



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Estrategias para el tratamiento del dolor neuropático. Evaluación de la eficacia de los fármacos antiepilépticos.

*Strategies for the treatment of neuropathic pain.
Evaluation of the antiepileptic drugs' efficacy.*

Autora

Laura Sesé Lacámara

Director

Francisco Javier Lanuza Giménez

Departamento de Farmacología y Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

Curso 2017-2018

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	4
1. EPIDEMIOLOGÍA	4
2. ETIOLOGÍA	5
3. PRINCIPALES SÍNDROMES	7
4. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN	8
4.1 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO.....	9
5. CLÍNICA	12
6. DIAGNÓSTICO	14
7. TRATAMIENTO	17
FARMACOTERAPIA.....	17
OBJETIVOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	26
1. POLINEUROPATÍA DOLOROSA	26
1.1 POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (PND)	26
1.2 NEUROPATÍA INDUCIDA POR VIH	28
2. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO	29
3. NEURALGIA POSTHERPÉTICA	32
4. DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL	33
5. DN ASOCIADO A CÁNCER	34
6. RADICULOPATÍA	34
CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXOS	42

RESUMEN

En la actualidad un 15-25% de los pacientes con dolor crónico presenta dolor neuropático, siendo la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia postherpética los síndromes más prevalentes. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*IASP*) define el dolor neuropático como aquel causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Esta lesión origina una serie de cambios desadaptativos en las neuronas que forman parte de la vías ascendentes y descendentes de transmisión nociceptiva. Aunque el tratamiento basado en los mecanismos de producción del dolor es aceptado como teóricamente mejor que el tratamiento basado en la causa, constituye un paradigma difícil de aplicar en la práctica clínica. Las líneas de tratamiento no están bien establecidas, pero la revisión de las últimas guías de práctica clínica y los ensayos clínicos más recientes nos permiten incluir como primera línea de tratamiento los antiepilépticos gabapentina y pregabalina, los IRSN (duloxetina/venafaxina) y los antidepresivos tricíclicos, siendo fármacos de segunda línea el tramadol, el parche de lidocaína al 5% y el parche de capsaicina al 8%. Finalmente, los opioides mayores, como consecuencia de sus efectos secundarios, constituirían la tercera línea de tratamiento. Mención aparte merece la carbamacepina como primera indicación en la neuralgia del trigémino. El tratamiento deberá individualizarse según las características propias de cada paciente, basándose en la eficacia y el perfil de efectos secundarios de los fármacos.

PALABRAS CLAVE: Dolor neuropático, neuralgia, fisiopatología, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, dolor neuropático central, tratamiento farmacológico, antiepilépticos, antidepresivos.

ABSTRACT

Actually, 15-25% of patients with chronic pain have neuropathic pain, being painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia the most prevalent syndromes. The International Association for the Study of Pain (IASP) defines neuropathic pain as that caused by an injury or illness that affects the somatosensory system. This lesion causes a series of maladaptive changes in the neurons that are part of the ascending and descending nociceptive transmission pathways. Although treatment based on the mechanisms of pain production is accepted as theoretically better than treatment based on the cause, it is a difficult paradigm to apply in clinical practice. The lines of treatment are not well established, but the review of the latest clinical practice guidelines and the most recent clinical trials allow us to include the antiepileptic drugs gabapentin and pregabalin, the SNRIs (duloxetine / venlafaxine) and the tricyclic antidepressants as the first line of treatment., being tramadol, the 5% lidocaine patch and the 8% capsaicin patch second line drugs. Finally, major opioids, as a consequence of their secondary effects, would constitute the third line of treatment. Special mention deserves carbamazepine as the first indication in trigeminal neuralgia. The treatment should be individualized according to the characteristics of each patient, based on the efficacy and profile of side effects of the drugs.

KEYWORDS: Neuropathic pain, neuralgia, physiopathology, painful diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, central neuropathic pain, pharmacological treatment, antiepileptic drugs, antidepressants.

INTRODUCCIÓN

En 1994 la *Asociación Internacional para el Estudio del Dolor* (IASP) definió el dolor neuropático como aquel que aparece tras una lesión o disfunción del sistema nervioso (1).

En el año 2008, el *Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG)* propuso una nueva definición, en la que se eliminaba el término “disfunción”, permitiendo excluir entidades como el síndrome de dolor regional complejo tipo I (2), o la fibromialgia (3), en las que no se observa lesión del sistema somatosensorial.

Finalmente, la IASP acepta como definición definitiva de dolor neuropático: “dolor que es consecuencia directa de una **lesión** o **enfermedad** que afecta al **sistema somatosensorial**”(4).

1. EPIDEMIOLOGÍA

La falta de criterios diagnósticos y de estudios epidemiológicos ha llevado a pensar durante años en una baja prevalencia de dolor neuropático. Los primeros estudios en la población de Estados Unidos la valoraban en un 1,5% (Bennet, 1998).

Hasta el momento, estudios llevados a cabo en centros especializados estimaban la prevalencia de dolor crónico con características neuropáticas en el rango de 7-10% (5), siendo más frecuente en mujeres (8% vs 5.7% en hombres) y en pacientes mayores de 50 años (8.9% vs 5.6% en menores de 49 años) (6).

Sin embargo, el reciente desarrollo de instrumentos más precisos, entre ellos cuestionarios como *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)*, ha proporcionado nueva información valiosa (7). En comparación con estudios previos, los valores de prevalencia del dolor neuropático han aumentado significativamente en la última década. Actualmente, se cree que alrededor del **15-25%** de las personas con dolor crónico tienen dolor neuropático (8).

En cualquier caso, la incidencia del dolor neuropático oscila mucho según la variedad y etiología a que pueda referirse. En España, las polineuropatías, y de ellas, la diabética, son la causa más frecuente de dolor neuropático en la población (9). (Tabla 1(10)).

Es importante destacar también que, en comparación con otras formas de dolor crónico, el dolor neuropático es una de las variedades más refractarias y complejas de tratar. Se debe, en gran parte, a la marcada comorbilidad acompañante, que ocasiona un deterioro de la calidad de vida (gran componente emocional, pérdida de actividad física, falta de energía...) y conlleva un mayor impacto socioeconómico (11,12). Además, es uno de los trastornos más frecuentes por los cuales los pacientes son referidos a especialistas en manejo del dolor (13).

CLÍNICA	PORCENTAJE
Raquiialgia	
- Neuropatía diabética dolorosa	20-25%
- Neuralgia postherpética	25% (jóvenes) 50-75% (mayores)
- DN por cáncer	35-45%
- Lesiones medulares	10-67%
- Dolor postquirúrgico	3-60%
DN postamputación	3-49%
DN tras ACV	3-11%
DN por sida	35%
Neuralgias faciales	4-8/100.000

Tabla 1. Prevalencia de dolor neuropático (DN) por cuadros clínicos

2. ETIOLOGÍA (10,14)

No hay ninguna clasificación universalmente aceptada de las entidades que causan dolor neuropático, habiéndose propuesto clasificaciones basadas en las enfermedades que lo originan, el lugar de la lesión (nervio periférico, médula) e incluso el mecanismo fisiopatogénico subyacente. Esta última es difícil, puesto

que se desconocen muchos de los mecanismos implicados, y en los distintos cuadros participan varios de ellos.

La más utilizada es la que se basa en la localización de la lesión causante del dolor, dividiéndose así en dos tipos: dolor de origen **central** y dolor de origen **periférico**. La respuesta al tratamiento y el pronóstico varían entre ambos grupos, siendo mejor en el caso del dolor neuropático periférico.

En la siguiente tabla se recogen los principales cuadros clínicos que pueden ocasionar dolor neuropático:

CAUSAS	ENFERMEDADES
Degenerativas	Hernia discal, siringomielia, fibrosis pulmonar, ELA, esclerosis múltiple
Fármacos o tóxicos	Contrastes yodados, sulfamidas, cloranfenicol, vincristina, taxoles, plomo, mercurio, etc.
Idiopáticas	Neuralgias faciales
Infecciosas	Herpes zoster, tabes dorsal, sida, lepra, poliomielitis
Metabólicas	Diabetes, amiloidosis, déficit de vitamina B12, hipotiroidismo, lupus, IRC, alcoholismo
Quirúrgicas	Dolor postquirúrgico, aracnoiditis, neuromas, Radiculopatías postlaminectomía
Genéticas	Neuralgia del trigémino, enfermedad de Fabry, neuropatías hereditarias
Térmicas	Quemaduras
Traumáticas	Síndrome de dolor regional complejo, lesión por traumatismo osteoarticular, fracturas, dolor postamputación, lesiones medulares, avulsión del plexo braquial, radiculopatías
Tumorales	Tumor cerebral
Isquémicas	IAM, ACV, trombosis venosa o arterial, tromboangeitis obliterante, síndrome talámico de Dejerin.
Sin causa identificable	Neuralgia intercostal, Polineuropatía idiopática

Tabla 2. Etiología del dolor neuropático

3. PRINCIPALES SÍNDROMES (4,5)

A su vez, la IASP respaldó la siguiente clasificación del dolor neuropático, basada en etiologías, subdividiéndola según la localización de la lesión del sistema nervioso periférico o central.

- Neuropatías focales dolorosas (mononeuropatías, plexopatías y radiculopatías)
 1. Compresión de nervios periféricos o raíces nerviosas. P.ej.: *radiculopatías lumbar y cervical, síndrome del túnel del carpo, meralgia parestésica.*
 2. Inflamación de nervios periféricos. P.ej.: *neuralgia herpética aguda y síndrome de Guillain-Barré.*
 3. Isquemia o infarto de nervios periféricos. P.ej.: *diabetes o vasculitis.*
 4. Trauma nervioso, con o sin formación de neuroma. P.ej.: *dolor de muñón, dolor posmastectomía, dolor postherniorrafia.*
 5. Etiología desconocida. P.ej.: *neuralgia intercostal*
- Polineuropatías dolorosas (incluidas las polineuropatías distales simétricas de inicio agudo o crónico)
 1. Asociada a VIH
 2. Polineuropatías mixtas de fibra fina y gruesa. P.ej.: *diabética, vasculítica, tóxica, inflamatoria y paraneoplásica*
 3. Neuropatías de fibra fina. P.ej.: *idiopática, enfermedad de Fabry, amiloide, neuropatía diabética aguda.*
- Neuralgia postherpética
- Neuralgia del trigémino y otras neuralgias craneales
- Dolor de miembro fantasma
- Avulsión del plexo braquial
- Dolor central post-ictus
- Otros síndromes del dolor central frecuentes. P.ej.: *Esclerosis múltiple, siringomielia, tumores o traumas de médula espinal.*
- Asociado al cáncer. P.ej.: *infiltración tumoral, metástasis epidurales, síndromes postradioterapia y neuropatías por fármacos.*
- Síndrome de dolor regional complejo de tipo II

4. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN (15)

Para poder analizar los mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático es necesario conocer brevemente el sistema fisiológico de transmisión nociceptiva, compuesto por tres neuronas.

