

Actualidades en el tratamiento del dolor neuropático

Mimenza Alvarado Alberto,* Aguilar Navarro Sara**

* Neurólogo. ** Geriatra.

Clínica de Geriatría, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Revista Mexicana de Neurociencias

Marzo-Abril, 2010; 11(2): 141-149

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN) es aquel que resulta de una lesión o disfunción del sistema nervioso central y periférico.¹ La importancia de un tratamiento adecuado, es fundamental, ya que por definición, el DN es crónico, y se relaciona con comorbilidades que tienen un alto impacto en la calidad de vida del paciente, como la ansiedad, depresión, trastornos del dormir, entre otras. La correcta selección del tratamiento del dolor, depende en gran parte de identificar de manera adecuada el tipo de dolor. La figura 1, demuestra la clasificación del dolor desde el punto de vista fisiopatológico.² A su vez, el dolor neuropático puede clasificarse en periférico y central.²

Por años, el uso de antidepresivos (tricíclicos) y anticonvulsivos han sido la piedra angular en el tratamiento del dolor neuropático (Tabla 1). De acuerdo

con múltiples guías clínicas, se establece un nivel de recomendación, dependiendo de si el fármaco ha sido evaluado en dos o más estudios clínicos aleatorizados y controlados. Prácticamente todos los estudios de fármacos para el tratamiento del dolor, evalúan las tasas de reducción en la intensidad del dolor a más del > 30% y > 50%. En la presente revisión se enfatizan las estrategias terapéuticas en dos condi-

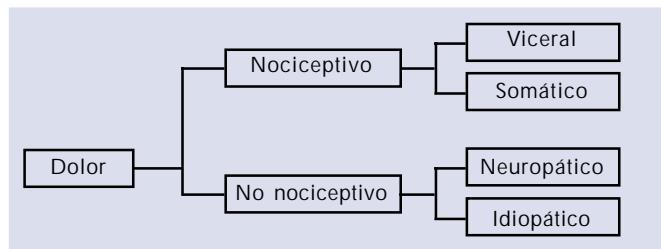


Figura 1. Clasificación fisiopatológica del dolor neuropático.

RESUMEN

El dolor neuropático representa la forma más común de dolor crónico. La presencia de este dolor, crónico por definición, conlleva a comorbilidades que impactan directamente en la calidad de vida del paciente, ya que el dolor crónico se relaciona con ansiedad, depresión, trastornos del dormir, entre otras complicaciones.

Es por ello que en el tratamiento del dolor se requieren conocimientos acerca de los aspectos fisiopatológicos, para, de esta forma, poder elegir la mejor alternativa de tratamiento. Dos patologías representan las causas más frecuentes de dolor neuropático: neuropatía diabética y neuralgia postherpética. Esta revisión se centra sobre los tratamientos en estas dos patologías que han demostrado mayor eficacia en ensayos clínicos y recomienda los fármacos de primera y segunda línea, con sus respectivas dosis y eventos adversos más frecuentes. Asimismo, considerando que un porcentaje de pacientes no responderán a la monoterapia, se establece una recomendación acerca de la combinación de fármacos para lograr una mayor reducción en la intensidad del dolor. Por último, se mencionan algunos

Current management of neuropathic pain

ABSTRACT

Neuropathic pain represents the most common form of chronic pain. The presence of this pain, chronic by definition, leads to comorbidities that directly impact the quality of life of patients. Among some common complications, chronic pain is related to anxiety, depression, and sleep disorders.

Therefore, the treatment of chronic pain requires knowledge of its pathophysiological aspects in order to choose the best management. Two diseases stand for the most common causes of neuropathic pain: diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. This review focuses on treatments in these two conditions that have demonstrated greater efficacy in clinical trials, with recommendation of drugs of first and second line, with their respective doses and more frequent adverse events. Also, considering that a proportion of patients will not respond to monotherapy, the review provides recommendations about the combination of drugs to achieve a greater reduction in pain severity. Finally are some drugs that have not yet shown its

fármacos que aún no han demostrado su beneficio en el tratamiento del dolor neuropático, pero que probablemente en un futuro no muy lejano puedan representar una alternativa más, en el limitado grupo de fármacos indicados para el tratamiento del dolor.

Palabras clave: Dolor, neuropatía diabética, neuralgia postherpética.

benefit in the treatment of neuropathic pain, but probably in a near future they may represent an alternative in the limited group of drugs indicated for the treatment of neuropathic pain.

