

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE ÁCIDO ALFA LIPOICO PARA EL TRATAMIENTO DE LA POLINEUROPATÍA DIABÉTICA

IP-04-012-026



Abril 2012



La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **ácido alfa lipoico (Neulip®)** para el tratamiento de polineuropatía diabética al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Fecha de publicación: Abril 2012.

Expediente de solicitud de incorporación: 2014/2011

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción, financiamiento o utilización de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

| | | |
|-------------------------------|-----------------|--|
| Autor: | Elena Villamil | División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública. |
| Supervisor Científico: | Alicia Alemán | División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública. |
| Coordinación General: | Ana Pérez Galán | División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública. |
| Edición del documento: | Lucía M. Mussio | División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública. |

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?

Villamil E, Alemán A, Pérez-Galán A. *Eficacia y seguridad del uso del ácido alfa lipoico para el tratamiento de polineuropatía diabética.* IP-04-012-026, Abril 2012. Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

| | |
|--|----------|
| RESUMEN | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| INTRODUCCIÓN | 5 |
| Fármaco en evaluación | 5 |
| Descripción de tecnologías alternativas | 6 |
| OBJETIVOS | 6 |
| METODOLOGÍA | 6 |
| Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte | 6 |
| Criterio de selección..... | 6 |
| Evaluación de calidad | 6 |
| Resultados | 7 |
| Revisiones sistemáticas y ECAs..... | 7 |
| Informes de evaluación de Organizaciones internacionales de evaluación de Tecnologías..... | 7 |
| DISCUSIÓN | 7 |
| CONCLUSIÓN | 7 |
| BIBLIOGRAFÍA | 8 |
| | |
| CONTENIDO | 2 |
| RESUMEN | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| INTRODUCCIÓN | 6 |
| Fármaco en evaluación | 6 |
| Descripción de tecnologías alternativas | 7 |
| OBJETIVOS | 7 |
| METODOLOGÍA | 7 |

| | |
|--|----------|
| Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte | 7 |
| Criterio de selección..... | 7 |
| Evaluación de calidad | 7 |
| Resultados | 8 |
| Revisiones sistemáticas y ECAs | 8 |
| Informes de evaluación de Organizaciones internacionales de evaluación de Tecnologías..... | 8 |
| DISCUSIÓN..... | 8 |
| CONCLUSIÓN..... | 8 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 9 |

RESUMEN

Introducción. La polineuropatía es una de las complicaciones más frecuente de la diabetes mellitus. Las lesiones estructurales más frecuentemente demostradas se caracterizan por la atrofia y lesiones estructurales específicas. Dicha condición médica está relacionada con alta morbilidad, utilización alta del sistema de salud y calidad de vida comprometida por el dolor sufrido por el paciente. La prevalencia de Polineuropatía diabética se presenta en el 5% al 80% de los diabéticos, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y del tiempo desde el la aparición de la diabetes.

Objetivos. Evaluar la eficacia y seguridad del ácido Alfa Lipoico en el tratamiento de la Polineuropatía Diabética para su posible incorporación al FTM.

Métodos. La búsqueda de información comenzó con una búsqueda de la literatura científica en la base de Revisiones de la Colaboración Cochrane, en Medline, y posteriormente en las organizaciones internacionales científicas NICE, centro de revisiones y diseminación de la universidad de York (Database HTA) e INESSS. Se evaluó el efecto del Ácido Alfa Lipoico comparado con la alternativa terapéutica (Gabapentina).

Resultados. No se encontraron revisiones del Ácido Alfa Lipoico pero si existe una revisión de la Gabapentina para el dolor neuropático en la Cochrane Collaboration. Se encontraron varios ensayos aleatorizados y una revisión sistemática, todos comparando el tratamiento con Acido Alfa Lipoico versus placebo no comparados con la alternativa terapéutica.

Discusión. Existe en el FTM un fármaco para la neuropatía diabética (Gabapentina). No se encontró ningún estudio aleatorizado del Ácido Alfa Lipoico versus la Gabapentina u otras tecnologías alternativas. Igualmente, al consultar las guías internacionales no figura el Ácido Alfa-Lipoico en ninguna de las guías médicas como recomendación para la neuropatía diabética.

Conclusión. No es posible acceder a la inclusión de este fármaco en el Formulario Terapéutico de Medicamentos con el presente nivel de información tanto nacional como internacional.