El cuerpo de la **primera neurona** se localiza en los ganglios de la raíz dorsal, tiene dos prolongaciones, una de ellas termina ramificándose en los tejidos periféricos (fibra aferente primaria – tabla), y la otra se dirige hacia el asta posterior de la médula espinal. Aquí conecta con las **neuronas de segundo orden**, localizadas en las láminas I, II y V, principalmente. Los axones constituyen las vías de transmisión sensorial ascendente.

La transmisión de la información somática está segregada, el sistema espinotalámico anterolateral canaliza la transmisión dolorosa y térmica, mientras que la transmisión inocua lo hace por la columna dorsal.

Los axones mielinizados de las segundas neuronas localizadas en la lámina I del asta dorsal alcanzan la sustancia blanca del lado contrario para ascender por el sistema espinotalámico lateral a los núcleos talámicos ventroposterolaterales y la parte medial del tálamo posterior, donde hacen sinapsis con las **terceras neuronas**, que proyectan en la corteza somatosensorial. Esta vía informa de la localización del dolor.

Por otro lado, los axones de las neuronas localizadas en las láminas profundas (V), constituyen el sistema espinotalámico anterior o medial, que proyecta a la formación reticular, a la sustancia gris periacueductal, al hipotálamo, y a los núcleos talámicos medial e intralaminar. Este sistema provoca respuestas reflejas asociadas con la percepción dolorosa.

Finalmente, en la corteza del lóbulo frontal, hipotálamo y sistema límbico se originan las **vías descendentes** que modulan la transmisión nociceptiva. Envían proyecciones a la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo y, de ahí, a la médula rostral ventromedial (RVM). En este punto existen dos tipos de células, “on” y “off”, que ejercen modulación dual (excitadora e inhibidora) sobre la transmisión nociceptiva, mediante la proyección de fibras descendentes al asta posterior de la médula espinal.

En circunstancias fisiológicas, la influencia inhibitoria es predominante, sin embargo, en el dolor neuropático, adquiere relevancia la vía excitadora. (ANEXO 3).

	Axón	Diámetro	Velocidad conducción	Estímulo	Receptores sensoriales	
C	Desmielinizado	0,2-1,5 μm	0,5-2 m/s (menor)	Mecánico y térmico	TRPV-1	
Aδ	Débilmente mielinizado	1-5 μm	5-30 m/s	A δ I: mecánico A δ II: térmico	TRPV-1 (solo tipo II)	

Tabla 3. Fibras de la transmisión nociceptiva fisiológica.

4.1 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR NEUROPÁTICO (8,15)

El dolor neuropático representa una reacción patológica del sistema sensorial, que responde amplificando la señal nociva y distorsionando el procesamiento de su transmisión.

a) Cambios en las terminales nociceptivas

La axotomía, o interrupción de la continuidad de los axones, produce una degeneración waleriana de las fibras afectadas. Esta lesión induce una reacción inflamatoria local que, junto con la liberación de neurotrofinas por parte de las células de Schwann, aumentan la sensibilidad de los nociceptores de las terminales nerviosas lesionadas y las adyacentes ilesas, fenómeno conocido como sensibilización periférica.

En un intento de regeneración, se produce un crecimiento de los axones en forma de arborizaciones, denominadas neuroma. Esta estructura desarrolla gran sensibilidad a los estímulos térmicos, táctiles y químicos, condicionando un incremento de la respuesta dolorosa en el área lesionada (hiperalgesia).

Expresión de canales iónicos

Tras la lesión nerviosa se produce un aumento de la excitabilidad de las fibras lesionadas, de las adyacentes no lesionadas, e incluso de los cuerpos celulares localizados en los ganglios raquídeos.

Estos cambios se deben fundamentalmente a alteraciones en los **canales de sodio dependientes de voltaje**:

- Aumenta su número en las terminales lesionadas, específicamente se ha descrito un incremento de los canales Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.
- Cambia su patrón normal de expresión y sus propiedades intrínsecas, tornándose más excitables.
- Se redistribuyen, acumulándose en las fibras nerviosas proximales a la lesión y en los neuromas.

Estos cambios conllevan una disminución del umbral de despolarización, produciendo descargas con gran frecuencia, incluso de forma espontánea.

También están implicados los canales de calcio (tipo N, T y L). Tras una lesión nerviosa, se sobreexpresa la **subunidad $\alpha_2\delta$** de los **canales de calcio dependientes de voltaje** en neuronas de ganglios raquídeos y médula espinal. En menor medida, se ha demostrado también la disminución de las corrientes de potasio dependientes de voltaje (que intervienen en la hiperpolarización).

Por último, también contribuyen los cambios en el umbral de activación de los **canales de los receptores TRP**, entre los que se encuentra el receptor para capsaicina (TRPV-1), considerados elementos de traducción de estímulos sensoriales.

b) Fenómenos en la médula espinal

El aumento de entradas excitadoras a nivel espinal aumenta la capacidad de amplificación del sistema nociceptivo, fenómeno conocido como sensibilización central, y origina una serie de cambios que contribuyen a cronificar el dolor y explican la aparición de síntomas característicos como la alodinia.

La estimulación aferente continua y de alta intensidad que ocurre en el dolor neuropático, genera una sumación temporal de potenciales nerviosos que se traduce en despolarizaciones intensas y persistentes de la segunda neurona.

La activación repetitiva de las fibras C produce despolarizaciones prolongadas de la membrana, mediadas por la actividad conjunta de la **sustancia P** (que actúa en receptores NK-1) y de **glutamato** (actuando en receptores metabotrópicos mGlu e inotrópicos NMDA, AMPA).

La liberación de glutamato, que interacciona con los receptores postsinápticos, produce entrada de sodio al interior celular y la consiguiente despolarización de la membrana plasmática. La actividad glutamatérgica espinal, a su vez, puede iniciar cascadas de señalización intracelular. El incremento de calcio intracelular activa cinasas implicadas en reacciones de fosforilación, que ocasionan cambios neuroplásticos duraderos en la médula espinal.

Como consecuencia de la lesión nerviosa, en las neuronas lesionadas se produce apoptosis de fibras C por inducción de genes relacionados con la muerte celular. Por otro lado, en las fibras A se produce un incremento de canales de sodio y de la subunidad $\alpha\delta$ de canales de calcio, y se expresan neurotransmisores excitadores como la sustancia P.

Todo ello se traduce en un aumento de expresión de elementos implicados en la transmisión excitadora y disminución de la expresión de mecanismos que modulan de manera inhibitoria, contribuyendo a mantener el foco de excitabilidad a este nivel.

Activación de la microglía

La reacción inflamatoria que se produce tras la lesión nerviosa también ocurre, e incluso es más persistente, en los ganglios de la raíz dorsal y la médula espinal.

A nivel de los ganglios, los macrófagos fagocitan las células nociceptivas dañadas, ocasionando una pérdida neuronal y déficit sensorial. En la médula, las células gliales experimentan una transformación estructural y funcional. Al activarse, liberan citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 , TNF- α) e inducen la reversión de corrientes de cloro canalizadas por el receptor GABA_A, lo que disminuye la influencia inhibitoria gabaérgica. Ambas circunstancias contribuyen a mantener el proceso de sensibilización central.

Reorganización sináptica en el asta posterior de la médula espinal

Tras la lesión nerviosa, la degeneración de fibras C se acompaña de una arborización de fibras A β , desde láminas profundas a láminas superficiales I,II.

Las láminas superficiales, que en condiciones normales recibían información de los nociceptores, comienzan a recibir información sensorial de

mecanorreceptores de umbral bajo, que será integrada como información nociceptiva. Esta reorganización puede contribuir a la alodinia.

c) Cambios supraespinales

La columna dorsal, que en condiciones normales transmite estímulos táctiles no nociceptivos, tras la lesión expresa neuropéptidos excitadores, como la sustancia P, y muestra hiperexcitabilidad. En situaciones experimentales se ha descrito un aumento de la excitabilidad en el núcleo gracilis y una mayor respuesta de las neuronas talámicas.

Las vías descendentes también se ven alteradas en el dolor neuropático. Se produce una disminución marcada de las vías inhibitoras, junto a un incremento del sistema facilitador, debido al aumento de actividad de las células “on”. Esto ocurre como consecuencia de cambios en el área RVM, debidos a la hiperestimulación aferente persistente.

5. **CLÍNICA** (10,15,16)

La categorización más común divide el dolor en dos tipos principales: dolor neuropático y dolor nociceptivo (tabla 1). Es muy difícil encontrar casos puros: una misma enfermedad, con frecuencia, se manifiesta con dolor neuropático y no neuropático.

