

# Agentes analgésicos tópicos y anestésicos locales para el dolor asociado con las úlceras crónicas en la pierna: una revisión sistemática

### RESUMEN

**Objetivo** Analizar las pruebas relacionadas con la eficacia de agentes analgésicos tópicos y de anestésicos locales para reducir el dolor asociado con las úlceras crónicas en la pierna.

**Métodos** Se llevó a cabo una búsqueda y revisión sistemática de la bibliografía utilizando términos clave de búsqueda, tales como úlceras en la pierna, anestésicos tópicos, analgésicos tópicos y dolor. Se realizó una búsqueda de manera electrónica de seis bases de datos de los artículos publicados entre enero de 1990 y agosto de 2019.

**Resultados** Se encontró que un total de 23 artículos cumplían con los criterios de inclusión. Se extrajeron los datos utilizando un análisis de contenido. La mayoría de los estudios incluidos fueron estudios con control aleatorio; sin embargo, la metodología informada para la mayoría de los estudios fue deficiente, así como también resultaron inciertas la validez y la fiabilidad de las pruebas. Los agentes tópicos más analizados fueron la crema con lidocaína/prilocaína, la espuma de ibuprofeno y el gel de morfina. La crema con lidocaína/prilocaína mejoró de manera significativa el dolor relacionado con la herida en comparación con todos los otros agentes del estudio. Para los agentes analgésicos tópicos, la espuma de ibuprofeno también redujo, de manera significativa, el dolor de úlceras crónicas en la pierna, mientras que el gel de morfina no resultó eficaz.

**Conclusiones** La crema con lidocaína/prilocaína y la espuma de ibuprofeno son agentes eficaces para reducir el dolor relacionado con la herida asociado con las úlceras crónicas en la pierna. El uso eficaz de los agentes tópicos podría reducir la necesidad de los agentes sistémicos para aliviar el dolor, mitigando los efectos adversos potenciales y, de manera simultánea brindándoles a los médicos otra opción de tratamiento para tratar el dolor relacionado con la herida asociado con las úlceras crónicas en la pierna.

**Palabras clave** analgésico, úlcera crónica, espuma de ibuprofeno, crema con lidocaína/prilocaína, úlceras en la pierna, anestésicos locales, gel de morfina, dolor, tópico

**Para referencia** Purcell A et al. Topical analgesic and local anesthetic agents for pain associated with chronic leg ulcers: A systematic review. WCET® Journal 2020;40(2):22-34.

**DOI** <https://doi.org/10.33235/wcet.40.2.22-34>

#### Anne Purcell\*

PhD, NP, RN,  
Enfermera especializada en el tratamiento de las heridas, Servicios Comunitarios de Enfermería del Distrito de Salud local de la costa central, Wyong, Nueva Gales del Sur, Australia.  
Correo electrónico: anne.purcell@health.nsw.gov.au

#### Thomas Buckley

PhD, RN,  
Profesor adjunto, Facultad de Enfermería y Partería Susan Wakil, Facultad de Medicina y Salud, Universidad de Sídney, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia.

#### Jennie King

PhD, RN,  
Consultora de investigación en Enfermería y Partería, Dirección de Enfermería y Partería, Distrito de Salud local de la costa central, Gosford, Nueva Gales del Sur, Australia, Académica Clínica Sénior, Facultad de Enfermería y Partería Susan Wakil, Facultad de Medicina y Salud, Universidad de Sídney, Sídney, Nueva Gales del Sur, Australia.

#### Wendy Moyle

PhD, RN,  
Profesora, directora de Programa, Atención médica y supervivencia, Instituto de Salud Menzies, Southport, Queensland, Australia.

#### Andrea P. Marshall

PhD, RN,  
Profesora de Enfermería especializada en el cuidado complejo y agudo, Hospital de Gold Coast, Unidad de investigación y educación en enfermería y partería del Servicio de salud, Southport, Queensland, Australia.

\* Autor de la evaluación

## INTRODUCCIÓN

El dolor asociado con las úlceras crónicas en la pierna puede ser importante y provocar un impacto en la cicatrización de la herida y en la calidad de vida relacionada con la salud. A pesar de que se dispone de estrategias para aliviar el dolor de manera oral, a veces estas no son eficaces. El dolor que dura o que es recurrente por más de tres meses se considera crónico y puede llevar al paciente a un alto consumo de opiáceos orales y de otros calmantes del dolor, que pueden derivar en el uso indebido y en el desarrollo de efectos adversos; es por eso que se pone de relieve la necesidad de tener estrategias alternativas para el tratamiento del dolor. Los calmantes tópicos del dolor pueden ser una alternativa promisoría para el tratamiento del dolor en las úlceras crónicas en la pierna.

En dos revisiones anteriores<sup>1,2</sup> se informó acerca del uso de agentes tópicos y de vendajes para el tratamiento del dolor asociado con el desbridamiento de las úlceras crónicas en la pierna. Sus hallazgos sugieren que la crema con lidocaína/prilocaina puede ser útil para reducir el dolor agudo en el contexto del desbridamiento de úlceras en la pierna y que el ibuprofeno es eficaz para reducir el dolor de úlceras crónicas en la pierna. Como lo sugieren Briggs y cols.<sup>1</sup> hay una falta considerable de datos con respecto al efecto de los agentes tópicos para aliviar el dolor durante la cicatrización de las úlceras en la pierna y el uso a largo plazo, por lo que se recomienda realizar más investigaciones en esta área.

Desde la revisión de Briggs y cols. de 2012<sup>1</sup> continúa en aumento el conjunto de pruebas para el uso de analgesia tópica y de anestésicos para el tratamiento del dolor relacionado con la herida asociado con las úlceras crónicas en la pierna. El objetivo de esta revisión es evaluar si los anestésicos tópicos o los agentes analgésicos locales benefician, de algún modo, a estos pacientes.

## MÉTODOS

Para esta revisión, se utilizó un abordaje sistemático informado por Pare and Kitsiou<sup>3</sup> para garantizar que se identificara la bibliografía pertinente. Los problemas clínicos que llevaron a la revisión de la bibliografía son los siguientes: (1) las úlceras crónicas en la pierna son dolorosas; (2) las estrategias farmacológicas orales para el tratamiento del dolor relacionado con la herida asociado con las úlceras crónicas en la pierna no siempre son eficaces; y (3) los agentes tópicos y vendajes pueden ser útiles para tratar el dolor asociado a las úlceras crónicas en la pierna. Estos problemas clínicos dieron lugar a las siguientes preguntas: En los pacientes con úlceras crónicas en la pierna ¿es eficaz la aplicación de anestésicos tópicos locales o de analgésicos eficaces para reducir el dolor?