ABSTRACT

Introduction. Polyneuropathy is among the most frequent complications in diabetes mellitus. The most common lesions are characterized by atrophy and specific structural lesions. Such medical condition is related to high morbidity, low quality of life and relies heavily on health services mostly due to the associated pain experienced by the patient. Diabetic polyneuropathy is found in 5 to 80% of diabetic patients, depending on the diagnostic criteria and the time since diabetes started.

Objective. The purpose of the present report is to assess the scientific literature regarding the efficacy and safety of Lipoic Acid for the treatment of Diabetic Polyneuropathy, in order to consider its possible inclusion in the Uruguayan National Formulary.

Methodology. A comprehensive literature review was performed, accessing Cochrane Collaboration Reviews, Medline, NICE, Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (HTA database), INESSS, and scientific publications derived from the articles found in the previous database. The assessment was done comparing Lipoic acid to other alternative therapeutic option (Gabapentin). All publications were studied and their quality assessed

Results. There were no reviews found in the literature on Lipoic Acid compared to Gabapentine, although there was a Cochrane review of Neuropathic Pain and Gabapentine. There were a few randomized trials and a systematic review, all comparing treatment with Lipoic acid and placebo, and not to Gabapentine.

Discussion. There already exists a pharmaceutical drug for Diabetic Neuropathy (Gabapentina) in the National Formulary. There were no randomized trials on Lipoic acid versus Gabapentina or other therapeutic options. Similarly, when consulting international guidelines there was no information or recommendation of Lipoic acid for Diabetic Neuropathy.

Conclusion. There is not enough evidence (national or international) to consider the inclusion of Lipoic acid in the Uruguayan National Formulary.

INTRODUCCIÓN

La Polineuropatía (o neuropatía) es una de las complicaciones más frecuente de la diabetes mellitus. Las lesiones estructurales más frecuentemente demostradas se caracterizan por atrofia y lesiones estructurales específicas. Dicha condición médica está relacionada con alta morbilidad, utilización alta del sistema de salud y calidad de vida comprometida por el dolor sufrido por el paciente. La secuencia de fenómenos patogénicos parece comenzar con tumefacción nodal y paranodal, pérdida progresiva de los complejos axogliales, desmielinización y formación de nueva mielina intercalada, lo que ocasiona la aparición de nodos escasamente mielinizados. Se han demostrado diferencias estructurales en las lesiones de la Polineuropatía en relación con el tipo de diabetes.

La neuropatía diabética se clasifica en diversos estadios (Dick, 1988):

- *Estadio 0* (sin neuropatía): < de 2 hallazgos entre los criterios 1-4 con ausencia de síntomas neuropáticos.
- *Estadio 1* (neuropatía subclínica = asintomático): ≥ 2 hallazgos entre los criterios 1-4 con ausencia de síntomas neuropáticos.
- *Estadio 2* (neuropatía sintomática): ≥ 2 hallazgos entre los criterios 1-4 en presencia de síntomas neuropáticos.

Aspectos epidemiológicos demográficos y sociales.

Diabetes mellitus se estima afecta 439 millones de adultos en todo el mundo en el año 2030. La prevalencia de Polineuropatía diabética está presente en el 5% al 80% de los diabéticos dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y de los estadios en lo que se encuentra la enfermedad.

Los datos aportados por el laboratorio refieren una prevalencia de neuropatía diabética de 55% en diabetes tipo I y 45% en diabetes tipo 2 (Ziegler y cols., 1993).

Fármaco en evaluación

| | |
|----------------------------|---|
| Nombre comercial: | Neulip® (ácido tióctico o ácido alfa lipoico 600mg) |
| Forma farmacéutica: | Comprimidos |
| Vía de administración: | Vía oral |
| Laboratorio: | Roemmers S.A. |
| Indicaciones terapéuticas: | Neuropatía diabética |
| Nº de registro: | 37412 válido hasta 5/7/2010 (Se recibió Dossier con información) |

Descripción de tecnologías alternativas

Gabapentina: se encuentra en el FTM para el dolor neuropático. La Gabapentina es un fármaco anticonvulsivante y también está indicado para aliviar el dolor de la neuropatía diabética, la neuralgia postherpética y para tratar el síndrome de las piernas inquietas.

Este fármaco puede presentar múltiples efectos adversos la mayoría leves pero en algunos casos pueden ser severos. (Medline Plus, US National Institute of Health).

OBJETIVOS

Determinar la eficacia y seguridad de ácido tióctico o ácido alfa lipoico en el tratamiento de la neuropatía diabética en vistas a su posible inclusión en el FTM.