Key words: Pain, diabetic neuropathy, postherpetic neuralgia.

Tabla 1
Fármacos empleados para el tratamiento del dolor neuropático

Clase	Fármacos
Antidepresivos	Antidepresivos tricíclicos (ATCs) Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN).
Anticonvulsivos	Gabapentina Pregabalina Ácido valproico Topiramato Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbamzapina Fenitoína Levetiracetam
Opioides	Oxicodona Tramadol Morfina
Antagonistas NMDA	Memantina Amantadina Dextrometorfano
Topicos	Lidocaína Capsaicina
Otros	Toxina botulínica

ciones clínicas que suelen acompañarse de dolor neuropático.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEUROPATÍA DIABÉTICA (ND)

La ND es la causa más frecuente de dolor neuropático a nivel mundial. Para su tratamiento, existe un gran número de fármacos que han sido evaluados para el tratamiento de la neuropatía diabética. La tabla 2 muestra los fármacos que han demostrado beneficio y otros que aún no han podido demostrar de manera concluyente su beneficio en esta forma de dolor.^{3,4} Existen recomendaciones de primera línea para el tratamiento de la ND. La tabla 3 describe los fármacos de primera, segunda y tercera línea.

Tabla 2
Tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética

Clase	Fármaco
IRSN	Duloxetina venlafaxina
Ligandos $\alpha 2\delta$	Pregabalina Gabapentina
ATCs	De amina terciaria: amitriptilina, imipramina, clorimipramina, doxepina. De amina secundaria: desimipramina, nortriptilina, maprotilina, amoxapina.
Opioides (bloqueo de receptor μ)	Tramadol, oxicodona CR, morfina, metadona, levorfanol, hidromorfona.
Agentes tópicos	Capsaicina, Lidocaína.

IRSN: inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina.

Tabla 3
Recomendación para el tratamiento de la neuropatía diabética

Fármaco	Primera línea	Segunda línea/ Tercera línea
Gabapentina	✓	
Pregabalina	✓	
ATC's	✓	
Lamotrigina		✓
Opioides (oxicodona)		✓
Opiodo menor (tramadol)		
Duloxetina	✓	
Venlafaxina		✓
Carbamazepina		✓
Capsaicina		✓
Paroxetina		✓
Citalopram, bupropión		✓
Otros anticonvulsivos (topiramato, fenitoína)		✓

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATCS)

Los ADTs han demostrado su beneficio en múltiples estados de DN. Tienen múltiples mecanismos de acción: inhiben la recaptura de monoaminas (serotonina y noradrenalina) desde la terminal

presináptica. También producen bloqueo de canales (colinérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, y canales iónicos como el de sodio). Algo importante es que el alivio del dolor, es independiente de sus efectos antidepresivos.³

Su eficacia se basa en más de 25 ensayos clínicos, aleatorizados, doble ciego, placebo control, aunque muchos de estos estudios se basan en muestras pequeñas.^{4,5} Sus principales indicaciones comprenden la neuropatía diabética, neuralgia postherpética, y dolor posterior a un evento vascular cerebral y daño a la médula espinal). Sin embargo, los ATCs, no están aprobados por la FDA para ninguna forma de dolor.⁵

Amitriptilina

Es el ATC mejor estudiado, es del grupo de amina terciaria y actúa inhibiendo por igual la recaptura de serotonina y noradrenalina. Es indudable su beneficio, aunque los estudios en los que ha demostrado su beneficio sean con grupos reducidos de pacientes. Existen más de 13 estudios,⁶ en los cuales se ha evaluado como punto primario del análisis la reducción en la intensidad del dolor. Un estudio clásico, transversal, evaluó la dosis de amitriptilina durante seis semanas contra placebo. La dosis de amitriptilina fue de 25 mg y 150 mg/d; los pacientes que toleraron dosis mayores reportaron mayor alivio del dolor. A la semana 3 ($P < 0.05$) y hasta la semana 6 ($P < 0.01$), los pacientes en el grupo de amitriptilina tuvieron significativamente menos dolor que los pacientes que recibieron placebo.⁷ El número necesario para tratar (NNT), es de 2.1 [95% IC 1.8-2.6] para las aminas terciarias y de 2.5 (95% IC 1.9-3.6) para los de amina secundaria para lograr una tasa de respuesta del 50% o más.⁴