### Estrategia de investigación

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la bibliografía utilizando las siguientes bases de datos electrónicas: Sistema de recuperación y análisis de la bibliografía médica en línea (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), Índice acumulativo de bibliografía de enfermería y salud complementaria (CINAHL, por sus siglas en inglés), Instituto Joanna Briggs, PubMed y la Biblioteca Cochrane. Para garantizar que no se hubiera perdido ninguna bibliografía pertinente durante la búsqueda electrónica, los autores buscaron manualmente documentos de consenso internacional y declaraciones de posturas relacionadas con el tratamiento de las heridas y sus listas de referencia.

Las fechas de la búsqueda se extendieron desde enero de 1990 hasta agosto de 2019. Se asignó este período para preparar la introducción de la crema con lidocaína/prilocaina en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos en agosto de 1991<sup>4</sup> y para lograr su aprobación por parte del FDA de EE. UU. en 1992.<sup>5</sup>

Además, a principios de la década de 1990, se informó, por primera vez, sobre el uso de opiáceos tópicos.<sup>6</sup>

Los términos y combinaciones de búsqueda fueron los siguientes:

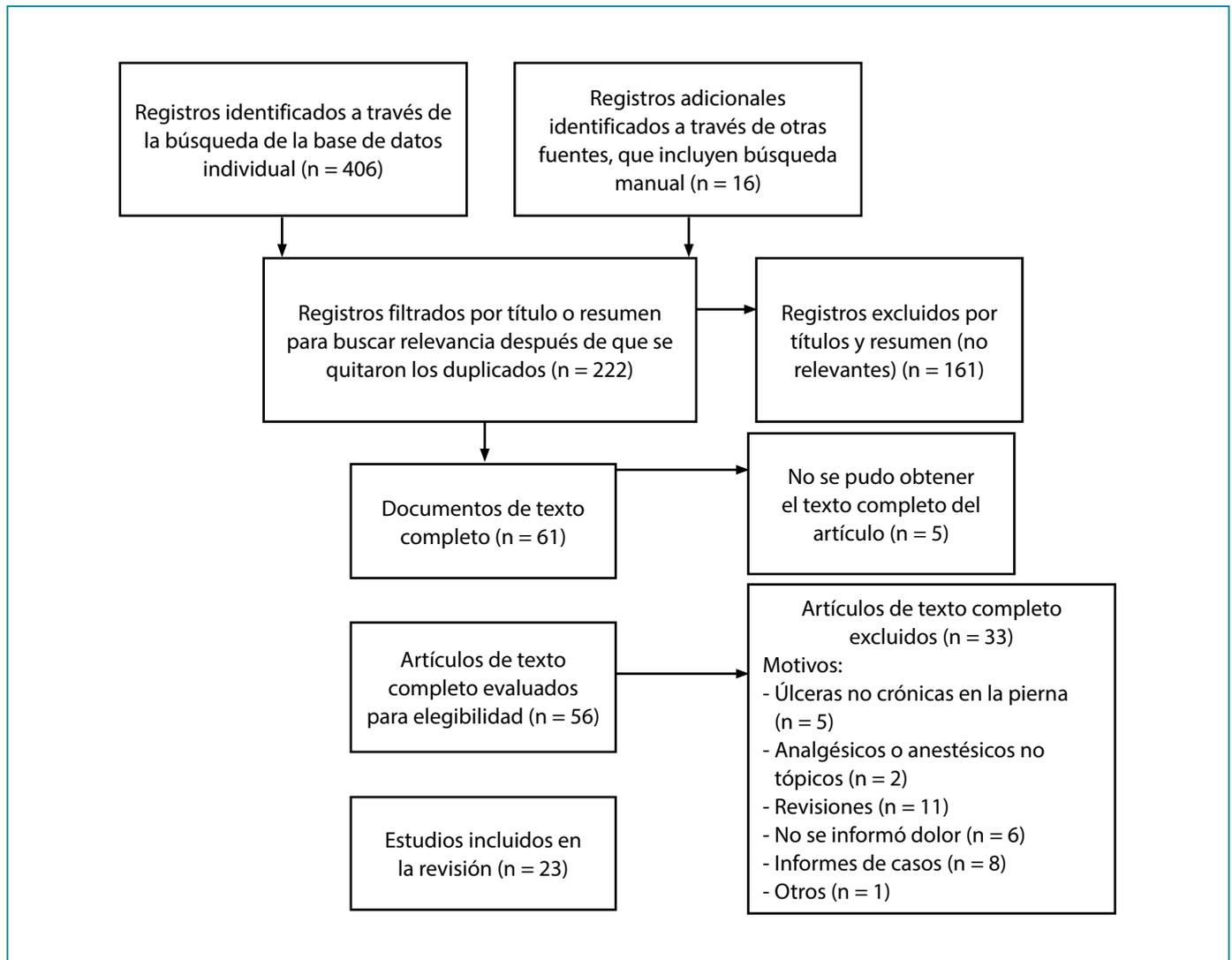
1. exp Foot Ulcer/ or Leg Ulcer/ or Varicose Ulcer/
2. (venous ulcer\$ or varicose ulcer\$ or arterial ulcer\$ or mixed ulcer\$ or leg ulcer\$ or foot ulcer\$ or stasis ulcer\$ or (feet adj ulcer\$)).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]
3. 1 or 2
4. exp Anesthetics, Local/
5. Lidocaine/
6. Prilocaine/
7. topical local an?esthetics\$.mp.
8. lidocaine.mp.
9. prilocaine.mp.
10. EMLA.mp.
11. eutectic mixture local an?esthetic\$.mp.
12. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11
13. Analgesics, Opioid/
14. exp Analgesics/
15. Administration, Topical/
16. 14 and 15
17. Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal/
18. morphine.mp.
19. amitriptyline.mp.
20. capsaicin.mp.
21. ketamine.mp.
22. NSAIDs.mp.
23. non-steroidal anti-inflammator\$.mp.
24. topical anti-inflammator\$.mp.
25. 13 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24
26. 12 or 25
27. exp Pain/
28. pain\$.mp.
29. 27 or 28
30. 3 and 26 and 29
31. limit 30 to yr="2018 - Current"

### Elegibilidad y evaluación de calidad

Se filtraron los títulos, resúmenes y artículos en cuanto a los siguientes criterios de inclusión:

- estudios que investigaron la lidocaína o prilocaína anestésica tópica local y los agentes analgésicos tópicos, tales como ketamina, antiinflamatorios no esteroideos, opioides, antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), o capsaicina en participantes con úlceras crónicas en la pierna;

Figura 1. Diagrama de flujo prisma de resultados de la búsqueda.