	NEUROPÁTICO	NOCICEPTIVO
MECANISMO DE PRODUCCIÓN	Lesión del sistema somatosensorial (central/periférico)	Lesión tisular que estimula los nociceptores (periféricos/ viscerales)
APARICIÓN	Impredecible	Predecible
INTENSIDAD	Desproporcionado a la intensidad del estímulo	Acorde con la intensidad del estímulo
LOCALIZACIÓN	Generalmente difuso	Bien localizado (visceral puede ser referido)
DÉFICIT SENSITIVO	Frecuente	-
HIPERSENSIBILIDAD	Hiperalgesia, Alodinia	-
DÉFICIT MOTOR	Debilidad, espasticidad, distonía (central)	Puede tener debilidad inducida por el dolor
SIGNOS AUTONÓMICOS	Cambios de color, temperatura, sudoración...	-

RESPUESTA AL TRATAMIENTO	Desigual frente al mismo cuadro y tratamiento	Aceptable
--------------------------	---	-----------

Tabla 4. Diferencias entre dolor neuropático y nociceptivo

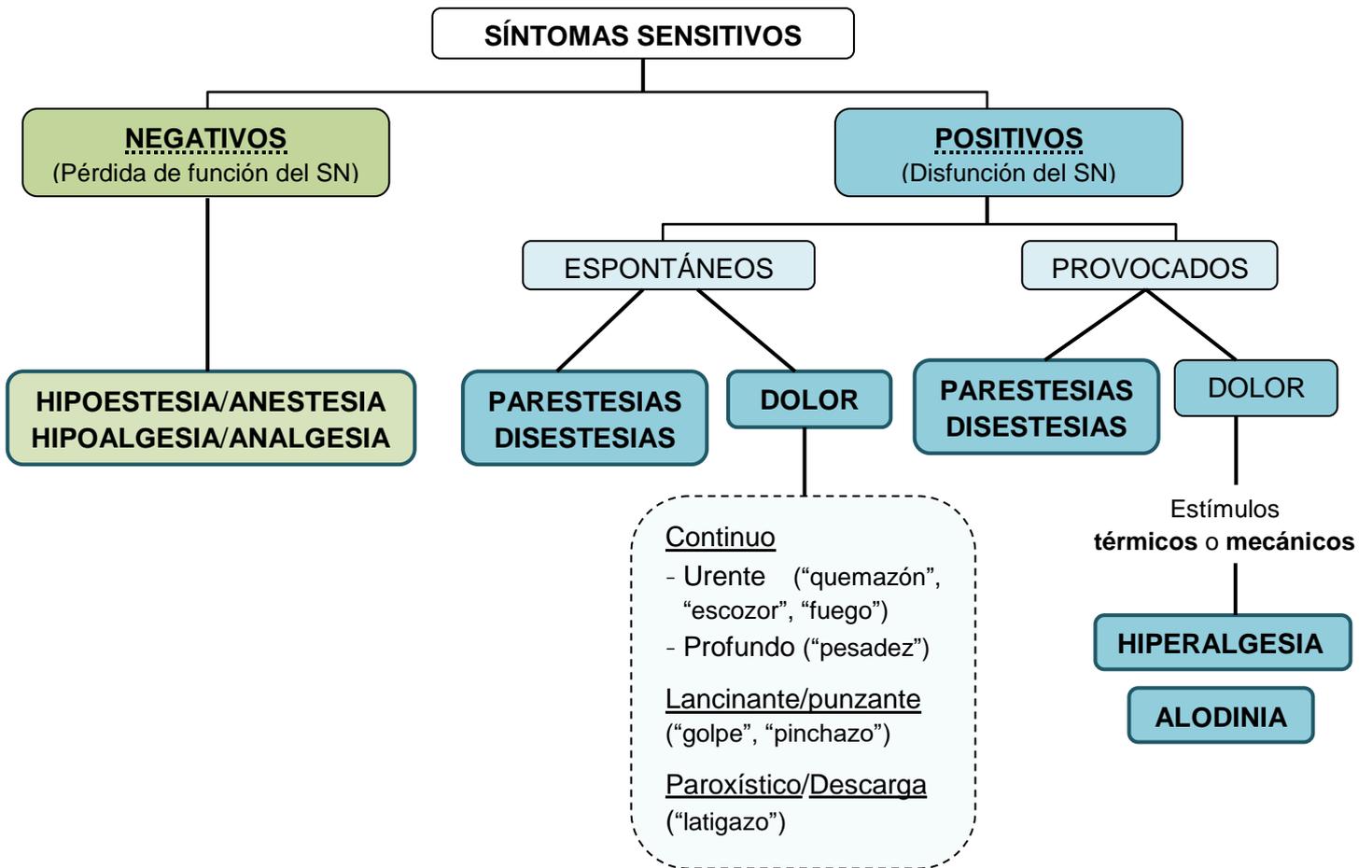
El dolor neuropático se debe considerar como un conjunto de fenómenos sensitivos que pueden aparecer de forma espontánea o provocados por diferentes estímulos, y no como una entidad única. La lesión del nervio determina una serie de síntomas específicos que se pueden diferenciar en positivos y negativos, siendo algunos desagradables y otros claramente dolorosos.

El dolor como tal se encuadra dentro de los llamados síntomas positivos, junto a las **parestias** y **disestesias**. Si aparece de forma espontánea, puede expresarse de distintas formas: continuo urente (“quemazón”, “escozor”, “fuego”), continuo profundo (“pesadez”), lancinante o punzante (“golpe”, “pinchazo”) o paroxístico de tipo descarga eléctrica (“latigazo”).

El dolor desencadenado por estímulos térmicos o mecánicos suele ser de tipo urente; en este caso hay que diferenciar entre **hiperalgesia**, si el paciente presenta una respuesta exagerada ante un estímulo doloroso, y **alodinia**, si el estímulo aplicado, en condiciones normales, no es doloroso.

Por otro lado, como consecuencia de una pérdida de función del sistema nervioso, aparecen los síntomas sensitivos negativos (**hipoestesia/anestesia** e **hipoalgesia/analgesia**), fácilmente objetivables mediante pruebas neurofisiológicas.

Además de los síntomas sensitivos, la lesión del nervio periférico o de las estructuras cerebrales o medulares, puede generar también déficits motores o autónomos. (ANEXOS 1 y 2).



6. DIAGNÓSTICO (1,5)

Tras aceptar la nueva definición de dolor neuropático, el NeuPSIG propuso un sistema de clasificación, con el fin de decidir el nivel de certeza con el que se puede determinar su presencia o ausencia en un paciente individual.

Este sistema se debe emplear cuando la historia del paciente, que incluye descriptores del dolor, presencia de síntomas sensoriales no dolorosos y factores agravantes o atenuantes, sugiere que el dolor podría ser consecuencia de una lesión neurológica.

Además, en los últimos años se han creado una serie de escalas como método orientativo para el diagnóstico. Las más recomendadas son: la escala de evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds, la escala DN4 y la escala ID-pain.

Para llegar al primer nivel de certeza, dolor neuropático POSIBLE, es necesario que cumpla dos criterios:

- Debe existir antecedente de lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. La relación temporal entre la lesión o enfermedad y el dolor ayuda a fortalecer la sospecha clínica.

- La distribución del dolor debe relacionarse anatómicamente con la ubicación de la lesión o enfermedad del sistema nervioso.

El siguiente nivel requiere la evidencia obtenida por una exploración física que confirme la presencia de signos sensoriales negativos y su relación neuroanatómica con el área afectada. Los signos positivos aislados, sin embargo, no tienen tanto peso en el diagnóstico de dolor neuropático, ya que se pueden observar en pacientes con otras afecciones.

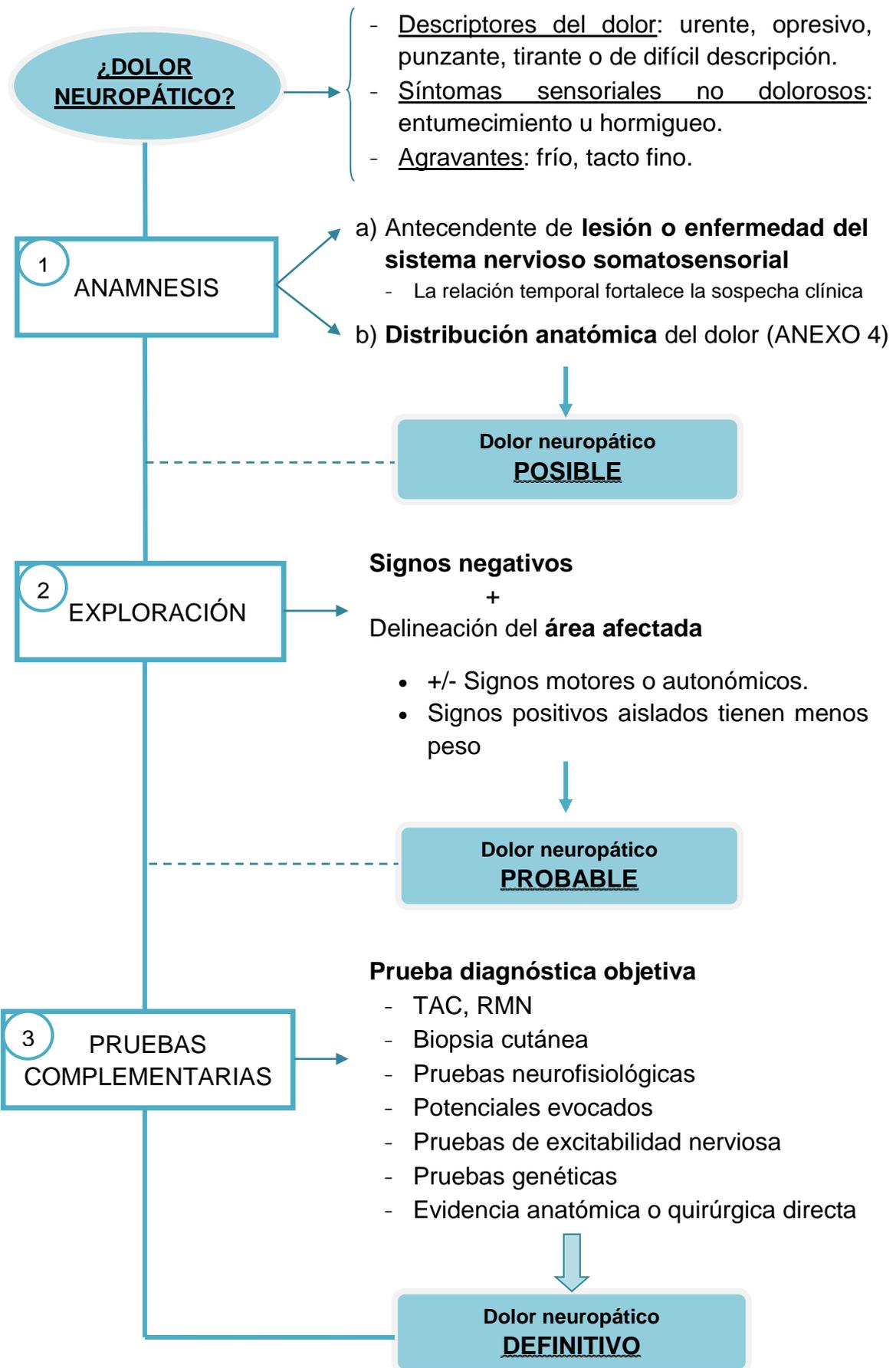
La evaluación sensitiva incluye la valoración funcional de diferentes fibras sensitivas con herramientas sencillas, como un trozo de algodón, cepillo o diapasón. Adicionalmente al examen sensitivo, se debe realizar una evaluación motora (fuerza muscular, tono, coordinación y fluidez del movimiento), examen de reflejos tendinosos y pares craneales, y evaluación del sistema nervioso autónomo periférico.