- **Ventajas:** Bajo costo, tasa de respuesta similar a los nuevos medicamentos (como los ligandos alfa dos delta), amplio perfil de indicaciones en cuadros dolorosos.
- **Dosis:** 25-150mg/día.⁴
- **Desventajas:** Los eventos adversos suelen ser molestos, y son principalmente de tipo anticolinérgico (bosa seca, constipación, vértigo, visión borrosa, arritmias cardiacas y retención urinaria). Amitriptilina es la que más afinidad tiene por los receptores muscarínicos seguido de la clorimipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina y desimipramina. Las aminas terciarias (amitriptilina, imipramina y

clorimipramina) se asocian con mayor frecuencia a los eventos adversos (sedación extrema, hipotensión ortostática). Debe tenerse cuidado en pacientes geriátricos con enfermedad cardiovasculares, ya que puede prolongar el intervalo QT.

- **Recomendación:** Primera línea.³

Imipramina

Otra amina terciaria, representa las mismas ventajas y desventajas que la amitriptilina. Existen menos estudios con imipramina.

- **Ventajas:** Mismas que para amitriptilina.
- **Dosis:** 25-150 mg/d.⁴
- **Desventaja:** Menos estudios que amitriptilina y el mismo perfil de eventos adversos.
- **Recomendación:** Primera línea.³

Otros ATCs para la ND

Desimipramina, nortriptilina y clorimipramina; cuentan con menos estudios, sin embargo representan también alternativas eficaces.

INHIBIDORES DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (IRSN)

Dos son los fármacos de este grupo que han demostrado su beneficio, duloxetina y venlafaxina.

Duloxetina

Aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuropatía diabética.⁴ Un estudio, que incluyó 457 pacientes con diabetes tipo 1 y 2 y dolor, reportó una reducción del 50% o más, con dosis de 60 mg a 120 mg/día ($P < 0.05$). En escalas como el inventario breve del dolor, impresión global clínica y la impresión global del cambio, entre otras, los pacientes reportaron una mejoría considerable ($P < 0.05$).⁸ Otro estudio, también contra placebo, y evaluando dosis de 60 mg/día o 60 mg/ dos veces al día, demostró mejoría en la reducción en la intensidad del dolor y en las escalas de dolor nocturno, en el grupo de duloxetina ($P < 0.01$).⁹

- **Ventajas:** Seguro en pacientes mayores de 65 años, pacientes con hipertensión arterial, reflujo gastroesofágico, disfunción eréctil, hiperlipidemia o hipercolesterolemia.⁴

- **Desventajas:** Somnolencia, constipación, náusea. Contraindicado en glaucoma de ángulo estrecho, y con uso concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa.
- **Dosis:** 60-120 mg/día.
- **Recomendación:** Primera Línea.³

Venlafaxina

Evaluada en estudios clínicos para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Un estudio aleatorizado, placebo-control, venlafaxina de liberación prolongada (LP) a dos dosis (75mg/d ó 150-225 mg/d) se comparó contra placebo para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (NDD). Los resultados demostraron que altas dosis de venlafaxina LP redujeron la intensidad del dolor contra placebo y contra 75 mg/d de venlafaxina. Otro estudio, que comparó venlafaxina contra imipramina y placebo, demostró que tanto venlafaxina ($P = 0.004$) como imipramina ($P \leq .001$) redujeron la intensidad del dolor comparado contra placebo, sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó venlafaxina e imipramina. El NNT: 4.6 (IC 2.9-10.6).^{10,11}

- **Ventajas:** Fácil dosificación, parece ser seguro.
- **Desventajas:** Eventos adversos como náusea (> 10%), somnolencia (< 10%), para las dosis de 150-225mg/d, dispepsia, insomnio y sudoración (> 10%) e impotencia (5-6%). Tiene efecto moderado. Se requieren más estudios para demostrar su beneficio.
- **Recomendación:** Segunda Línea.³

OTROS ANTIDEPRESIVOS

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), también se han estudiado. Fármacos como paroxetina, fluoxetina, citalopram, aún no han podido demostrar un claro beneficio en el tratamiento del DN. Pueden ser considerados de tercera línea.³

ANTICONVULSIVOS (NEUROMODULARES)

Grupo de fármacos, que representan hoy día la primera línea de tratamiento en casi todas las formas de DN. Por mecanismo de acción, prácticamente todos los anticonvulsivos han sido evaluados, aunque muy pocos han demostrado su utilidad en el DN.