- dolor relacionado con la herida asociado con las úlceras crónicas en la pierna como resultado primario o secundario;
- estudios en los que los agentes anestésicos tópicos locales y los analgésicos tópicos fueron la intervención o el control;
- estudios donde por lo menos un tercio de los participantes tenía úlceras crónicas en la pierna;
- estudios en humanos, adultos, revisados por colegas publicados en idioma inglés.

Se excluyeron las series de casos y los informes de casos. Además, a pesar de que la tetracaína 0,5 %/adrenalina 0,05 %/ cocaína 11,8 % y lidocaína/epinefrina 0,1 %/ tetracaína 0,1 % también anestesian la piel no intacta, los informes de pruebas preocupan con respecto a su toxicidad y coste;<sup>7</sup> por consiguiente, los estudios que evaluaron estos productos no fueron incluidos.

La evaluación de la metodología siguió los lineamientos CONSORT (acrónimo de Consolidated Standards of Reporting Trials)<sup>8</sup>, las listas de verificación de los Programas de habilidades de evaluación crítica<sup>9</sup> y el componente de heridas de la herramienta Cochrane de riesgo de sesgos.<sup>10</sup>

## RESULTADOS

La revisión de bibliografía identificó un total de 406 artículos. La cantidad identificada en cada base de datos fue la siguiente: MEDLINE, 69; EMBASE, 91; CINAHL, 35; Instituto Joanna Briggs, 7; Cochrane, 6; y PubMed, 198. Se identificaron dieciséis artículos adicionales a través de una búsqueda manual de documentos de consenso internacional y de declaraciones de de posturas. A pesar de los repetidos intentos, no se pudieron obtener los textos completos de cinco estudios<sup>11-15</sup> y, por consiguiente, no se incluyeron.

Un total de 23 artículos cumplían con los criterios de inclusión y fueron incluidos en la revisión del texto completo (Figura 1). Estos estudios fueron clasificados en dos categorías importantes: analgésicos tópicos (Cuadro 1) y anestésicos tópicos locales (Cuadro 2). Hubo 19 estudios con control aleatorio (ECA), un estudio casi experimental, dos estudios cruzados y uno retrospectivo, revisión de historias clínicas observacionales (Figura 2). Uno de los artículos incluidos<sup>16</sup> informaba sobre un subanálisis de un estudio anterior. En diez artículos se evaluaron analgésicos tópicos: la espuma de ibuprofeno fue la intervención en siete artículos y el gel de morfina fue evaluado en tres artículos. Los anestésicos locales fueron las intervenciones utilizadas en 13 estudios.

Cuadro 1. Características de los artículos incluidos relacionados con los agentes analgésicos tópicos

| Artículo   | Diseño  | Muestra y entorno   | Tipo de UCP                                      | Resultados (primarios, secundarios)   | Intervención y dosis   | Resultados   |
|--|---|---|--|---|--|--|
| Fogh y cols., 2012 <sup>20</sup>                   | ECA multicéntrico a doble ciego   | n = 120; hospitales, consultorio de heridas y entornos de la comunidad.                     | Venosa   | Dolor medido con la NRS; tasas de cicatrización, condición de la periferia de la úlcera, reacciones adversas y locales  | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0,5 mg/cm <sup>2</sup> en comparación con espuma placebo                             | El alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de intervención ( <i>P</i> = .04)   |
| Arapoglou y cols., <sup>a</sup> 2011 <sup>22</sup> | Análisis secundario de datos a partir de un ECA multicéntrico de grupo paralelo | n = 688; 12 países, 184 centros en departamentos de pacientes hospitalizados y ambulatorios | Venosa, arterial, combinada, vasculitis y trauma | Dolor medido con la NRS y escala de 5 puntos (alivio); ninguno  | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0,5 mg/cm <sup>2</sup> en comparación con el tratamiento estándar                    | Mejoría importante desde el punto de vista estadístico en el alivio del dolor en todos los subgrupos de la etiología de heridas en comparación con el tratamiento estándar ( <i>P</i> < .0001)   |
| Romanelli y cols., 2009 <sup>16</sup>              | Un subanálisis de un ECA multicéntrico de grupo paralelo abierto y comparativo  | n = 185; 34 pacientes ambulatorios  | Venosa, arterial, combinada, vasculitis          | Dolor medido con la NRS y la VAS; QOL, seguridad  | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15 en comparación con el tratamiento estándar; dosis NR  | La intervención redujo la intensidad del dolor en todas las etiologías de úlceras en la pierna comunes   |
| Domenech y cols., 2008 <sup>19</sup>               | ECA multicéntrico de grupo paralelo comparativo                                 | n = 853; 12 países, 184 centros en departamentos de pacientes hospitalizados y ambulatorios | Venosa, arterial, combinada y diabética          | Dolor medido con la VAS; QOL, reacciones adversas y locales, medicamentos por vía oral, exudado, tasas de cicatrización, condición de la periferia de la herida | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0.5 mg/cm <sup>2</sup> en comparación con el tratamiento estándar                    | Las puntuaciones totales para aliviar el dolor fueron importantes a favor del grupo de tratamiento ( <i>P</i> < .0001); la reducción promedio de la intensidad del dolor fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento ( <i>P</i> < .0001) |
| Gottrup y cols., 2008 <sup>21</sup>                | ECA multicéntrico de grupo paralelo a doble ciego                               | n = 122; entorno NR   | Venosa   | Dolor medido con la VRS y la NBS; QOL, reacciones adversas y locales  | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0,5 mg/cm <sup>2</sup> en comparación con espuma placebo                             | Mejoría importante y sostenida desde el punto de vista estadístico en cuanto al alivio del dolor ( <i>P</i> < .05) y a la intensidad del dolor ( <i>P</i> = < .001) en el grupo de intervención  |
| Sibbald y cols., 2007 <sup>18</sup>                | Estudio de aleatorización por bloques abierto, comparativo y prospectivo        | n = 24; 34 consultorio externo para el cuidado de heridas                                   | UCP dolorosas                                    | Dolor medido con la VAS y la NBS; tasas de cicatrización, condición de la periferia de la herida, tejido no viable  | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0.5 mg/cm <sup>2</sup> en comparación con el tratamiento estándar                    | La intervención disminuyó el dolor agudo ( <i>P</i> = .0405) y el dolor crónico de la herida ( <i>P</i> = .0217) significativamente en comparación con el tratamiento estándar   |
| Jorgensen y cols., 2006 <sup>17</sup>              | Estudio cruzado a simple ciego  | n = 10 + 2; un centro ambulatorio para la cicatrización de heridas                          | Venosa   | Resultado primario: dolor medido con la VRS y la NBS; resultados secundarios: seguridad, reacciones adversas y seguridad locales                                | Vendaje de espuma de ibuprofeno de 15 × 15; dosis 0,5 mg/cm <sup>2</sup> cada dos o tres días en comparación con espuma sin ibuprofeno | Los niveles de dolor fueron significativamente mejores durante el tratamiento con espuma de ibuprofeno que antes o después del tratamiento con espuma de ibuprofeno ( <i>P</i> ≤ .0001; <i>P</i> ≤ .005)   |