De esta manera podemos definir el dolor que presenta el paciente como dolor neuropático PROBABLE.

Finalmente, se requiere una prueba diagnóstica que confirme la lesión o enfermedad del sistema nervioso para alcanzar el último nivel de certeza: dolor neuropático DEFINIDO. Se incluyen técnicas de imagen, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, biopsia cutánea, pruebas neurofisiológicas, potenciales evocados somatosensoriales, pruebas de excitabilidad nerviosa, y pruebas genéticas que confirman trastornos hereditarios. En casos de amputación o lesión quirúrgica, la evidencia anatómica o la quirúrgica sirven como prueba confirmatoria.

Hay que tener en cuenta que este nivel no descarta por completo la existencia de otras afecciones que puedan explicar, total o parcialmente, el dolor.

Para aclarar el proceso diagnóstico del dolor neuropático hemos realizado el siguiente esquema explicativo:



7. TRATAMIENTO

A diferencia del dolor nociceptivo, el dolor neuropático responde mal los AINEs y los opioides, y los fármacos adyuvantes tienden a tener menor efecto que los analgésicos en el tratamiento del dolor nociceptivo. Incluso los tratamientos más efectivos tienen un NNT de alrededor de 2-6 para lograr una reducción del 50% y, a menudo, causan efectos secundarios importantes. Recientemente, se ha propuesto seleccionar tratamientos dirigidos a los mecanismos de producción del dolor; sin embargo, este enfoque sigue siendo difícil de aplicar en la práctica clínica. (17,18)

Otro aspecto que influye de manera negativa es la falta de evidencia sobre la efectividad de los diferentes tratamientos disponibles en la actualidad, y la escasez de investigación hasta la fecha.

El tratamiento farmacológico sigue siendo la base, pero el abordaje tiene que ser multidisciplinar. Cuando los fármacos no son efectivos o se precisan altas dosis, ocasionan efectos secundarios o están contraindicados, se pueden emplear técnicas invasivas como el bloqueo nervioso con anestésicos locales u opioides, o tratamiento quirúrgico.

Además, se recomienda combinar al tratamiento farmacológico el ejercicio físico regulado y técnicas de medicina física y rehabilitación.(9)

FARMACOTERAPIA

a) ANTIDEPRESIVOS

Los antidepresivos se encuentran entre los medicamentos más antiguos utilizados para el tratamiento del dolor neuropático. Su acción analgésica es independiente de la antidepresiva y se consigue con menor dosis y de manera más rápida.

Antidepresivos tricíclicos (ADT) (19,20)

El principal mecanismo de acción de estos fármacos es la **inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina** en las sinapsis espinales, aumentando su biodisponibilidad y potenciando con ello la actividad de las vías

inhibidoras descendentes desde el troncoencéfalo hasta el asta dorsal de la médula.

Además, la serotonina en sus receptores metabotrópicos y la noradrenalina en los receptores α_1 adrenérgicos, pueden activar interneuronas que liberan sustancias inhibitorias como los **opioides endógenos** o el **ácido gamma-aminobutírico** (GABA).

Por otro lado, también se ha demostrado que los ADT pueden interferir directamente con la sensibilización central al bloquear los **receptores de NMDA** en la médula espinal, y que actúan sobre los **canales iónicos** de la membrana neuronal (Ca^{2+} y Na^+), modulando la hiperexcitabilidad neuronal a nivel central y estabilizando los nervios a nivel periférico.

Entre ellos se encuentran la amitriptilina, molécula de referencia, la nortriptilina (metabolito de la amitriptilina), la imipramina y la desipramina (metabolito de la imipramina).

La falta de selectividad de estos fármacos contribuye a su eficacia pero también es responsable de muchas reacciones adversas que limitan su uso:

- Las más importantes se deben a su acción **anticolinérgica** (bloqueo receptores M1): estreñimiento, pérdida de acomodación, sequedad de boca, retención urinaria, sedación, taquicardia, sudoración...
- Debido al bloqueo de los **receptores de histamina** (H1) que producen, pueden ocasionar somnolencia y aumento de peso.
- El bloqueo de **canales de sodio** en el corazón puede provocar arritmias o paro cardíaco.
- Finalmente, los principales efectos secundarios que pueden aparecer como consecuencia del bloqueo de **receptores adrenérgicos** (α_1) son: hipotensión ortostática, mareos y somnolencia.

Por todo ello, el antecedente de trastornos cardiovasculares, glaucoma y retención de orina, entre otros, constituyen una limitación para su uso. Además,

la combinación con inhibidores de la monoaminoxidasa, podría originar un síndrome serotoninérgico.(15,21)

Otros antidepresivos

Más recientemente se han introducido los **IRSN** (Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina), como tratamiento útil en diferentes modelos de dolor neuropático. Estos fármacos poseen una eficacia levemente inferior a los ADT pero una disminución significativa de los efectos secundarios. La venlafaxina no está indicada en ficha técnica para el dolor neuropático. La duloxetina, sin embargo, está autorizada en el tratamiento del dolor asociado a neuropatía diabética. Los efectos secundarios más comunes de este grupo de fármacos incluyen: náuseas, somnolencia o insomnio, sequedad bucal, mareos, cefalea y sudoración.(19,22,23)

Por otro lado, los **ISRS** (Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: sertralina, paroxetina, fluoxetina y citalopram), ampliamente utilizados para el tratamiento de la depresión, tienen un perfil de efectos secundarios más favorable, pero los datos sobre su efectividad en el manejo del dolor neuropático son contradictorios. Estos fármacos pueden considerarse, en este momento, apropiados para el tratamiento de las afecciones psicológicas asociadas al dolor neuropático severo.(19)

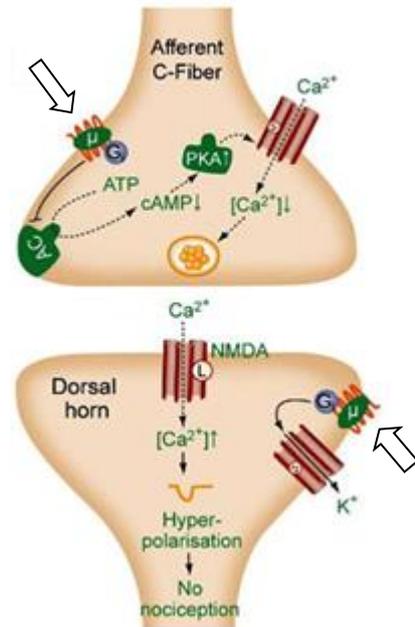
b) OPIOIDES

Los opioides mayores, como la morfina, la oxicodona y la hidromorfona, y los opioides menores, como el tramadol, tienen eficacia similar a los antidepresivos en cuanto a NNT.

Este grupo de fármacos ha sido considerado como tratamiento de segunda línea y, más recientemente, de tercera, debido a sus reacciones adversas, el posible desarrollo de tolerancia al efecto, y el riesgo de abuso o adicción. (24,25)

Los fármacos opioides **impiden o modulan la transmisión ascendente de la señal nociceptiva a nivel de la médula espinal:**

La activación de los receptores μ en la neurona presináptica impide la apertura de los canales de calcio y con ello la liberación de neurotransmisores excitatorios (glutamato y sustancia P), en las terminaciones de las fibras C. Por otro lado, la activación de receptores μ en la neurona postsináptica conlleva la apertura de canales de potasio y su salida de la célula, con la consiguiente hiperpolarización de la neurona de segundo orden.



Ambos mecanismos bloquean la transmisión sináptica, restringiendo el número de estímulos nociceptivos que llegan al tálamo y la corteza.(15)

Las principales reacciones adversas son: náuseas y vómitos, estreñimiento, prurito, boca seca, retención urinaria, somnolencia, deterioro cognitivo y depresión respiratoria (muy poco común).(19)

Tapentadol representa una nueva clase de analgésicos opioides duales que combina una actividad agonista en los receptores μ con la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Estudios recientes sugieren una mejor tolerabilidad que a opioides convencionales. Sin embargo, es preciso seguir investigando sobre su efectividad en comparación con otros analgésicos disponibles en la actualidad. (25)

c) TRATAMIENTOS TÓPICOS

En el tratamiento del dolor neuropático se emplean, con frecuencia, muchos fármacos tópicos a pesar de contar con datos de escasa calidad y no disponer de datos derivados de ensayos aleatorizados.

La amitriptilina, los antagonistas del receptor NMDA, ketamina, amantadina, dextrometorfano se han utilizado para tratar el dolor neuropático sin indicación autorizada.(15)

Los tratamientos tópicos con más datos en la bibliografía que respalden su uso son la lidocaína y la capsaicina.

Anestésicos locales: Lidocaína tópica al 5% (19)

La lidocaína **bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje**, reduciendo la frecuencia de las descargas ectópicas espontáneas. Está indicada en el dolor neuropático bien localizado, puesto que solo puede penetrar a una profundidad máxima de 8-10mm.