LIGANDOS (ALFA 2 DELTA)

Este es el grupo que por mecanismo de acción, cumple una función fundamental en la neuromodulación del dolor. Son fármacos (pregabalina y gabapentina) que actúan modulando la subunidad $\alpha\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje, que en las neuronas hiperexcitadas, producto del daño a la fibra nerviosa, esta hiperfuncionante, permitiendo de esta manera el ingreso excesivo de calcio, y favoreciendo la descarga de neurotransmisores (glutamato, sustancia P y péptido relacionado con el gen de calcitonina, PRGC). Estos fármacos modulan la acción de esta subunidad y, de esta manera, modulan la función del canal de calcio.

Pregabalina

Único neuromodulador avalado por la FDA.⁴ Ha demostrado su utilidad en neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, así como en formas centrales de dolor neuropático (lesión medular y fibromialgia). Un metaanálisis (siete estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados), que incluyó más de 1,500 pacientes con neuropatía diabética dolorosa, demostró que pregabalina redujo significativamente el dolor y las alteraciones del sueño.¹²

- **Ventajas:** Rápido alivio del dolor, nulas interacciones farmacológicas, altas tasas de efectividad.¹²
- **Desventajas:** Mareo, somnolencia, vértigo, edema.
- **Dosis:** 300-600 mg/día.
- **Recomendación:** Primera Línea.^{3,12}

Gabapentina

Pionero en este grupo, ha demostrado su eficacia en neuropatía diabética, neuralgia postherpética y otros procesos dolorosos. Su mecanismo de acción se basa en modular la subunidad $\alpha\delta$ del canal de calcio dependiente de voltaje, como su principal mecanismo de acción. Diversos estudios (cuatro placebo-control y tres estudios controlados), han reportado tasa de reducción del 60% en la reducción en la intensidad del dolor. El NNT es de 4.3 (95% IC 3.5-5.7%).

- **Ventajas:** Altas tasas de efectividad, escasas interacciones farmacológicas.
- **Dosis:** 900-3,600 mg/d.

- **Desventajas:** Somnolencia, mareo, nistagmo, ataxia, aumento de peso.^{3,12}

Carbamazepina

Fue uno de los primeros anticonvulsivantes estudiados para el tratamiento de neuropatía diabética dolorosa. Su mecanismo de acción es por bloqueo de los canales de sodio operados por voltaje.¹³ Ha sido evaluada en varios estudios clínicos pequeños. Dos pequeños estudios demostraron beneficio contra placebo. Un estudio comparado contra nortriptilina-flufenazina, no demostró diferencias estadísticamente significativas.¹⁴⁻¹⁶

- **Ventajas:** Bajo costo, puede resultar efectivo por su mecanismo de acción.
- **Dosis:** 200-600 mg/d.³
- **Desventaja:** No es una opción de primera línea para el tratamiento del DN, se relaciona con vértigo, ataxia, diplopía, somnolencia, parestesias, cefalea, hiponatremia.^{3,4}

Lamotrigina

Es un anticonvulsivante que tiene también propiedades antidepresivas en pacientes con trastorno bipolar. Tiene dos efectos antinociceptivos: estabilización de la membrana neuronal a través de canales de sodio dependientes de voltaje e inhibición de la descarga presináptica de glutamato. Ha demostrado su beneficio en la reducción en la intensidad del dolor. Un estudio con 59 pacientes con neuropatía diabética, demostró una reducción en la intensidad del dolor, aunque sin beneficio en depresión o en los índices de discapacidad. Su NNT 4.0 (IC 2.1-42).³

- **Ventajas:** Ofrece tasas de respuesta similar a los ligandos alfa 2 delta.
- **Dosis:** 200-400 mg/d.^{3,4}
- **Desventajas:** Requiere un régimen estricto de titulación para reducir el riesgo de reacciones cutáneas serias. Aunque raro cuando lamotrigina se titula de manera adecuada, el riesgo de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica debe considerarse al momento de decidir utilizar el fármaco y debe ponderarse el riesgo contra el potencial beneficio.^{17,18}

OPIOIDES

Es indudable que los opioides representan una alternativa eficaz, cuando el dolor es muy intenso o cuan-

do no se logra una reducción en la intensidad del dolor con los fármacos seleccionados de manera inicial. Dentro de los opioides, la oxicodona de liberación prolongada y el tramadol, representan alternativas para el tratamiento de la ND.³