Cuadro 1, continuación. Características de los artículos incluidos relacionados con los agentes analgésicos tópicos

| Artículo                                | Diseño  | Muestra y entorno  | Tipo de UCP                  | Resultados (primarios, secundarios)   | Intervención y dosis  | Resultados   |
|---|---|--|------------------------------|---|---|--|
| Bastami y cols., 2012 <sup>26</sup>     | ECA piloto cruzado, controlado con placebo, doble ciego y con centro único  | n = 21; un departamento de dermatología y centros de atención primaria | Venosa; dos UCP no definidas | Resultado primario: dolor medido con la VAS; resultados secundarios: reacciones adversas y locales                  | Gel de morfina de 0,5 mg/cm <sup>2</sup> para las UCP <1 cm <sup>2</sup> 1 a 3 mg/mL en comparación con el gel de placebo   | Sin diferencia de dolor entre grupos (P = .172)  |
| Jansen y cols., 2009 <sup>25</sup>      | ECA piloto, cruzado de tres maneras, a doble ciego y controlado con placebo | n = 10; dos departamentos de pacientes ambulatorios de dermatología    | Arterial                     | Dolor medido con la NRS; reacciones adversas y locales  | Gel de morfina (0,5 % 1 g en hidrogel) comparado con (1) morfina s/c infusión (5 mg) y gel de placebo (hidrogel)<br><br>(2) Gel de placebo más s/c de infusión de morfina 5 mg<br><br>(3) Gel de placebo más s/c de infusión de placebo | No hubo alivio del dolor para los participantes con UCP arteriales   |
| Vernassiere y cols., 2005 <sup>27</sup> | ECA a doble ciego, bicéntrico, prospectivo, controlado                      | n = 24; dos departamentos de pacientes externos de dermatología        | Venosa, arterial y combinada | Dolor medido con la NRS; tolerancia sistémica, homogeneidad de la combinación de morfina, características de la UCP | Gel de morfina (10 mg morfina/gel) en comparación con gel de placebo  | Sin importancia desde el punto de vista estadístico con respecto a la eficacia de la morfina tópica relacionada con el dolor |

Abreviaturas: UCP, úlceras crónicas en la pierna; NBS, escala de casilleros numéricos; NR, sin informar; NRS, escala de clasificación numérica; QOL, calidad de vida; ECA, estudios con control aleatorio; s/c, subcutáneo; VAS, escala analógica visual; VRS, escala de clasificación verbal.

<sup>a</sup>Arapoglou y cols.<sup>22</sup> es un análisis secundario de un estudio anterior realizado por Domenech y cols.<sup>19</sup>

La mayoría de los estudios (n = 20) se realizaron en Europa, con más frecuencia en Suecia (n = 5). Los puntos de tiempo de medición de resultados variaron entre 10 minutos y 12 semanas. La investigación actual relacionada con los agentes analgésicos o anestésicos tópicos locales para las úlceras crónicas en la pierna dolorosas fue limitada. La mayoría de la bibliografía tenía más de 5 años (83 %).

### Categoría 1: Agentes analgésicos tópicos

Para todos los estudios que investigan agentes analgésicos tópicos, el primer resultado informado fue el dolor. Además, se utilizaron una gran variedad de herramientas para evaluar el dolor, entre las que se incluyen escalas de clasificación numérica, escalas analógicas visuales, escalas de clasificación visual y escalas de casilleros numéricos. Las úlceras venosas en la pierna eran el tipo de úlceras predominante y las áreas de superficie de las úlceras en la pierna eran menores a 54 cm<sup>2</sup>. El tamaño de la herida se reflejó en los criterios de inclusión en todos los estudios excepto en uno.<sup>17</sup>

En seis de los siete estudios que investigaron la espuma de ibuprofeno, hubo una disminución importante, desde el punto de vista estadístico del dolor relacionado con la herida en comparación con un tratamiento con placebo o estándar; el

estudio restante mostró una disminución del dolor relacionado con la herida en comparación con el tratamiento estándar. La dosis de ibuprofeno fue la misma en todos los estudios (0,5 mg/cm<sup>2</sup> = 112.5 mg), si bien en uno de los estudios no se informó la dosis.<sup>16</sup> La mitad de los estudios comparó la espuma de ibuprofeno con un placebo y la otra mitad con el tratamiento estándar. A pesar de que la mitad de los estudios de esta revisión tenía muestras grandes (un rango de 120-835), algunos tenían menos de 25 participantes.<sup>17,18</sup> Estos pequeños estudios no tenían el suficiente poder estadístico como para mostrar una diferencia, lo que probablemente contribuyó a un error de tipo II. Solo cuatro de los estudios que investigaron el ibuprofeno informaron un cálculo *a priori* del tamaño de la muestra.<sup>16,19-21</sup>

En general, el informe de las metodologías fue deficiente en cuanto a que los elementos importantes no fueron incluidos, tales como el método de aleatorización, ocultamiento de la asignación, las pérdidas de seguimiento, el análisis de intención de tratar, la muestra ciega y la comparación de referencia. Gottrup y cols.<sup>21</sup> fue el único grupo que informó la metodología adecuada en comparación con los criterios recomendados.<sup>8-10</sup> de modo tal que el nivel de estudio de desviación pudo ser determinado con más precisión.

