. Lidocaine patch superior to observation only at all time points 30 min to 12 h (individual time points $P = 0.0001$ to $P = 0.021$). Compared to vehicle patch, lidocaine patch application superior at 4 h, 6 h, 9 h, and 12 h (individual time points $P < 0.001$ to $P = 0.038$). Vehicle patch superior to observation only at 2 h and 6 h (individual time points $P = 0.016$ and $P = 0.041$).

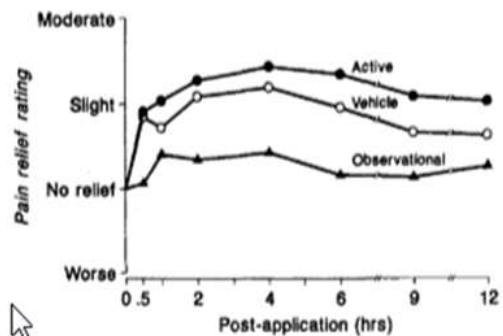


Fig. 3. Category pain relief scores, least-square means. Lidocaine patch application superior to both observation only ($P < 0.0001$) and vehicle patch ($P = 0.033$). Vehicle patch also superior to observation only

($P = 0.001$).

El estudio de Galer B et.al (1999)¹³ fue un estudio cruzado, randomizado, en el que se seleccionaron 32 pacientes con neuralgia post herpética, con el objetivo de comparar la eficacia de Lidocaína 5% parches de aplicación tópica frente a placebo (parche sin Lidocaína). Mediante un diseño de reclutamiento enriquecido se enrolaron a los pacientes que previamente fueron tratados con parches de Lidocaína tópica (por lo menos 1 mes antes de la inscripción en el estudio) quienes habían respondido exitosamente al tratamiento. El estudio se realizó en dos periodos de tratamiento y con un tiempo máximo de seguimiento de 28 días. La variable de respuesta primaria fue "tiempo para el abandono del tratamiento" por

¹³ Galera B, Rowbothamb M, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. Pain 80 (1999) 533-538

falta de eficacia. A los pacientes se les permitió abandonar cualquier periodo de tratamiento si su puntuación en el alivio del dolor se reducía en 2 o más categorías en 2 días consecutivos, según la Escala de Alivio del Dolor Verbal de 6 ítems. La mediana de tiempo para el abandono de la fase de tratamiento fue mayor de 14 días, mientras que con el parche con placebo fue de 3,8 días ($p < 0.001$). Al final del estudio los sujetos prefirieron la fase de tratamiento con parche de Lidocaína 25/32 (78,1%) en comparación con 3/32 (9,4%) que eligieron la fase de parche con el placebo ($p < 0.001$).

Binder A et. al¹⁴, con el objetivo de evaluar la eficacia analgésica y la seguridad de Lidocaína al 5% parche en pacientes con NPH realizaron un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado versus placebo, en grupos paralelos, empleando un enrolamiento enriquecido y una metodología de retiro randomizado. Los pacientes con NPH seleccionados presentaron las siguientes características basales: edad promedio 50 años, dolor persistente luego de 3 meses de haberse curado del rash y con un promedio de intensidad de dolor > 4 sobre una escala de 11 puntos. El estudio fue diseñado en dos fases, la primera un estudio abierto con tratamiento activo (Lidocaína parche) durante 8 semanas, luego de cual los pacientes que respondieron favorablemente fueron randomizados a una segunda fase para ser evaluados en un estudio doble ciego, placebo controlado. En la primera fase del estudio se enrolaron 33 pacientes de 12 centros de países europeos (265 pacientes) y en la segunda fase 71 pacientes. A los pacientes se les aplicó hasta 3 parches en un periodo de 12 horas por día. La variable primaria fue "tiempo para el abandono de tratamiento" y sería necesario que los pacientes presenten una reducción de 2 puntos en el alivio del dolor de acuerdo a una escala numérica de 6 puntos, durante dos días consecutivos luego de la aplicación del parche. En la primera fase del estudio se observó en el 51.7% de los 265 pacientes por lo menos un alivio moderado del dolor. En la segunda fase (71 pacientes) la variable primaria alcanzó una mediana de 13.5 días (rango 2-14) y 9 días (rango 1-14) para Lidocaína parche y placebo respectivamente ($p = 0.151$). Cuando se realizó la evaluación por protocolo (34 pacientes), la mediana fue 14 días (rango 3-14) y 6.0 días (rango 1-14) para Lidocaína y placebo respectivamente ($p = 0.0398$).