Oxicodona

(Liberación controlada): metabolizada por el CYP-450 2D6, y excretada renalmente. Oximorfona, un metabolito menor, activo de la oxicodona, es producido por metabolismo del CYP-450 y metabolizado por el CYP-450 3A4. La euforia, observada principalmente por efecto de la oxicodona, es mediada por receptor μ2; la oxicodona también puede tener actividad agonista κ. Tiene una vida media de 3.4 a 4 h. Ha sido relacionada con abuso y uso indebido. Esta contraindicado en pacientes con hipercapnea e ileo paralítico. No hay eventos relacionados al CYP-450 (debido a glucoronización, conjugación), ya que tiene acción sobre receptor μ1 con efectos eufóricos limitados.^{19,20} Ha sido evaluada en dos ensayos clínicos controlados aleatorizados, en donde la oxicodona de liberación controlada disminuyó la intensidad del dolor. Otro estudio, evaluó la dosis efectiva de oxicodona de 10 mg a 60 mg/día. A dosis promedio de 37 mg/d, la oxicodona redujo significativamente la intensidad del dolor ($P < 0.001$), el peor dolor ($P = 0.001$) y el dolor presente ($P = 0.002$) comparado contra placebo.^{21,22} El NNT es 2.6 (IC 1.9-4.1).³

- **Ventajas:** Consideración especial: Aunque en algunas referencias es de primera línea, el uso de opioides debe reservarse para los casos en los que no se ha logrado una reducción en la intensidad del dolor con AT's o neuromoduladores o si el dolor es severo (escala numérica del dolor > 7). No hay evidencia de su beneficio con el uso a largo plazo.
- **Dosis:** 40-80 mg/d.
- **Desventajas:** Riesgo potencial de dependencia, alta tasas de eventos adversos como constipación, sedación, vértigo, boca seca.^{3,4}

Tramadol

Es un analgésico de acción central, con una propiedad débil en la inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina y una baja afinidad por el receptor opioide μ.⁴ Un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, a seis semanas, evaluó dosis de 210 mg/d, reportando una reducción significativa en la intensidad del dolor y el funcionamiento

físico y social en pacientes con ND, aunque no mejoró los trastornos del sueño. Otro estudio, utilizó dosis de 200 a 400 mg/d o placebo, el cual también demostró reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor ($P \leq 0.001$).^{23,24} El NNT es 3.4 (IC 2.3-6.4).³

- Ventajas:** Los estudios demuestran que resulta efectivo para el alivio del dolor, menor incidencia de eventos adversos que con los opioides mayores o fuertes.
- Dosis:** 200-400 mg/d.⁴
- Desventajas:** Alta incidencia de eventos adversos (náusea, vómitos, vértigo, boca seca, sudoración y somnolencia), incluyendo convulsiones; necesidad de varias tomas al día y riesgo potencial de dependencia y abuso.
- Recomendación:** Segunda línea.^{3,4}

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

La NPH es una secuela de la infección por herpes zoster. El factor de riesgo más importante es la edad. Se estima que la incidencia de NPH en pacientes mayores de 60 años es del 48% al mes, 13% a los tres meses y del 7.8% al año.²⁵ Existen varias alternativas de tratamiento, que van desde los antidepresivos tricíclicos, neuromoduladores, opioides y fármacos de uso tópico (Tabla 4).

ANTIDEPRESIVOS

Destacan en este grupo, los ATC's (amitriptilina, nortriptilina, desimipramina).

Tabla 4 Recomendación para el tratamiento de la neuropatía posherpética		
Fármaco	Primera Línea	Segunda Línea/ Tercera Línea
Gabapentina	✓	
Pregabalina	✓	
ATC's	✓	✓
Opioides (oxicodona, morfina, metadona)		✓
Opiode menor (tramadol)		✓
Lidocaína tópica	✓	
Valproato		✓
Capsaicina		✓

Amitriptilina

De amina terciaria, como ya se ha mencionado su efecto analgésico esta basado en la inhibición por igual en la recaptura de serotonina y noradrenalina.⁴ Tiene un NNT de 2.6 (IC 2.1-3.5).