Cuadro 2. Clasificación de estudios incluidos relacionados con los agentes anestésicos tópicos locales

| Artículo                            | Diseño   | Muestra y entorno  | Tipo de UCP  | Resultados (primarios, secundarios)  | Intervención y dosis  | Resultados  |
|-------------------------------------|--|--|--|--|---|---|
| Purcell y cols., 2017 <sup>28</sup> | ECA  | N = 60; seis consultorios en un entorno de la comunidad            | Venosa, arterial, combinada, úlcera del pie diabético                      | Dolor medido con la NRS; cicatrización de la herida, QOL   | Crema con lidocaína/prilocaína, 1-2 g por 10 cm <sup>2</sup> en comparación con el cuidado de las heridas habitual  | Durante el cambio de vendaje, las puntuaciones medias en el período de intervención de 4 semanas fueron significativamente menores en la intervención (media, 3,39 [SD, 2.16]) en comparación con el control (media, 4.82 [SD, 2.27]; <i>P</i> = .02).                  |
| Traber y cols., 2017 <sup>36</sup>  | Estudio de diseño cruzado, centro único, controlado, prospectivo | N = 21; unidad ambulatoria de consultorios especializados en venas | Venosa, úlcera del pie diabético   | Dolor medido con la VAS; dolor después del desbridamiento, duración de las sesiones del tratamiento. | Crema con lidocaína/prilocaína, dosis NR durante 30 min en comparación con un 50 % N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> a pedido   | La crema con lidocaína/prilocaína fue más eficaz para reducir el dolor durante el desbridamiento agudo de las UCP comparado con el gas inhalado ( <i>P</i> = .001)  |
| Effendy y cols., 2015 <sup>30</sup> | Estudio casi experimental  | n = 25; cinco departamentos de pacientes ambulatorios              | Venosa, combinada, úlceras vasculíticas de por lo menos 50 cm <sup>2</sup> | Concentraciones plasmáticas; dolor medido con la VAS   | Crema con lidocaína/prilocaína 10 g por día   | Las concentraciones plasmáticas fueron similares en los días 1 y 10 para lidocaína, prilocaína y ambas; el tamaño de la úlcera tuvo un efecto importante en los valores máximos ( <i>P</i> < .01); el dolor fue significativamente inferior al día 10 ( <i>P</i> < .01) |
| Cuomo y cols., 2014 <sup>31</sup>   | ECA  | N = 50; entorno NR   | Venosa   | Dolor medido con la VAS; ninguno   | La crema con lidocaína/prilocaína (dosis NR) aplicada durante 10 min en comparación con el atomizador de lignocaína tópica al 10 % (1 aplicación cada 3 cm <sup>2</sup> ; cada aplicación equivale a 10 mg) | El atomizador tiene un efecto anestésico más inmediato (a pesar de que es superficial); la crema con lidocaína/prilocaína penetra de manera más profunda en los tejidos cuando se aplica bajo oclusión con la película, pero requiere un mayor tiempo de espera         |
| Claeys y cols., 2011 <sup>37</sup>  | ECA piloto, multicéntrico, de etiqueta abierta, prospectivo      | N = 4; entorno NR  | Venosa, arterial, combinada  | Dolor medido con la VAS y la VRS; tasas de cicatrización y calidad de desbridamiento                 | Inhalación de combinación de N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> , dosis: 9-12 l, 15 min antes del desbridamiento en comparación con la crema de lignocaína/prilocaína, dosis: máximo 10 g durante 30 min       | La crema de lignocaína/prilocaína fue superior a la inhalación de N <sub>2</sub> O/O <sub>2</sub> para reducir el dolor ( <i>P</i> < .001)  |

Cuadro 2, continuación. Clasificación de estudios incluidos relacionados con los agentes anestésicos tópicos locales

| Artículo                               | Diseño  | Muestra y entorno   | Tipo de UCP   | Resultados (primarios, secundarios)  | Intervención y dosis  | Resultados   |
|--|---|---|---|--|---|--|
| Blanke y cols., 2003 <sup>39</sup>     | Estudio retrospectivo observacional                               | N = 1084, incluye UCP y úlcera del pie diabético (n = 360); el tamaño de la UCP varió entre 5 y 360 cm <sup>2</sup> | UCP, úlceras del pie diabético, úlceras de decúbito, revisiones de abscesos, fístulas del cóccix y anales, heridas posoperatorias, quemaduras | Dolor (medido: NR); efectos adversos, dosis, duración de la aplicación   | Crema con lidocaína/prilocaína<br>Dosis: 3-150 g por aplicación; duración de la aplicación: 45-60 min   | Para todos los participantes salvo tres (UCP arteriales), la analgesia no fue adecuada para el desbridamiento; no fue necesario remover la crema con lidocaína/prilocaína de manera precoz   |
| Rosenthal y cols., 2001 <sup>34</sup>  | ECA paralelo a doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo | n = 101; cuatro centros de pacientes ambulatorios de dermatología   | Venosa, arterial, combinada   | Dolor medido con la VAS; reacciones adversas y locales   | La crema con lidocaína/prilocaína en comparación con crema con placebo; ambas dosis aproximadamente de 2 g/10 cm <sup>2</sup> , máximo de 10 g durante 30 minutos (un rango de 25-37).  | La crema con lidocaína/prilocaína redujo significativamente la puntuación del dolor en comparación con el placebo ( <i>P</i> < .0001)  |
| Agrifoglio y cols., 2000 <sup>35</sup> | ECA controlado con placebo, doble ciego                           | n = 110; siete centros de pacientes ambulatorios de cirugía vascular y angiología                                   | Venosa  | Dolor medido con la VAS; juicio clínico para la dificultad del desbridamiento  | Crema con lidocaína/prilocaína en comparación con crema con placebo; ambas dosis aproximadamente de 2,5 g/10 cm <sup>2</sup> , máximo de 10 g durante 30-45 min                         | Una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones del dolor en el grupo de crema con lidocaína/prilocaína ( <i>P</i> < .00001); como resultado, los médicos encuentran que es menos difícil realizar el desbridamiento ( <i>P</i> < .01) |
| Lok y cols., 1999 <sup>29</sup>        | ECA controlado con placebo, multicéntrico, a doble ciego          | n = 69; departamentos de pacientes ambulatorios de flebología o dermatología  | Venosa  | Cant. de desbridamientos necesarios para limpiar la UCP; dolor medido con la VAS y duración del desbridamiento, reacciones adversas y locales, concentraciones plasmáticas | Crema con lidocaína/prilocaína en comparación con crema con placebo; dosis para ambas 1-2 g/10 cm <sup>2</sup> , máx 10 g aplicado a la UCP durante 30-45 min. antes del desbridamiento | La crema con lidocaína/prilocaína disminuyó significativamente las puntuaciones del dolor para el desbridamiento en un 50 % en comparación con el placebo ( <i>P</i> = .003)   |
| Holst y cols., 1998 <sup>40</sup>      | ECA de grupo paralelo, de tres grupos, simple ciego               | n = 59; pacientes hospitalizados  | Venosa, arterial, diabética   | Dolor medido con la VAS; duración del procedimiento  | Tiempo de aplicación de la crema con lidocaína/prilocaína comparado en diferentes horarios (10, 20 o 60 min. del tratamiento); dosis: 2 g/10 cm <sup>2</sup> , máximo 10 g              | La intensidad del dolor disminuyó significativamente con el tiempo de aplicación de la crema con lidocaína/prilocaína ( <i>P</i> = .001)   |
| Hansson y cols., 1993 <sup>38</sup>    | ECA de grupo paralelo, repetición de dosis, abierto               | n = 43; departamentos ambulatorios de dermatología y cirugía, multicéntricos  | Venosa  | Dolor medido con la VAS; carga bacteriana, eficacia del desbridamiento, tasas de cicatrización, reacciones adversas y locales  | Crema con lidocaína/prilocaína al 5 %; dosis, capa espesa, máximo 5 g durante 30 min. en comparación con elemento desconocido   | La crema con lidocaína/prilocaína disminuyó significativamente las puntuaciones del dolor del desbridamiento ( <i>P</i> = .0008); y el dolor después del desbridamiento en comparación con el grupo de control ( <i>P</i> = .021)                    |