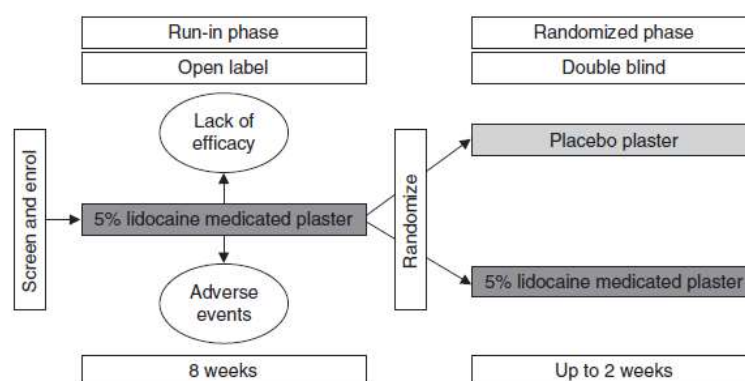


Fig. 1. Study design. The study design incorporated an 8-week open-label run-in phase, in which patients received 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment. This was followed by a randomized, placebo-controlled, double-blind phase of up to 2 weeks' duration, in which patients either continued with 5% lidocaine medicated plaster treatment or were switched to treatment with a placebo plaster.

¹⁴ Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bosl I and 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 Invest 2009; 29 (6): 393-408



Parte de los pacientes del ensayo anterior (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, AINEs, antidepresivos) se les permitió continuar con su tratamiento, aunque sin añadir ningún otro fármaco más. En este estudio, 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 casos (51 pacientes)¹⁵.

Una revisión Cochrane sobre el uso de Lidocaína en el tratamiento de NPH realizada en el 2007 consideró que los ECA con pacientes "enriquecidos" no cumplían los criterios de inclusión. 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 NPH¹⁶.

En el estudio realizado por Galer la variable tiempo hasta la pérdida de eficacia analgésica fue más favorable con Lidocaína 5% parche que con placebo (>14 días vs 3.8; p<0.001). Sin embargo, en el estudio de Binder, las diferencias no fueron significativas (13.5 días con Lidocaína vs 9.0 con placebo; p=0.151). No obstante, por haberse comparado con placebo y por la selección previa de pacientes respondedores al tratamiento con Lidocaína, estos resultados ofrecen una evidencia muy limitada sobre la eficacia analgésica de Lidocaína.

En un informe realizado por los Hospitales de Andalucía en el año 2011¹⁷, en el cual evaluaron Lidocaína 5% apósito en neuralgia post herpética consideraron no recomendar el uso de Lidocaína tópica como tratamiento de primera línea para la neuralgia post herpética debido a que se requieren estudios adicionales para comparar la Lidocaína 5% apósito con otros fármacos en el tratamiento de la neuralgia post herpética.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En los ensayos realizados frente a placebo, las reacciones adversas asociadas al uso de Lidocaína fueron leves y con incidencia similar al placebo¹⁸. En un estudio de extensión abierto durante 12 meses, la mayoría de las reacciones adversas asociadas al uso de Lidocaína notificadas fueron leves o moderadas y se resolvieron al retirar el tratamiento¹⁹.

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

¹⁵ 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.

¹⁶ 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.)

¹⁷ Lidocaína 5% apósito en neuralgia postherpética. – Informe Génesis v. 3.0 – Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2011

¹⁸ MHRA. Versatis® 5% medicated plaster. PL 21727/0016. 2007.

¹⁹ 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.



moderada y solo en menos del 5% de los casos motivaron la interrupción del tratamiento²⁰.

En una revisión realizada por la base de datos DynaMed (2013) se reporta una muerte potencialmente atribuible a la absorción de Lidocaína. El paciente presentaba una enfermedad difusa vascular y estaba sometido a hemodiálisis por falla renal. Los niveles de Lidocaína en sangre no fueron obtenidos por el pobre acceso venoso del paciente²¹.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Teniendo en consideración el costo de Lidocaína 5% parche y el costo de Amitriptilina 25mg tableta como una alternativa considerada en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, se observa que el uso de Lidocaína 5% parches incrementa el costo del tratamiento en el rango de S/. 14.40 – 44.40 nuevos soles por día.

Medicamento	Dosis/día	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis diaria S/.	Δ de Costos S/.
Lidocaina 5% parche hidrogel	1-3	15.00 ²²	15.00-45.00	
Amitriptilina 25mg tableta	3	0.20 ²³	0.60	12.40 – 44.40
Gabapentina 300mg tableta	4	0.65 ²⁴	2.58	12.42 – 42.42
Gabapentina 400mg tableta	3	2.07 ²⁵	6.21	8.79 – 38.79

VIII. Resumen del Estatus Regulatorio

Indicaciones aprobadas

- Food and Drug Administration (FDA).
Está indicado para el alivio del dolor asociado a neuralgia post herpética.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEM y PS), Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).
Esta indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia post herpética).

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

No se encuentra incluido

²⁰ 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>

²¹ DynaMed. Lidocaina Patch. Updated 2013 Jan 18.

²² SEACE – Fuerza Aérea – Agosto 2013

²³ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Precios. DIGEMID-MINSA. 22-05-14

²⁴ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Precios. DIGEMID-MINSA. 22-05-14

²⁵ Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sistema Nacional de Precios. DIGEMID-MINSA. 22-05-14



IX. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al uso de Lidocaína 5% parche hidrogel para dolor neuropático localizado (DNL) tipo neuralgia post herpética, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por no presentar a la fecha evidencia suficiente que la compare con los esquemas de tratamiento de primera línea disponibles en el PNUME.