- Ventaja:** Es el ATC's más estudiado, y comparado con maprotilina, parece ofrecer un mayor beneficio.
- Dosis:** 50-150 mg/día.
- Desventaja:** Mismos eventos adversos comentados para la neuropatía diabética.³

Nortriptilina

De amina secundaria, ha resultado ser tan efectiva como la amitriptilina, pero mejor tolerada.

- Ventaja:** Mejor tolerada que amitriptilina.
- Dosis:** 75-150 mg/d.
- Desventaja:** No disponible en nuestro país, (sólo combinada con antipsicótico) a pesar de ello, riesgo de efectos anticolinérgicos.
- Recomendación:** Primera línea.^{3,4}

Imipramina

De amina terciaria, comparte las mismas características que amitriptilina, pero con menos estudios clínicos.³

ANTICONVULSIVOS (NEUROMODULADORES)

Pregabalina

Ha demostrado su utilidad en cinco estudios aleatorizados, doble ciego, placebo control, que incluyeron más de 1,500 pacientes con tasas de reducción de 30 y 50% en neuralgia postherpética (NPH),¹⁸ con un NNT de 4.9 (IC 3.7-76).³

- Ventajas:** Rápido alivio del dolor, escasas interacciones farmacológicas, alta tasa de eficacia.
- Desventajas:** Mismas que en ND.
- Dosis:** 300-600 mg/día
- Recomendación:** Primera línea.^{3,18}

Gabapentina

Neuromodulador que actúa sobre la subunidad $\alpha 2\delta$, ha demostrado su efectividad en dos ensayos con-

trolados aleatorizados doble ciego, que incluyeron 563 pacientes, por reducción en la intensidad del dolor y en las escalas de calidad de vida.²⁶ El NNT fue de 3.9 (95% IC 3-5.7). El riesgo relativo (RR) fue de 2.5 (95% IC 1.8-3.3), 43% mejoró con gabapentina contra 17% en el grupo placebo.³

- **Ventajas:** Tasa de respuesta > 30% y 50%.
- **Dosis:** 1800-3600 mg/d.
- **Desventajas:** Ya comentadas en la ND.^{3,26}

Valproato

Anticonvulsivo con propiedades para aumentar los niveles de GABA y atenuando la respuesta postsináptica a este neurotransmisor, produce bloqueo del flujo de sodio activado por voltaje y altera el flujo de calcio en el tálamo.¹³ Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego, utilizó dosis de 1,000 mg de valproato, con reducción en la intensidad del dolor,²⁷ con un NNT = 2.1 (95% IC 1.4-4.2).³

- **Ventajas.** Reducción en la intensidad del dolor.³
- **Dosis.** 400-1,000 mg/día.²⁷
- **Desventajas:** Pocos estudios clínicos, relacionado a eventos adversos: aumento de peso, caída de cabello, temblor, sedación, astenia, ataxia. Requiere más estudios clínicos.¹³

AGENTES TÓPICOS

Lidocaína tópica (5%)

La aplicación repetida de parches de lidocaína ha resultado eficaz para el manejo de la NPH. Tres estudios placebo-control que incluyeron 182 pacientes con alodinia de corta duración, demostraron que la lidocaína disminuyó la intensidad del dolor.²⁸ Su beneficio se basa en dolor neuropático de tipo localizado, como el caso de la NPH.

- **Ventajas:** Aprobado por la FDA para el tratamiento de la NPH, menor aparición de eventos adversos sistémicos.^{3,4}
- **Dosis:** Uno o dos parches al día.
- **Desventajas:** La evidencia de su beneficio se basa en estudios clínicos pequeños, dosis altas podrían producir niveles séricos elevados, también puede producir reacciones dérmicas.
- **Recomendación:** Primera línea.³

Capsaicina

Al 0.075% ha resultado ser efectiva, con una modesta reducción en la intensidad del dolor, en dos grupos paralelos de pacientes con NPH. La tasa de efectividad en los pacientes tratados con dosis múltiples de capsaicina fue 41% contra 26% en el grupo placebo.²⁹ El NNT fue de 6.6 (IC 4.1 a 17).³

- **Ventajas:** Menor aparición de eventos adversos sistémicos.
- **Dosis:** Cuatro veces al día.
- **Desventajas:** Manifestaciones locales como sensación urente en el sitio de aplicación en los primeros días de tratamiento.^{29,3}