| Artículo                            | Diseño   | Muestra y entorno   | Tipo de UCP                 | Resultados (primarios, secundarios)  | Intervención y dosis  | Resultados   |
|-------------------------------------|--|---|-----------------------------|--|---|--|
| Enander y cols., 1990 <sup>32</sup> | Parte 1: estudio observacional de concentraciones plasmáticas; parte 2 estudio de efecto analgésico doble ciego con cuatro períodos cruzados | Parte 1 n = 8; parte 2 n = 10; entorno NR único                   | Venosa, inmunológica origen | Dos resultados primarios: concentraciones plasmáticas y dolor medido con la VAS; reacciones adversas | Parte 1: 8-10 g de crema con lidocaína/prilocaína 2 % aplicada durante 60 min<br>Parte 2: crema con lidocaína/prilocaína al 2 % en comparación con crema con lidocaína/prilocaína al 5 %, cada participante recibió ambas concentraciones una vez durante el primer y segundo tratamiento y una vez durante el tercero y cuarto tratamiento; dosis: una capa espesa durante 30 min antes del desbridamiento | Parte 1: concentraciones plasmáticas máximas individuales, lidocaína: 205 ng/mL prilocaína: 79 ng/mL, 20 veces menor que aquellas asociadas con la toxicidad<br>Parte 2: sin diferencia entre el efecto analgésico de la crema con lidocaína/prilocaína al 2 % y al 5 %; la intensidad del dolor fue menor durante el tercero y cuarto desbridamiento en comparación con el primero y segundo ( $P = .039$ ) |
| Holm y cols., 1990 <sup>33</sup>    | Dos partes consecutivas: (1) estudio no aleatorio, abierto y (2) ECA controlado con placebo, a doble ciego                                   | (1) n = 50<br>(2) n = 30; departamentos de pacientes ambulatorios | Venosa, arterial            | Dolor medido con la VAS; concentraciones plasmáticas, reacciones adversas y locales                  | Crema con lidocaína/prilocaína en todos los participantes; dosis: 5-10 g; tiempos de aplicación: 10, 20 y 30 min  | (1) De los 50 participantes, 41 informaron no tener dolor o muy poco; (2) la crema con lidocaína/prilocaína disminuyó significativamente las puntuaciones del dolor en comparación con el grupo de placebo ( $P < .01$ )   |

Abreviaturas: UCP, úlceras crónicas en la pierna; LMX-4, crema con lidocaína liposomal; N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>, combinación de óxido nitroso/oxígeno; NR, sin informar; NRS, escala de clasificación numérica; QOL, calidad de vida; ECA, estudios con control aleatorio; VAS, escala analógica visual; VRS, escala de clasificación verbal.

Cinco de los siete estudios del grupo de ibuprofeno informaron sobre eventos adversos<sup>16,17,19-21</sup> específicamente relacionados con el agente de intervención. Entre estos se incluyeron reacciones locales, tales como infección, eccema, ampollas, mayor dolor y tamaño de la herida, eritema, sangrado y deterioro de la periferia de la úlcera. En uno de los estudios, no se informaron eventos adversos relacionados con la espuma de ibuprofeno durante el período del estudio,<sup>18</sup> en el estudio final,<sup>22</sup> no se informó ningún efecto adverso.

No queda claro si el gel de morfina tópico fue eficaz para reducir el dolor asociado con las úlceras arteriales, venosas o combinadas en la pierna, debido al tamaño pequeño de la muestra en los tres estudios relacionados. El gel de morfina (inyección de sulfato de morfina combinado con un hidrogel) generalmente se aplica diariamente en heridas crónicas dolorosas o en heridas paliativas para aliviar el dolor,<sup>23,24</sup> a pesar de que, con frecuencia, se necesita realizar la aplicación dos veces por día.<sup>25</sup> Todos los estudios que investigan el gel de morfina utilizaron un gel de placebo como elemento de comparación.<sup>25-27</sup> Se informó una gama de dosis, que incluye 0,5 mg/cm<sup>2</sup>, 10 mg y 0,5%/g. Dado que todos los estudios