Las reacciones locales leves son los principales efectos adversos de este fármaco. La ausencia de absorción sistémica y de interacciones medicamentosas puede ser particularmente beneficiosa en pacientes mayores.

Capsaicina tópica al 0,075% (15,23)

La capsaicina se une al **subtipo 1 del receptor de valanoides (VR1)** en las fibras nociceptivas de tipo C. En una primera fase origina un aumento de dolor por liberación de sustancia P de estos terminales nociceptivos. La exposición prolongada a capsaicina provoca, finalmente, la degeneración morfológica y desensibilización de estas fibras, elevando con ello el umbral de dolor.

El aumento transitorio de dolor inicial puede ser mal tolerado por algunos pacientes. Este inconveniente, junto con la necesidad de ser aplicada dos semanas al mes, favorece, con frecuencia, el incumplimiento terapéutico.

d) ANTIEPILÉPTICOS

Antiepilépticos clásicos (15)

Fármacos como carbamecequina, fenitoína y valproato ejercen su efecto en el dolor neuropático al disminuir las descargas de los potenciales de acción, mediante la **inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje**. Con ello, disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios.

Los efectos secundarios más frecuentes de la carbamecequina son: sedación, náuseas, diplopía y vértigo. Pero puede ocasionar alteraciones hematológicas, como anemia aplásica, agranulocitosis y pancitopena, o enfermedad hepática aguda y empeoramiento de la función hepática.

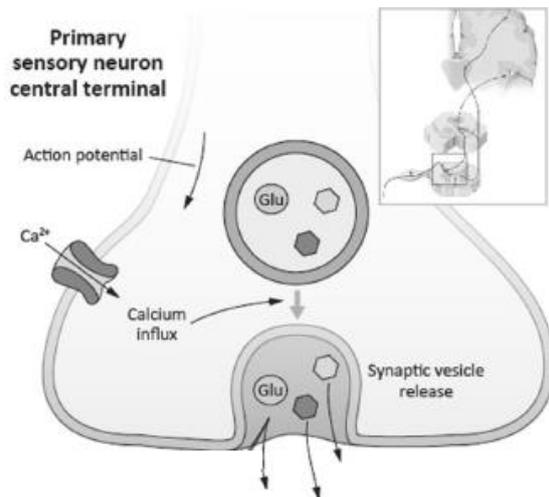
Este grupo de fármacos ha tenido un papel muy importante en el tratamiento de gran número de patologías con componente neuropático; sin embargo, sus

interacciones farmacológicas y sus efectos adversos difíciles de controlar, impulsaron la búsqueda de nuevos antiepilépticos.

Gabapentinoides (15,19, 20)

La pregabalina y la gabapentina derivan del GABA, pero no tienen efecto sobre el sistema GABAérgico. Su mecanismo de acción incluye la unión a la **subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje** en varias áreas del sistema nervioso central (SNC) y la médula espinal.

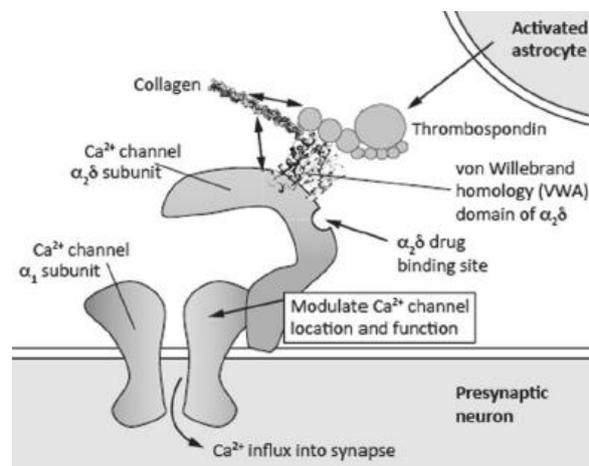
Los canales de calcio controlados por voltaje se localizan en las terminales presinápticas. En respuesta a los potenciales de acción, se abren y permiten la entrada de iones de calcio, esencial para la fusión de las vesículas sinápticas y la liberación de neurotransmisores en la hendidura sináptica.



Estos canales se dividen en diferentes subunidades: la subunidad α_1 , responsable de la formación del poro, y las subunidades accesorias: $\alpha_2\delta$, β y γ .

La subunidad $\alpha_2\delta$ es responsable del **tráfico, la localización y la estabilización del canal en la membrana plasmática.**

Se ha demostrado que esta subunidad se une a la subunidad α_1 y a la trombospondina, una proteína de la matriz extracelular producida por los astrocitos activados y que aumenta su concentración tras la lesión nerviosa, promoviendo la estabilización de estos canales en el terminal presináptico.



La unión de estos fármacos a la subunidad $\alpha_2\delta$, desestabiliza el complejo macromolecular, promoviendo la internalización del canal. De esta manera

influyen en el número de canales de calcio disponibles en la membrana plasmática, y no directamente sobre las corrientes de calcio.

La pregabalina tiene una mayor afinidad de unión por la subunidad $\alpha\delta$ y, por lo tanto, su potencia analgésica en el dolor neuropático es mayor en comparación con gabapentina.

La farmacocinética de ambas es lineal y altamente predecible. La absorción intestinal se ve facilitada por la familia de proteínas del sistema L [transportadores de aminoácidos de tipo L (LAT)]. Tras la administración oral se alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas en 1h, en el caso de la pregabalina, y 2-3 horas en el caso de la gabapentina.

Ambos fármacos no experimentan metabolismo por enzimas de fase I o fase II. Esto implica que los dos medicamentos no son propensos a las interacciones farmacocinéticas, aspecto que les proporciona un valor clínico significativo, ya que se pueden usar de forma segura en pacientes polimedicados, y en combinación con otros analgésicos. Sin embargo, se eliminan inalteradas por orina, por lo que se recomienda el ajuste de dosis en pacientes con función renal alterada.

En general, ambos fármacos son bastante seguros y bien tolerados, con una baja incidencia de efectos indeseables, que desaparecen con la suspensión del fármaco o la disminución de la dosis. Los efectos adversos más comunes de la pregabalina son: mareos, somnolencia y astenia, junto a sequedad de boca, edema y visión borrosa, entre otros. En el caso de la gabapentina, los mareos y la somnolencia ocurren en más del 20% de los pacientes; otros efectos adversos incluyen edema periférico y sequedad de boca.

Evolución de los fármacos antiepilépticos en el dolor neuropático

Los fármacos antiepilépticos han sido utilizados en el manejo del dolor neuropático desde los años 60 y en la actualidad están adquiriendo un papel más relevante en el tratamiento de esta afección. Cada vez existen más estudios, con un nivel de evidencia significativo, que demuestran su efectividad en diferentes síndromes de dolor neuropático. Sin embargo, este grupo de

fármacos no está exento de efectos adversos, aspecto que puede limitar su uso clínico especialmente en pacientes de edad avanzada.

OBJETIVOS

Tras la elección del tema, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. Repasar la fisiopatología del dolor neuropático con el fin de facilitar la comprensión del mecanismo de acción de los principales fármacos utilizados para su tratamiento.
2. Realizar una revisión sobre la eficacia de los antiepilépticos en el tratamiento de los principales síndromes de dolor neuropático.
3. Comparar los antiepilépticos con otros grupos de fármacos indicados y, de esta manera, establecer las líneas de tratamiento según eficacia y efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica entre los meses de enero y junio sobre el papel de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento del dolor neuropático. Hemos utilizado como bases de datos Medline, a través del motor de búsqueda de PubMed, Elsevier, Scielo y biblioteca Cochrane.

La búsqueda se ha realizado mediante los siguiente ítems: “dolor neuropático”, “neuropathic pain”, “neuralgia”, “Neuralgia/epidemiology”[Mesh] OR “Neuralgia/etiology”[Mesh] , “Neuralgia/physiopathology”[Mesh], “Neuralgia/drug therapy”[Mesh], “Neuralgia/drug therapy”[Mesh] AND antiepileptics, “Neuralgia/drug therapy”[Mesh] AND antidepressants, “painful diabetic neuropathy AND treatment”, “postherpetic neuralgia AND treatment”, “trigeminal neuralgia AND treatment guidelines”.

Se han seguido los siguientes criterios de inclusión: estudios originales, de revisión y metaanálisis, publicados en castellano o inglés, en los últimos diez años. Sin embargo, de manera excepcional, se han seleccionado seis artículos relevantes, publicados entre 2005 y 2008, puesto que contenían información significativa para incluir en la Introducción.

Además se consultaron tratados de anestesiología y neurología, documentos de consenso de sociedades científicas y otros artículos de interés, disponibles en diferentes páginas web:

- International Association for the Study of Pain. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/>
- American Academy of Neurology Journals. Disponible en: <http://www.neurology.org/>
- European Academy of Neurology. Disponible en: <https://www.ean.org/>
- Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>

Los resultados de las búsquedas realizadas se han completado con artículos obtenidos de la bibliografía de otras revisiones, así como con la consulta de libros.

Con toda la información obtenida se realiza una lectura sistemática de los artículos de mayor relevancia y se redacta el presente artículo, basado en la evidencia disponible sobre el tema.

Las citas bibliográficas se recogen al final del trabajo, siguiendo el orden de aparición en el texto de acuerdo a la Normativa Vancouver.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

1. POLINEUROPATÍA DOLOROSA

La respuesta al tratamiento en el caso de la polineuropatía diabética y no diabética es similar, con la excepción de la neuropatía inducida por VIH (18).

1.1 POLINEUROPATÍA DIABÉTICA (PND)

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de la PND dolorosa. Se consideran fármacos de primera línea, siendo la amitriptilina el fármaco de elección dentro de este grupo. A pesar de su eficacia, deben utilizarse con precaución por sus efectos secundarios anticolinérgicos, especialmente en pacientes de edad avanzada(26).

La **duloxetina**, aprobada por la FDA y EMEA, ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor en PND. La revisión sistemática Cochrane de 2014 concluye que duloxetina 60 mg/día es superior a placebo, con nivel de evidencia moderada (27). La duloxetina tiene un perfil de seguridad superior en comparación con la amitriptilina, debido a tasas más bajas de efectos secundarios anticolinérgicos. Sin embargo, ha sido demostrada una mayor prevalencia de somnolencia y estreñimiento (26).