OPIOIDES

Tramadol

Su mecanismo de acción ya ha sido comentado en el apartado de ND. Un ensayo controlado aleatorizado doble ciego, que incluyó 127 pacientes, demostró moderada efectividad en la intensidad del dolor, con un NNT = 4.8 (IC 2.6-26.9).³

- **Ventajas:** Al ser un opioide menor, tiene menor riesgo de dependencia.
- **Dosis:** 100-400 mg/d.^{30,31}
- **Desventajas:** Comentados en el apartado de ND
- **Recomendación:** Segunda línea.³

Oxicodona, morfina y metadona

Han demostrado eficacia para el tratamiento de la NPH. Un estudio de grupo paralelo controlado, reportó mejor eficacia de altas dosis de levorfanol en pacientes con NPH.³² El NNT para opioides fuertes es 2.7 (IC 2.1-3.7). Un estudio comparando morfina de liberación lenta (91 mg/d, rango de 15-225) y metadona (15 mg/d) con ATC's y placebo, el alivio del dolor fue significativamente mayor con morfina que con nortriptilina, mientras que el efecto analgésico de la metadona fue comparable con el de nortriptilina. Hubo mayor tasa de suspensiones con durante el tratamiento con opioides que con nortriptilina.³³

- **Ventajas:** Por ser opioides fuertes o mayores, reducen el dolor de manera eficaz.
- **Dosis:** Morfina: 10-80 mg/d, metadona: 2.5 mg-60 mg/d,³⁴ oxicodona: 40-80 mg/d.

Tabla 5
Recomendación para combinación de fármacos en dolor neuropático

Agente de primera línea	Tratamiento de adición	Evitar
IRSN	Ligando $\alpha_2\delta$, opioides, agentes tópicos.	Otros IRSN, ATCs, Tramadol.
Ligando $\alpha_2\delta$	IRSN, AT's, opioides, tramadol, agentes tópicos.	Otro ligando $\alpha_2\delta$.
ATCs	Ligando $\alpha_2\delta$, opioides, agentes tópicos.	IRSN, tramadol.
Opioides	IRSN, AT's, ligando $\alpha_2\delta$, agentes tópicos.	Otros opioides.
Tramadol	Ligando $\alpha_2\delta$, opioides, agentes tópicos.	IRSN, ATCs.
Agentes tópicos	Ligando $\alpha_2\delta$, opioides, tramadol, AT's, agentes tópicos, IRSN.	Ninguno.

IRSN: inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina. **Ligando $\alpha_2\delta$:** antagonista de canal de calcio. **ATC:** antidepresivo tricíclico.

- **Desventajas:** Ya comentados en la ND, evaluados en estudios a corto y mediano plazo.

CONSIDERACIONES ESPECIALES: TERAPIA COMBINADA

Es una realidad que entre 30 y 40% de los pacientes, no responderán a monoterapia (utilizando fármacos de primera línea), por lo cual deberá implementarse algunas estrategias. Ante esta situación se recomienda:

- Cambiar a otro fármaco de primera línea (con distinto mecanismo de acción).
- Cambiar a un fármaco de segunda línea (con distinto mecanismo de acción).
- Agregar un fármaco de primera o segunda línea con distinto mecanismo de acción.³

La tabla 5 establece algunas recomendaciones para el uso de racional en la combinación de fármacos en el DN.

Como regla general debe cambiarse por otro grupo de fármaco, antes de realizar una combinación de fármacos. Debe tenerse en cuenta también que, al inicio de tratamiento, debe intentarse reducir la intensidad del dolor en tres puntos en la escala numérica del dolor, ya que el intentar reducir de una forma más rápida la intensidad del dolor, sólo se logrará incrementar los eventos adversos por el uso de altas dosis del fármaco y la suspensión del fármaco por parte del paciente.

Mención especial merecen los opioides, que a pesar de que la mayoría de las guías recomiendan su uso como segunda línea, debe considerarse su uso siempre que el dolor sea intenso (escala numérica del dolor mayor a 7) y tipo de dolor (agudo o crónico). Así mismo, como recomendación general, debe incluirse siempre en el manejo del dolor neuropático un neuromodulador.

FÁRMACOS CON EVIDENCIA LIMITADA

Por su mecanismo de acción, prácticamente todos los anticonvulsivos se han evaluado para el tratamiento del dolor neuropático. Los anticonvulsivos con limitada evidencia en ND: topiramato, valproato, oxcarbazepina. Por otra parte, también se carece de evidencia con los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (paroxetina, fluoxetina), antagonistas NMDA (memantina, dextrometorfán)^{3,4} y otros (levodopa, mexiletina).