METODOLOGÍA

Criterio para la selección de estudios presentados en este reporte

La búsqueda de información comenzó con una búsqueda la literatura científica en la base de Revisiones de la Colaboración Cochrane, en Medline, y posteriormente en las organizaciones internacionales científicas NICE y INESSS. Asimismo, se obtuvieron publicaciones derivadas de las la revisión de las referencias de las publicaciones encontradas mediante estos medios. La fecha de la última revisión bibliográfica de la literatura fue hecha fue 17/04/2012.

La estrategia de búsqueda para pubmed fue la siguiente: "lipoic" AND ""acid OR "thioctic" AND "acid" AND "diabetic" " AND "neuropathy" ("humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])).

Criterio de selección

Los estudios incluidos en la revisión fueron ensayos clínicos aleatorizados donde se utiliza Acido Alfa Lipoico en pacientes con neuropatía diabética, frente a control u otra tecnología alternativa.

Evaluación de calidad

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los estudios se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (Higgins JP, 2008). Se utilizó además la Escala de Jadad (1996).

Resultados

No existen revisiones de la Cochrane Collaboration evaluando el uso del ácido alfa lipoico. Si existe revisión de la Gabapentina para el dolor neuropático.

Revisiones sistemáticas y ECAs

Cuando todos los términos mencionados anteriormente para la búsqueda fueron considerados, la búsqueda sólo aportó ensayos comparando el ácido alfa-lipoico versus placebo (Ruhnau y cols., 1999; Reljanovic y cols., 1999; Ametov y cols., 2003; Ziegler y cols., 2004; Ziegler, 2004; Ziegler y cols. 2006; McIllduff y cols, 2011). No se encontraron estudios de dicho fármaco frente a otros fármacos utilizados comúnmente en neuropatía diabética, condición médica para la cual se presenta este producto para su inclusión en el FTM.

Informes de evaluación de Organizaciones internacionales de evaluación de Tecnologías

En Marzo del 2010, la NICE (National Institute of Clinical Excellence) publicó guías de diagnóstico y tratamiento para dolor neuropático y en su lista de fármacos recomendados no incluyó al Acido Alfa Lipoico.

Las academias y Asociaciones: American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation publicaron una guía específica para la neuropatía diabética dolorosa en el año 2011 (Bril y cols., 2011), donde figuran los fármacos recomendados para dicha patología. En dicha guía tampoco figura el ácido alfa lipoico.

DISCUSIÓN

Existe en el FTM un fármaco para la neuropatía diabética (Gabapentina). No se encontró en ninguna de las publicaciones presentadas por la empresa, ni en las publicaciones encontradas por los autores de este reporte ninguna comparación del ácido alfa lipoico con dicho fármaco. En todos los estudios realizados hasta el presente las comparaciones hechas son sólo contra placebo. Asimismo, al consultar las guías internacionales no figura el ácido alfa-lipoico en ninguna de las guías médicas como recomendación para la neuropatía diabética.

CONCLUSIÓN

No es posible acceder a la inclusión de este fármaco en el Formulario Terapéutico de Medicamentos con la evidencia científica disponible.

BIBLIOGRAFÍA

Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ. The sensory symptoms of Diabetic Polyneuropathy are improved with α -Lipoic Acid. *Diabetes Care* 2003; 26(3) 770-776.

Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, Feldman E, Iverson DJ, Perkins B, Russell JW, Zochodne D. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76(20):1758-65.

Dyck PJ. Detection, characterization, and staging of polyneuropathy: assessed in diabetic. *Muscle Nerve* 1988;11:21-32.

McIllduff CE, Rutkove SB. Critical Appraisal of the use of alpha lipoic acid (Thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:377-385.

NICE 2010. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12948/47949/47949.pdf>

Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Möller W, Tritschler H-J, Mehnert H. The ALADIN II Study Group: Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid): a 2-year multicenter randomized double blind placebo controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res* 1999;31:171-179.

Ruhnau K-J, Meissner HP, Finn J-R, Reljanovic M, Lobisch M, Schütte K, Nehrlich D, Tritschler HJ, Mehnert H, Ziegler D: Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (α -lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med* 1999;16:1040-1043.

Ziegler D, Nowak H, Kempler P, Vargha P, Low PA: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004, 21:114-121.

Ziegler D: Thioctic acid: a critical review of its effects in patients with symptomatic diabetic polyneuropathy 2004. *Treat Endocrinol* 3:173-189.

Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, Munzel U, Yakhno N, Itamar I, Novosadova M, Maus J, and Samigullin R. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy: The SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2365-70.

Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. *Diabete Metab* 1993;143-51.