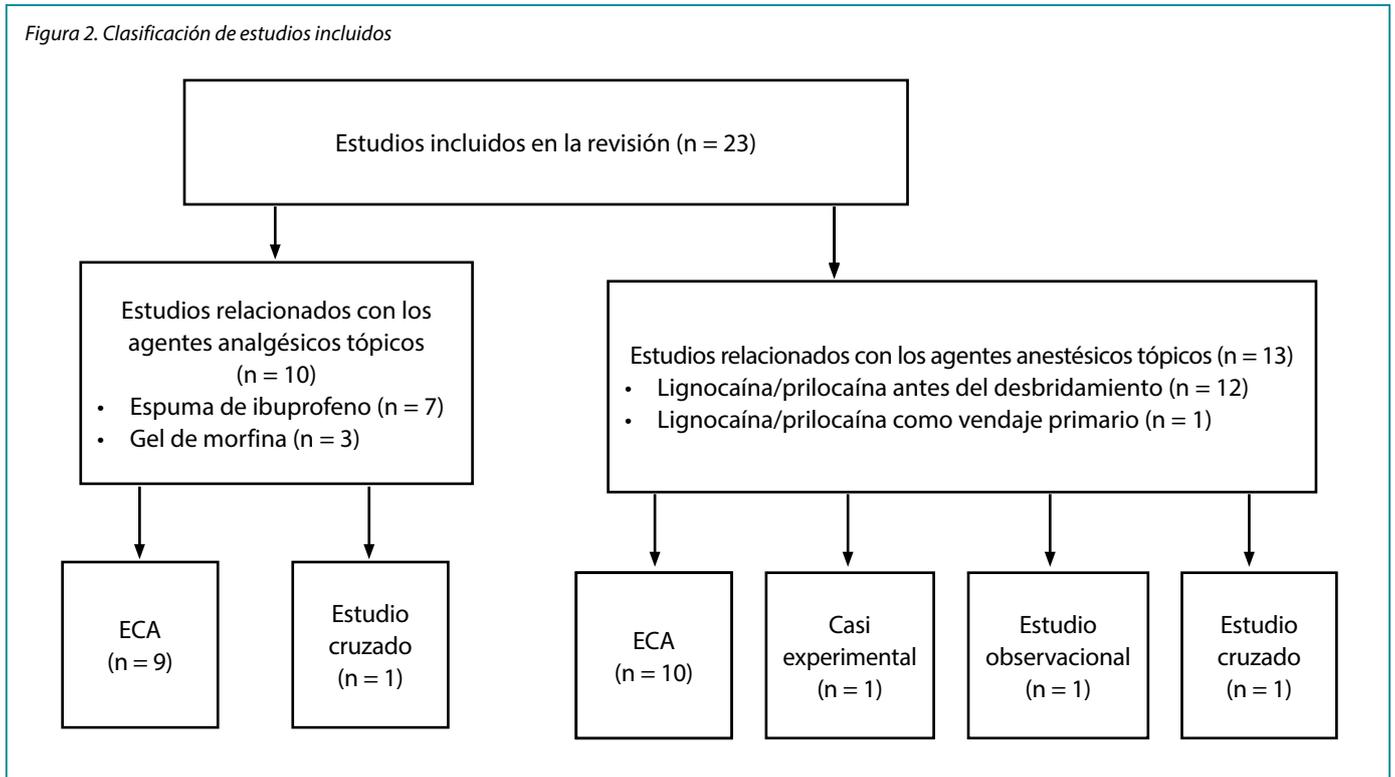
tenían menos de 25 participantes (Cuadro 1), fue probable un error de tipo II. Ninguno informó llevar a cabo un cálculo *a priori* del tamaño de la muestra y el informe de las metodologías fue deficiente.

Los tres estudios que investigaron el gel de morfina informaron eventos adversos asociados con la intervención.<sup>25-27</sup> Las reacciones adversas locales incluyeron prurito, ardor, dolor punzante, eccema, alivio no eficaz del dolor e infección. Entre las reacciones adversas sistémicas se incluyeron mareos, náuseas, vómitos y somnolencia.

### Categoría 2: Agentes anestésicos tópicos locales

Doce estudios investigaron la crema con lidocaína/prilocaína (EMLA 5 %) en el contexto del desbridamiento de las úlceras crónicas en la pierna (Cuadro 2) y un estudio<sup>28</sup> investigó la crema con lidocaína/prilocaína para dolor crónico asociado con las úlceras crónicas en la pierna. El dolor fue el resultado principal en todos los estudios, salvo en dos,<sup>29,30</sup> y la escala analógica visual fue la herramienta predominante de la evaluación del dolor. Los hallazgos de este grupo sugieren que la crema con lidocaína/prilocaína fue eficaz para reducir el dolor relacionado con la herida

Figura 2. Clasificación de estudios incluidos



asociado con el desbridamiento de las úlceras crónicas en la pierna en todos los estudios, salvo en dos,<sup>31,32</sup> a pesar de que el informe de las metodologías todos los estudios, salvo en uno<sup>28</sup> fue deficiente.

Nuevamente, las úlceras venosas en la pierna eran el tipo de úlceras en la pierna predominantes en los estudios que se incluyen en este grupo. El área de superficie de cada úlcera crónica en la pierna fue menor de 50 cm<sup>2</sup> (86 %) en la mayoría de los estudios.

Nueve estudios compararon la crema con lidocaína/prilocaína al 5 %, ya sea con un placebo tópico,<sup>29,33-35</sup> un atomizador con lidocaína al 10 %, una crema con lidocaína/prilocaína al 2 %, o inhalación combinada de oxígeno y óxido nítrico;<sup>36,37</sup> se desconoce el elemento de comparación de un estudio.<sup>38</sup> Un ECA comparó la crema con lidocaína/prilocaína con el cuidado de las heridas habitual.<sup>28</sup> Un estudio retrospectivo observacional<sup>39</sup> evaluó la eficacia de la crema con lidocaína/prilocaína al 5 % en una muestra de 1084 participantes con una variedad de tipos de heridas, incluidas las úlceras crónicas en la pierna. La cantidad de aplicaciones totales de la crema variaba entre 1 y 28, y la mayoría de los estudios la aplicaron 30 minutos antes del desbridamiento. Dos estudios extendieron el tiempo de aplicación a 45 minutos,<sup>29,35</sup> y dos estudios a 60 minutos.<sup>39,40</sup> Un estudio aplicó la crema con lidocaína/prilocaína por solo 10 minutos,<sup>31</sup> y otro repitió las dosis diariamente a las 24 horas durante 4 semanas.<sup>28</sup> La dosis máxima era de 10 g en el 69 % de los estudios.<sup>28,30,32-35,37,40</sup> Sin embargo, en la revisión de las historias clínicas realizada por Blanke y Haller,<sup>39</sup> algunos participantes recibieron hasta 150 g de crema con lidocaína/prilocaína de manera tópica.

Los hallazgos de tres estudios que midieron las concentraciones plasmáticas de lidocaína y de prilocaína en las cremas al 5 % y al 2% indicaron que no se alcanzaban niveles tóxicos después de

aplicaciones repetidas para el desbridamiento.<sup>30,32,33</sup> En Enander y cols.,<sup>32</sup> las concentraciones plasmáticas fueron mayores para las personas con úlceras arteriales en la pierna en comparación con las úlceras venosas en la pierna. Sin embargo, este hallazgo no está respaldado por un estudio más reciente realizado por Effendy y cols.,<sup>30</sup> que indicó que el tipo de úlcera no tiene ningún impacto en las concentraciones plasmáticas, a pesar de que las úlceras en la pierna sí tuvieron un impacto importante.

La mitad de los estudios informaron reacciones adversas menores, que fueron mayormente reacciones de la piel local, tales como ardor, palidez, eritema, prurito, dolor punzante y edema.<sup>28,29,32-34,37-39</sup> No se informaron reacciones adversas importantes a la crema con lidocaína/prilocaína.