CONCLUSIONES

A pesar del gran número de fármacos disponibles, son pocos los que han podido demostrar un beneficio real en el tratamiento del dolor neuropático. Es probable que a futuro, algunos de los anticonvulsivos demuestren beneficios y puedan tener un nivel de recomendación en las guías de tratamiento. Mientras tanto, debemos apegarnos a los fármacos que más evidencia de beneficio han demostrado en los ensayos clínicos controlados aleatorizados. Es probable que a futuro, se puedan emplear fármacos que actúen a nivel del proceso de excitotoxicidad, a nivel del receptor NMDA, sobre el glutamato o sobre el GABA. Al día de hoy, el tratamiento de cualquier forma de DN debe contemplar el uso de fármacos de primera línea, en donde por mecanismo de acción el uso de los neuromoduladores representan la primera alternativa de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Merskey H, Bogduk N. Clasification of chronic pain. 2nd.Ed. Seattle; IASP press; 1994.
2. Nagda J, Bajwa ZH. In: Warfieldn CA, Bajwa ZH. McGraw-Hill (eds.). Principles and practice of pain medicine. United States of America: 2004.
3. Attal N, Gruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. Eu J Neurol 2006; 13: 1153-69.
4. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options. Mayo Clinic Proceedings 2006; 81: S12-S26.

5. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 467-74.
6. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2005; 20: 1-75.
7. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987; 37: 589-96.
8. Goldstein DJ, LU Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-18.
9. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2005; 6: 346-56.
10. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, et al. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706.
11. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, et al. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-9.
12. Freeman Roy, Durso-De Cruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy. Findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008; 31: 1448-54.
13. Holland KD. Eficacia, farmacología y efectos secundarios de los antiepilepticos. En: Clínicas Neurológicas. 1a. Ed. España: McGraw Hill Interamericana; 2000, p. 313-43.
14. Rull JA, QUIBRERA R, Gonzalez Millan H, et al. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): Double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969; 5: 215-8.
15. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African Medical Journal* 1974; 48: 869-72.
16. Gomez PFJ, Choza R, Rios JM, et al. Nortryptiline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Archives of Medical Research* 1996; 27: 525-9.
17. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, et al. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study. *Neurology* 2001; 57: 505-9.
18. Wiffen PJ, Res J. Lamotrigine for acute and chronic pain (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2009; 4: 1-17.
19. Vinik AI, Strotmeyer ES, Nakave AA, Patel CV. Diabetic neuropathy in older adults. *Clin Geriatr Med* 2008; 24: 407-35.
20. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. *Diabetes Care* 2008; 31(Suppl. 2): S255-S61.
21. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: A randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-34.
22. Watson CP, Moulin D, Watt-Matson J, et al. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: A randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-8.
23. Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998; 50: 1842-6.
24. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, et al. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double blind, controlled trial. *Pain* 1999; 83: 85-90.
25. Mounsey AL, Matthew LG, Slawson DC. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. *Am Fam Physician* 2005; 6: 1075-80.
26. Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2009; 20: 1-23.
27. Kocher DK, Garg P, Bumb RA, et al. Divalproex sodium in the management of postherpetic neuralgia: A randomized double blind placebo controlled study. *Quaterly Journal of Medicine* 2005; 98: 29-34.
28. Khalil Q, Alam S, Puri NK. Topical lidocaine for the treatment of neuralgia postherpetic (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2008; 4: 1-19.
29. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2009; 4: 1-35.
30. Bourreau F, Legallier P, Kabir Ahmadi M. Tramadol in postherpetic neuralgia: A ramdomized, double bind, placebo controlled trial. *Pain* 2003; 104: 323-31.
31. Duchmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain (Review). *Cochrane database of systemic reviews* 2009; 2: 1-21.
32. Rowbotham MC, Twilling L, Davis PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003; 348: 1223-32.
33. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia. *Neurology* 2002; 59: 1015-21.
34. Cardona EY, Kassian A. Evaluación del uso de metadona en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009; 16(5): 265-9.



Correspondencia: Dr. Alberto Mimenza Alvarado.

Clinica de Geriatría. Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI,
Deleg. Tlalpan, México, D.F.
Correo electrónico: ajmaa@prodigy.net.mx