Antiepilépticos

La **pregabalina** es, actualmente, el único anticonvulsivante aprobado por la FDA, y es considerado fármaco de primera línea en el tratamiento de la PND dolorosa. Los efectos dependen de la dosis administrada, varios estudios establecen la eficacia y seguridad de la pregabalina a dosis de 300 y 600mg/día, obteniendo resultados negativos con 150mg/día (18).

Por lo tanto, **pregabalina** y **duloxetina** son los dos únicos fármacos aprobados por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la PND dolorosa. El único estudio comparativo entre ambos fármacos pone de manifiesto la mayor eficacia de duloxetina 60mg frente a pregabalina 300mg, pese a un coste algo superior. Sin embargo, la corta duración de los

estudios y la necesidad de más evidencia, no permiten sacar conclusiones (26).

El estudio COMBO-DN (28) fue diseñado para comparar la eficacia y tolerabilidad entre monoterapia a altas dosis (duloxetina 120mg / pregabalina 600mg) y terapia combinada a dosis estándar (duloxetina 60mg + pregabalina 300mg), en pacientes con dolor resistente a monoterapia a dosis estándar. No se encontraron diferencias entre terapia combinada y monoterapia en pacientes previamente no respondedores a dosis estándar de pregabalina o duloxetina. Un nuevo análisis *post hoc* del estudio COMBO-DN mostró una superioridad de monoterapia a altas dosis en pacientes con dolor severo; sin embargo, la terapia combinada es más eficaz en pacientes con dolor leve o moderado (29).

Un ensayo evaluó los efectos sobre el sueño de pregabalina y duloxetina. La duloxetina aumenta la fragmentación del sueño, mientras que la pregabalina mejora el sueño subjetivo y, con ello, la calidad de vida en los pacientes con PND dolorosa (26).

Una revisión sistemática de Cochrane de 2017 concluye que el 38% de los pacientes tratados con 1200mg o dosis superiores de gabapentina, obtienen beneficio sustancial superior a placebo. Y un 52% obtienen beneficio moderado. Debido a la falta de estudios en PND y las altas dosis necesarias, queda relegada un segundo nivel, para aquellos pacientes que no responden o no toleran los fármacos de primera línea (30).

Por otro lado, las revisiones Cochrane recientes reflejan una utilidad limitada y falta de evidencia, tanto para carbamacepina como oxcarbacepina, en el tratamiento de la PND dolorosa (26). Otros antiepilépticos como topiramato, lamotrigina y lacosamida han demostrado cierta eficacia frente a placebo; con gran variabilidad y, en determinadas situaciones, discrepancia en los resultados. Todo ello, unido a la falta de evidencia suficiente, impide a los autores recomendar su uso en PND dolorosa (31).

Opioides

Los opioides atípicos como tramadol, se consideran más efectivos a la hora

de disminuir el dolor asociado a neuropatía diabética, en comparación con placebo. Sin embargo, en el caso de la oxicodona, existe cierta discrepancia entre estudios; con bajo nivel de evidencia, unos lo consideran un tratamiento efectivo (26), frente a otros que no obtienen resultados favorecedores.

Recientemente ha sido aprobado el tapentadol para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica. Este fármaco se ha asociado a mejoría del dolor y de la calidad de vida, es bien tolerado por pacientes ancianos y no precisa ajuste de dosis en pacientes con enfermedad renal o hepática; de la misma manera que ocasiona menor número de efectos secundarios que el resto de fármacos opioides (25,32).

Tratamientos tópicos

El parche de capsaicina tópica al 0,0075% y de lidocaína al 5% están indicados como tratamiento de segunda-tercera línea respectivamente, tras haber demostrado eficacia en la PND dolorosa, asociado también a un menor número de efectos secundarios en comparación con los fármacos sistémicos. Por ello, este grupo de tratamientos estaría indicado en pacientes que no toleran los fármacos mencionados anteriormente, o en aquellos polimedicados o con comorbilidades que impidan su indicación (26).

1.2 NEUROPATÍA INDUCIDA POR VIH

Con el desarrollo y uso generalizado de la terapia antirretroviral y la consiguiente disminución de las infecciones oportunistas del sistema nervioso central, la polineuropatía se ha convertido en la complicación neurológica más frecuente asociada a la infección por VIH.

En polineuropatía asociada al VIH solo han demostrado moderada utilidad en ensayos clínicos aleatorizados, la **lamotrigina** 300mg/día (en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral), con nivel de evidencia B, los parches de capsaicina a altas dosis (8%) y el cannabis fumado, ambos con nivel de evidencia A (18,33).

2. NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

La neuralgia del trigémino (NT) se divide en: "clásica" (NTC), cuando es secundaria a la compresión vascular del nervio en el ángulo pontocerebeloso o no se encuentra una causa, o "sintomática" (NTS), cuando es secundaria otra patología, como tumores del ángulo pontocerebeloso o esclerosis múltiple (18).

Las recomendaciones de tratamiento son similares en la NTC y NTS (34).

Hay una falta de evidencia científica sólida sobre el tratamiento médico de la NT. Por ello, sería indispensable llevar a cabo ensayos clínicos metodológicamente sólidos con el fin de validar y protocolizar los diferentes enfoques terapéuticos.

CARBAMACEPINA

La **carbamacepina** se desarrollo en la década de 1960 para el tratamiento de la neuralgia del trigémino, y sigue siendo el tratamiento de referencia en esta patología en la actualidad (35).

La última revisión Cochrane reflejó la superioridad de carbamacepina frente a placebo. Dos ensayos controlados aleatorizados con diseño doble ciego demostraron esta superioridad: el ensayo cruzado de Killian (1968) y el ensayo cruzado de Nicol (1969). En ambos, más del 75% de los pacientes experimentaron una respuesta excelente con carbamacepina frente a la ausente o mínima respuesta a placebo, respectivamente. De todas maneras, hay que tener en cuenta que la calidad de estos ensayos se consideró débil (36).

Sin embargo, la eficacia de la carbamacepina puede verse comprometida por la mala tolerabilidad y sus interacciones farmacocinéticas (18).

En ensayos clínicos aleatorizados, el NNT para la carbamacepina es 1,7. Sin embargo, el número necesario de pacientes a tratar para inducir un efecto adverso (NNH) es de 3,4 para los efectos secundarios leves y 24 para efectos secundarios graves (34).

Los efectos secundarios más comunes afectan hasta el 40-60% de los pacientes, e involucran al SNC: vértigo, ataxia, somnolencia, fatiga y, en menor medida, diploplía, confusión o agitación. En los análisis de sangre puede encontrarse hiponatremia (35).

Antes de comenzar el tratamiento con carbamacepina es preciso realizar un ECG, puesto que está contraindicada en pacientes con bloqueo AV. Además presenta otras contraindicaciones como: hipersensibilidad al principio activo o excipientes, antecedentes de hipoplasia medular o porfiria y tratamiento con telaprevir o variconazol (34,35).

También se recomienda realizar una analítica antes de comenzar el tratamiento, y una vez a la semana durante el primer mes, para valorar la función renal y hepática y el recuento de células sanguíneas y prevenir, con ello, la aparición de efectos adversos graves. Se deberá retirar en caso de reacción alérgica dermatológica o si se demuestra alteración de la función hepática o del recuento de células sanguíneas, lo que sugiere agranulocitosis o aplasia medular (raro) (34,35). En poblaciones asiáticas, se ha descrito asociación entre HLA-B-1502 y el síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica inducidos por carbamacepina. Y recientemente se han descrito asociados a HLA*3101 en poblaciones europeas (36).

La carbamazepina es un inductor enzimático que inhibe fuertemente la acción de fármacos, como: anticoagulantes, antirretrovirales, estatinas, ciertos agentes antihipertensivos y los anticonceptivos orales (37).

La dosis inicial recomendada es de 200-400 mg, siendo aconsejable su aumento progresivo hasta aliviar el dolor, y la reducción gradual hasta conseguir la menor dosis efectiva. La dosis diaria máxima recomendada es de 1600mg (37).

Por tanto, la carbamacepina, en ausencia de contraindicaciones, es un tratamiento efectivo para la NT, proporcionando un alivio inicial en, al menos, el 70% de los pacientes tratados (36).

OXCARBACEPINA

Con el objetivo de limitar los efectos secundarios de la carbamacepina se desarrolló este fármaco, que se ha convertido en otro tratamiento de primera línea para la neuralgia del trigémino.

La eficacia de oxcarbazepina se demostró en cuatro ensayos aleatorizados doble ciego versus carbamazepina, incluidos en un metanálisis con un total de 130 pacientes. Los resultados muestran una eficacia, a dosis de 600-1800 mg/d, similar a la de la carbamazepina. Obteniendo una reducción >50% en la frecuencia de ataques dolorosos en el 88% de los pacientes, con mejor tolerancia y menor interacción farmacológica (35).

Los efectos adversos más comunes: somnolencia, inestabilidad y vértigo, son tres veces menos frecuentes que en el caso de la carbamacepina. Y las reacciones cutáneas y hematológicas graves han sido descritas en muy pocas ocasiones (35). Por el contrario, en el 2,7% de los pacientes presentan hiponatremia inferior a 125 mmol/L, sin embargo, estos valores se normalizan con la reducción de la dosis, la suspensión del tratamiento o con tratamiento conservador (38). Por ello, se recomienda verificar el nivel sérico de sodio antes de comenzar el tratamiento, en pacientes con insuficiencia renal preexistente, o en pacientes que reciben fármacos reductores de sodio o AINES (35). Finalmente, la oxcarbazepina es un inductor enzimático débil que puede anular la eficacia de los anticonceptivos orales (38).

Este fármaco, a pesar de no estar incluido en ficha técnica, es empleado en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, a dosis iniciales de 600mg/día, aumentando hasta 900-1800mg/día, en intervalos de 300mg (35).

Por todo ello, la oxcarbazepina se considera un tratamiento efectivo para NTC, siendo útil en pacientes intolerantes o que no responden a carbamacepina (35).