En la mayoría de los estudios, los tamaños de la muestra eran pequeños (un rango de 10-110), y había menos de 70 participantes en 9 de los 13 estudios de este grupo. Solo dos estudios informaron llevar a cabo un cálculo *a priori* del tamaño de la muestra.<sup>35,37</sup> Sin embargo, se observó una disminución importante, desde el punto de vista estadístico, del dolor durante el desbridamiento en todos los estudios que investigaban el desbridamiento salvo en dos,<sup>31,32</sup> y en un estudio se observó una disminución importante, desde el punto de vista estadístico, en el dolor relacionado con la herida durante y después el cambio de vendaje.<sup>28</sup>

#### Evaluación de la calidad metodológica

Diecinueve de los 23 estudios que se incluyen en esta revisión eran ECA. La calidad metodológica de los ECA relacionados con los agentes analgésicos tópicos y anestésicos locales se presenta en el Cuadro 3 y 4 respectivamente.

Dos estudios, uno en el grupo de analgésicos tópicos<sup>17</sup> y otro en el grupo de anestésicos tópicos locales,<sup>36</sup> fueron estudios cruzados. Un estudio en el grupo de anestésicos tópicos locales<sup>30</sup> era un estudio casi experimental y este fue el único que informó una comparación de referencia.<sup>30</sup> Un estudio utilizó un diseño cruzado para comparar la espuma de ibuprofeno con una espuma placebo como vendaje primario para úlceras crónicas en la pierna dolorosas;<sup>17</sup> otro comparó la crema con lidocaína/prilocaína y una inhalación combinada de oxígeno y óxido nitroso<sup>36</sup> como tratamientos para las úlceras crónicas en la pierna antes del desbridamiento. Dos ECA<sup>32,33</sup> incluyeron datos de pequeños estudios preliminares observacionales. Uno investigó los tiempos de aplicación de la crema con lidocaína/prilocaína,<sup>33</sup> y el otro, las concentraciones plasmáticas.<sup>32</sup>

## Discusión

Estos hallazgos sugieren que la espuma de ibuprofeno puede ser exitosa para reducir el dolor de úlceras crónicas; sin embargo, no hubo suficientes datos para sugerir una eficacia similar para la aplicación del gel de morfina. La crema con lidocaína/prilocaína era el agente anestésico local utilizado en todos los estudios del grupo de anestésicos tópicos y se aplicó a las úlceras crónicas en la pierna para evitar un dolor agudo asociado con el desbridamiento, salvo en un caso. Estos hallazgos sugieren que la crema con lidocaína/prilocaína era eficaz cuando se la utilizaba con este propósito. Un estudio sugiere que la crema con lidocaína/

prilocaína también puede ser eficaz para reducir el dolor crónico asociado con las úlceras crónicas en la pierna cuando se la utiliza diariamente como vendaje primario.

La mayoría de los estudios de esta revisión no cumplieron con los requisitos de informes de CONSORT,<sup>8</sup> y, por consiguiente, a menudo no se pudo determinar el riesgo de selección, detección y sesgos de desempeño. La información insuficiente brindada en la mayoría de los artículos lleva a suponer una calidad deficiente del estudio, pero esto no se puede evaluar verdaderamente.<sup>41</sup> No obstante, solo un 43 % de los ECA cegaron a los participantes e investigadores, un 12 % informó cómo se generó la secuencia de asignación, y solo un 30 % informó el ocultamiento de la asignación. El riesgo de sesgo de desgaste también fue alto, y menos de un 30 % de los ECA informó que los participantes tuvieron en cuenta un análisis de intención de tratar, y menos de un 15 % informó la retirada de los participantes. Un estudio de este grupo tuvo una tasa de abandono de un 29 %. Además, la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tenían más de 5 años, a pesar de que se reconoce que solo valorar las pruebas recientes en comparación con una prueba robusta que puede desinformar la práctica.<sup>42</sup>

Para mejorar la validez de un ensayo clínico, es importante un tamaño de la muestra adecuado. Un tamaño de muestra pequeño aumenta el potencial de un error de tipo II, lo que da como resultado una menor aplicabilidad y utilidad de los hallazgos en

Cuadro 3. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios con control aleatorio: agentes analgésicos tópicos

| ECA                                     | Aleatorio (método)              | Ocultación de la asignación | Pérdidas de seguimiento      | Análisis ITT | Doble ciego | Comparación de referencia  |
|---|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------|-------------|--|
| Fogh y cols., 2012 <sup>20</sup>        | No                              | Sí (sistema telefónico)     | 27                           | NR           | Sí          | Sí: edad, sexo, altura, peso, tamaño de la UCP, duración de la úlcera y tipo de compresión; tamaño de la UCP estadísticamente diferente en la referencia ( $P = .0009$ ) |
| Arapoglou y cols., 2011 <sup>22</sup>   | No                              | NR                          | NR                           | NR           | No          | Sí: tipo de UCP  |
| Romanelli y cols., 2009 <sup>16</sup>   | Sí (aleatorización por bloques) | NR                          | 22                           | Sí           | No          | Sí: edad; sexo; tamaño, duración y tipo de UCP   |
| Domenech y cols., 2008 <sup>19</sup>    | No                              | Sí (sobres cerrados)        | 87                           | Sí           | No          | Sí: edad, sexo, duración y tamaño de UCP   |
| Gottrup y cols., 2008 <sup>21</sup>     | Sí (aleatorización por bloques) | Sí (sobres cerrados)        | 29                           | Sí           | Sí          | Sí: edad, sexo, altura, peso, historia clínica   |
| Sibbald y cols., 2007 <sup>18</sup>     | Sí (aleatorización por bloques) | NR                          | 1                            | NR           | No          | Sí: edad; duración, tamaño y tipo de UCP; medicaciones para el dolor e intensidad; lecho de la herida; piel de la periferia de la herida                                 |
| Bastami y cols., 2012 <sup>26</sup>     | No                              | NR                          | 4                            | NR           | Sí          | NR   |
| Jansen y cols., 2009 <sup>25</sup>      | No                              | NR                          | 1; 17 antes de la referencia | NR           | Sí          | NR   |
| Vernassiere y cols., 2005 <sup>27</sup> | No                              | NR                          | 10                           | Sí           | Sí          | Sí: sexo, edad, tipo y duración de UCP, intensidad del dolor   |

Abreviaturas: UCP, úlcera crónica en la pierna; ITT, intención de tratar; NR, sin informar; ECA, estudios con control aleatorio