OTROS FÁRMACOS

Lamotrigina

No se describe en la literatura ningún ensayo aleatorizado versus placebo para lamotrigina en el tratamiento de la NTC. En ensayos comparativos con

carbamacepina, la lamotrigina ha demostrado eficacia, pero inferior a la de la carbamazepina. Por ello, estaría indicada en caso de falta de respuesta o intolerancia a carbamazepina u oxcarbazepina.

Es importante tener en cuenta que los estudios reflejan un riesgo de reacciones cutáneas graves de alrededor de 1/500 pacientes, incluso cumpliendo con las precauciones recomendadas (35).

Otros antiepilépticos

Pequeños ensayos clínicos sugieren cierta eficacia de la gabapentina, que aumenta cuando se asocia a inyecciones de ropivacaína. Y dos estudios prospectivos, que incluyeron un total de 118 pacientes, sugirieron la eficacia de la pregabalina en el tratamiento de la NT. También se ha demostrado respuesta al tratamiento con topiramato o levetiracetam, pero son necesarios más estudios para poder sacar conclusiones significativas (35).

Baclofeno

Un único ensayo cruzado aleatorizado demostró la superioridad de baclofeno frente a placebo y su eficacia, solo o en combinación con carbamazepina, en caso de ineficacia o intolerancia a esta (35).

Los efectos adversos más comunes son la sedación al inicio del tratamiento, la somnolencia y las náuseas. Y su única contraindicación es el antecedente de reacción de hipersensibilidad al principio activo o excipientes (39).

3. NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Las sociedades de expertos recomiendan como tratamientos de primera línea: **antidepresivos tricíclicos, pregabalina o gabapentina**, y el parche de lidocaína al 5%. Se debe valorar inicialmente un gabapentinoide, debido a los efectos anticolinérgicos de los tricíclicos. El uso de opiáceos es controvertido por sus posibles efectos indeseados, mencionados previamente, siendo considerados tratamiento de tercera línea (40).

Gabapentina a dosis entre 1800mg y 3600mg puede disminuir de forma significativa el dolor asociado a neuralgia postherpética. Los estudios

demuestran que, alrededor de 3-4 de cada 10 pacientes tratados con gabapentina, frente a 1-2 tratados con placebo, lograron una reducción de, al menos, un 50% de la intensidad del dolor. Todo ello asociado a efectos beneficiosos en la interferencia del sueño, la fatiga y la depresión, así como la calidad de vida, la funcionalidad y el trabajo (32,41).

El metanálisis actual demuestra que la pregabalina oral obtiene una mejoría de entre un 30%-50% de dolor, siendo su efectividad dependiente de la dosis prescrita. Ha resultado efectiva desde dosis de 300mg hasta 600mg diarios. El NNT con 600mg de pregabalina, para aliviar el dolor en un 50%, fue de 3,9, frente a 2,7 para obtener una reducción de un 30% (42). A su vez, los estudios aportan datos favorables respecto a la disminución de interferencia del sueño y la escala PGIC en comparación con placebo (43).

Múltiples estudios han confirmado el excelente perfil de tolerabilidad y la eficacia a corto y largo plazo del **parche de lidocaína al 5%**, frente a una menor reducción del dolor con el parche de capsaicina, y mayor frecuencia de efectos secundarios con este segundo tratamiento (41).

4. DOLOR NEUROPÁTICO CENTRAL

El dolor neuropático central está causado, con mayor frecuencia, por ACV, lesión medular espinal o esclerosis múltiple (18). Debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados de calidad, el grado de evidencia de las recomendaciones es bajo. Además, este grupo de pacientes requiere múltiples fármacos para tratar el trastorno subyacente y otras complicaciones; por ello, las interacciones medicamentosas pueden complicar aún más la elección de medicamentos para el dolor neuropático central.

Los datos de los ensayos disponibles apoyan la utilidad de la **pregabalina** en el dolor asociado a lesión traumática de médula espinal, pero no para dolor post-ictus. Respecto a la eficacia de la gabapentina en el tratamiento de dolor asociado a esclerosis múltiple los ensayos aportan discrepancia entre los resultados. Tanto en dolor post-ictus, como en dolor asociado a lesión medular espinal, la **lamotrigina** ha demostrado su efectividad a dosis entre 200 y 400mg diarios (44).

Los resultados de los ensayos reflejan la eficacia de la **amitriptilina** (a dosis de, al menos, 75mg/día) en dolor neuropático secundario a ACV. La amitriptilina a dosis altas (150 mg/día) ha demostrado mayor eficacia que gabapentina en pacientes con dolor neuropático secundario a lesión medular espinal asociado a depresión. El tramadol y resto de opioides se consideran tratamientos de segunda o tercera línea si el tratamiento crónico no genera un problema, debido a sus efectos secundarios. (18,44).

La duloxetina (60 mg/día) y los cannabinoides también han demostrado eficacia en el dolor neuropático relacionado con la EM (44).

5. DN ASOCIADO A CÁNCER

El dolor puede desencadenarse por la infiltración tumoral o por el tratamiento quimioterápico.

Las guías recomiendan la asociación de fármacos opioides con fármacos adyuvantes como antidepresivos tricíclicos o anticonvulsivos, controlando la aparición de posibles efectos secundarios. Existe nivel de evidencia A para la eficacia de **gabapentina** 300-3600mg/día, y nivel de evidencia B para **amitriptilina** a dosis de 25-75mg/día (18,45).

Respecto al tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, la duloxetina aparece como tratamiento prometedor, obteniendo mejores puntuaciones en comparación con placebo.³³ En el caso de la gabapentina, existe cierta discrepancia. Un estudio realizado en un grupo heterogéneo de pacientes no mostró diferencias entre gabapentina y placebo. Sin embargo, un pequeño ensayo realizado a pacientes tratadas con paclitaxel o carboplatino obtuvo resultados significativos con respecto a mejoría del dolor neuropático. Estos datos indicarían un mecanismo de daño nervioso dependiente de cada citostático, pudiendo depender la respuesta al tratamiento analgésico del agente quimioterápico (46).

6. RADICULOPATÍA

El dolor radicular cervical o lumbar es un dolor neuropático periférico que frecuentemente se asocia a dolor nociceptivo.

A pesar de ser una de las afecciones dolorosas neuropáticas más prevalentes, los analgésicos más comúnmente utilizados en el tratamiento del dolor neuropático no tienen eficacia o tienen una eficacia limitada, cuando se estudian en ensayos clínicos aleatorizados rigurosos. (18)

El primer escalón de tratamiento lo componen los antiepilépticos y antidepresivos. La **gabapentina** se usa en un rango de dosis de entre 900 y 3600 mg/día y la **pregabalina** entre 150 y 600 mg/día. Como antidepresivos tricíclicos se utilizan la **amitriptilina** y a **nortriptilina**. Los ISRS pueden ser utilizados en determinadas ocasiones con menor grado de evidencia. El opioide más indicado para tratar este tipo de dolor neuropático es el tramadol. (15)

CONCLUSIONES

- Pese al incremento de ensayos aleatorizados controlados con placebo se dispone de muy pocos estudios comparativos entre fármacos, a menudo diseñados de manera subóptima, con un número reducido de pacientes y periodos de estudio inferiores a seis meses.
- La mayoría de los estudios se enfocan al tratamiento del dolor neuropático en general y no a los síndromes específicos.
- Pregabalina y duloxetina, a dosis estándar, constituyen el tratamiento de primera línea de la neuropatía diabética dolorosa, obteniendo la pregabalina resultados más favorables en mejoría de la calidad de vida. En caso de resistencia, se considera eficaz la combinación de ambas en pacientes con dolor leve o moderado y la monoterapia a altas dosis en pacientes con dolor severo.
- En la neuralgia del trigémino la primera línea de tratamiento la constituyen carbamacepina y oxcarbacepina. En el caso de que sean ineficaces, o no se pueda alcanzar la dosis adecuada por sus efectos adversos, puede ser razonable probar tanto carbamazepina como oxcarbazepina secuencialmente o plantear su combinación con lamotrigina, baclofeno, pregabalina o gabapentina.
- Pregabalina, gabapentina y los antidepresivos tricíclicos están indicados como tratamiento de primera línea de la neuralgia postherpética, siendo más favorables los gabapentinoides por una mejoría significativa de la calidad de vida y un perfil más favorable de efectos secundarios. El parche de lidocaína tópica puede considerarse de primera línea en los ancianos por su excelente tolerabilidad.
- Como primera línea de tratamiento del dolor neuropático central se recomiendan pregabalina (nivel de evidencia A) y amitriptilina (nivel de evidencia B). La lamotrigina se puede considerar como segunda línea, en el dolor neuropático post-ictus o debido a lesión medular espinal.

- En el DN asociado a cáncer está indicada la combinación de opioides con gabapentina (nivel de evidencia A) o amitriptilina (nivel de evidencia B), obteniendo la duloxetina mejores resultados que gabapentina en el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia.
- Los pacientes suelen presentar un gran número de comorbilidades, aspecto que aumenta la aparición de interacciones farmacológicas y efectos secundarios. En la práctica clínica, los especialistas suelen individualizar el tratamiento basándose en la eficacia de los fármacos y sus efectos en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finnerup N, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-1606.
2. Jänig W, Baron R. Is CRPS I a neuropathic pain syndrome?. *Pain*. 2006;120(3):227-229.
3. Rowbotham MC. Is fibromyalgia a neuropathic pain syndrome?. *J Rheumatol Suppl*. 2005;75:38–40.
4. Neuropathic Pain. Charlton JE, editor. Core Curriculum for Professional Education in Pain. 3rd. ed. Seattle: IASP PRESS; 2005. p.193-200.
5. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014; 155:654–662
6. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. 2008; 136:380–387.
7. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al. Neuropathic pain. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17002.
8. Cohen S, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014;348(feb05 6):f7656-f7656. Gálvez Mateos R. Manual práctico del dolor neuropático. 1st ed. Barcelona: Elsevier; 2010.
9. Martínez-Salio A, Gómez De la Cámara A, Ribera Canudas M, Montero Homs J, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Medicina Clínica*. 2009;133(16):629-636.
10. Gálvez Mateos R. Abordaje actual del dolor neuropático. 1a ed. Madrid: Master Line & Progigo; 2003.
11. Smith B, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain. *Pain Management*. 2011;1(1):87-96.
12. Smith BH, Torrance N, Bennett MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143-9.
13. Finnerup N, Scholz J, Attal N, Baron R, et al. Neuropathic pain needs systematic classification. *European Journal of Pain*. 2013;17(7):953-956.

14. Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2006 Jun;13(5): 312-327.
15. Gálvez Mateos R, Abejón González D. Manual práctico de dolor neuropático [monograph on the Internet]. Ámsterdam; Barcelona; Madrid [etc.]: Elsevier; 2009. Available from: Catálogo de la Biblioteca de la Universidad de Zaragoza.
16. Moore R, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen P. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 7. Art. No.: CD008242.*
17. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: mechanistic insights. *Neuroscience.* 2016;338:183–206.
18. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology.* 2010;17:1113–1123.
19. Vranken J. Mechanisms and Treatment of Neuropathic Pain. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.* 2009;9(1):71-78.
20. Fornasari D. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: A Review. *Pain and Therapy.* 2017;6(S1):25-33.
21. Alcántara A, González A. Principales diferencias farmacodinámicas y afinidad sobre los receptores entre los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina: Implicaciones clínicas en el manejo del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2017
22. Lunn M, Hughes R, Wiffen P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162–73.
24. British Medical Journal Publishing Group. An update on the drug treatment of neuropathic pain. Part 2: antiepileptics and other drugs. *Drug and Therapeutics Bulletin.* Nov 2012; 50 (11): 126-129.

25. Vadivelu N, Kai A, Maslin B, et al. Tapentadol extended release in the management of peripheral diabetic neuropathic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:95–105.
26. Waldfogel J, Nesbit S, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology.* 2017; 88:1958–1967.
27. Lunn M, Hughes R, Wiffen P. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.
28. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"—a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2013;154:2616–2625.
29. Bouhassira D, Wilhelm S, Schacht A, et al. Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind, COMBO-DN study. *Pain.* 2014; 155:2171–2179.
30. Wiffen P, Derry S, Bell R. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017.
31. Wiffen P, Derry S, Moore R, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia — an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2013.CD010567.
32. Bueno A, Jiménez M, Germán C et al. Tapentadol, un nuevo horizonte en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa. *Medigraphic [online].* 2018. 16(1), pp.41-46.
33. Hurley R, Adams, M, and Benzoc H. Neuropathic pain: treatment guidelines and updates. *Current Opinion in Anesthesiology.* 2013; 26.
34. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia – diagnosis and treatment. *Cephalalgia.* 2017;37(7):648-657.
35. Donnet A, Simon E, Cuny E, et al. French guidelines for diagnosis and treatment of classical trigeminal neuralgia (French Headache Society and French Neurosurgical Society). *Revue Neurologique.* 2017;173(3):131-151.
36. Wiffen P, Derry S, Moore R. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014.

37. Ficha técnica carbamacepina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
38. Ficha técnica oxcarbacepina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
39. Ficha técnica baclofeno. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/>
40. Gruver C, Guthmiller KB. Postherpetic Neuralgia. [Updated 2018 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.
41. Saquil A, Kane S, Mercado M et al. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(10):656-663.
42. Moore R, Straube S, Wiffen P, Derry S, McQuay H. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
43. Wang S, Wang H, Nie H et al. The efficacy of pregabalin for acute pain control in herpetic neuralgia patients. *Medicine*. 2017;96(51).
44. Watson J, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(3):372-385.
45. Ripamonti C, Santini D, Maranzano E et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2012;23(7):139-154.
46. Magnowska M, Iżycka N, Kapoła-Czyż J, et al. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ginekologia Polska*. 2018;89(4):201-205.

ANEXOS

ANEXO 1. Términos

HIPOESTESIA: Disminución de la sensibilidad frente a cualquier estímulo.

ANESTESIA: Ausencia de todas las modalidades sensitivas.

HIPOALGESIA: Disminución de la sensibilidad frente a un estímulo doloroso.

ANALGESIA: Ausencia de dolor tras una estimulación dolorosa.

PARESTESIA: Sensación anómala, espontánea o provocada, que no se percibe como desagradable, o no se describe en tales términos. Descrita como “hormigueo” e incluso “pinchazos”

DISESTESIA: Sensación anormal desagradable, espontánea o provocada, descrita en términos de calor, frío, tirantez, etc. (Parestesia molesta).

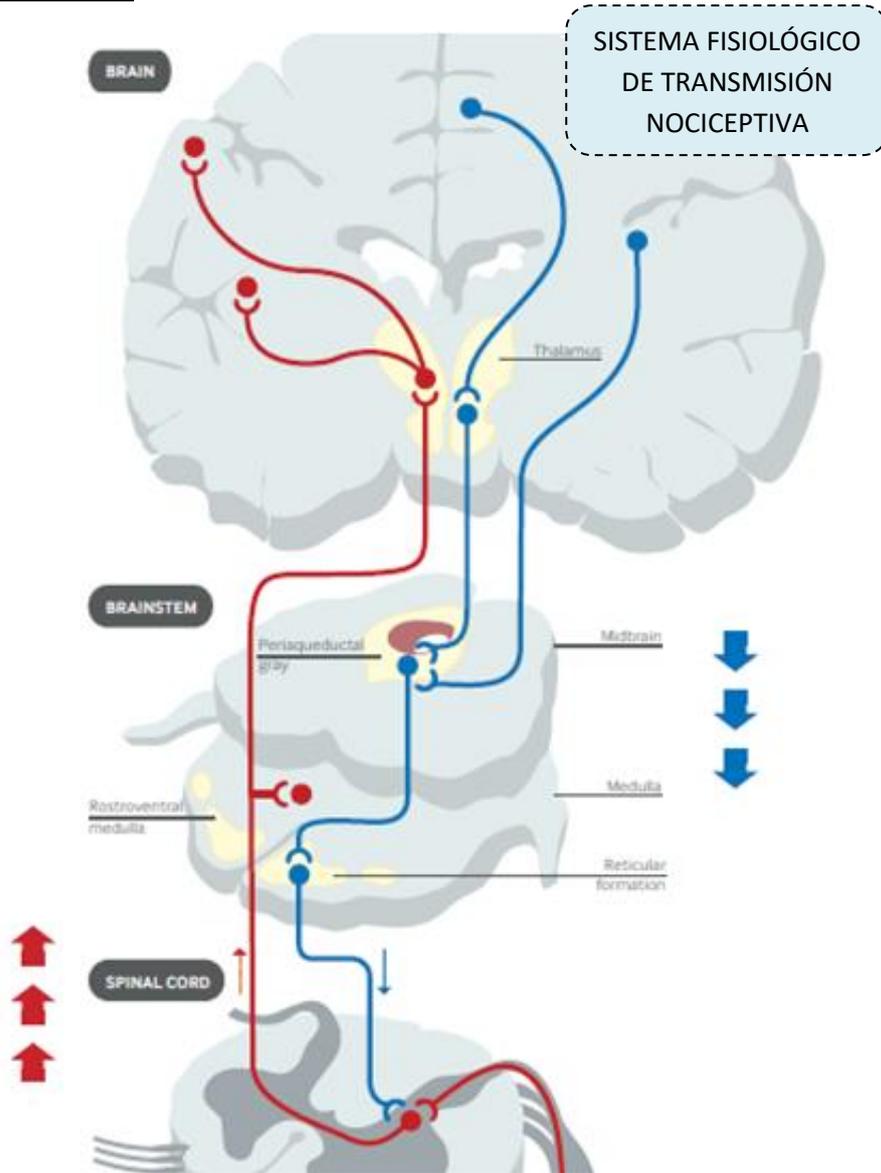
HIPERALGESIA: Percepción de un estímulo como más intenso (dentro del rango de dolor) de lo que normalmente es.

ALODINIA: Dolor producido por un estímulo que normalmente no lo ocasiona, interpretando un estímulo sensitivo (táctil propioceptivo) como una sensación objetiva-subjetiva de dolor.

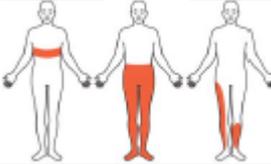
ANEXO 2. Síntomas positivos y negativos del dolor neuropático

SÍNTOMAS NEGATIVOS O DEFICITARIOS	SÍNTOMAS POSITIVOS O IRRITATIVOS
MOTOR Paresia Parálisis	MOTOR Mioclonías Fasciculaciones Distonía
SENSITIVO Hipoestesia Hipoalgesia Anosmia Amaurosis Sordera	SENSITIVO Parestesias Disestesias Alodinia Hiperalgesia Dolor Fotopsia Tinnitus
AUTONÓMICO Vasodilatación Hipo/Anhidrosis Déficit de piloerección	AUTONÓMICO Vasoconstricción Hiperhidrosis Piloerección

ANEXO 3



ANEXO 4. Distribución anatómica del dolor neuropático

	DISTRIBUCIÓN DEL DOLOR Y LOS SIGNOS SENSITIVOS	IMAGEN
Neuralgia del trigémino	Territorio facial/intraoral del trigémino	
Neuralgia postherpética	Distribución unilateral en uno o más dermatomas espinales o la rama oftálmica del trigémino	
Lesión nervio periférico	Territorio de inervación del nervio lesionado, típicamente distal a la zona de lesión	
Postamputación	En la parte del cuerpo ausente y/o en la extremidad residual.	
Polineuropatía	En los pies, puede extenderse afectando la parte inferior de las piernas y muslos, o en las manos.	
Radiculopatía	Territorio de inervación de la raíz nerviosa	
Lesión médula espinal	En y/o debajo del nivel de la lesión medular	
PostACV	Contralateral al infarto. En el infarto medular lateral, la distribución también puede afectar el lado ipsilateral de la cara	
Asociado a esclerosis múltiple	Combinación de distribuciones observadas en lesiones de la médula espinal y accidentes cerebrovasculares	