

REVISTA MÉDICA VALDECILLA

Estrategias de escalonamiento en el tratamiento del dolor crónico. Segunda parte: Fármacos coadyuvantes.

Maldonado S, Largo A.

Unidad de Tratamiento del Dolor. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

Palabras clave:

Dolor crónico,
Dolor neuropático,
Coadyuvantes.

Keywords:

Chronic pain,
Neuropathic pain,
Coadjuvants.

Resumen:

En el manejo del dolor crónico es necesario utilizar fármacos que, no siendo analgésicos propiamente dichos, tienen una función esencial, y son los llamados coadyuvantes. Pueden usarse tanto como terapia única en determinados casos o como coadyuvantes a los analgésicos habituales (antiinflamatorios no esteroideos -AINES-, opioides...) bien porque potencian su acción o porque disminuyen sus efectos secundarios. En esta segunda parte de las estrategias de escalonamiento en el tratamiento del dolor crónico pretendemos hacer un repaso sobre los principales fármacos coadyuvantes.

Abstract:

In the management of chronic pain is necessary to use drugs, analgesics not being itself, have an essential role and are called coadjuvants. They can be used either as a single therapy in certain cases, or as coadjuvants to the usual analgesics (NSAIDs, opioids...) either because potentiate their action or because they reduce their side effects. In this second part of the strategies of phasing in the treatment of chronic pain, we try to look back on the main coadjuvant drugs.

Correspondencia: alargo@humv.es

Introducción

Los fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor son una serie de fármacos cuya primera indicación no es la analgésica. Por lo tanto, no son farmacológicamente clasificados como analgésicos, pero alivian el dolor solos o en combinación con otros analgésicos.

Se utilizan frecuentemente para controlar los síntomas que acompañan al dolor (trastornos del sueño, trastornos del estado de ánimo, descargas eléctricas, alodinia...) y que pueden alterar enormemente la percepción del dolor.

Son fármacos de clases muy diversas y cuya indicación va a depender del tipo de dolor y estado psicopatológico del paciente, aunque la principal indicación de este tipo de medicamentos es el dolor neuropático (dolor debido a alteraciones en la fun-

ción o enfermedad del sistema nervioso periférico, central o ambos).

Se incluyen en este grupo:

- Antidepresivos.
- Anticonvulsionantes.
- Ansiolíticos.
- Neurolépticos.
- Corticoides.
- Anestésicos locales.
- Capsaicina.
- Otros: Baclofén, Clonidina, Ketamina.

Los más utilizados y los que se van a comentar son: Antidepresivos tricíclicos o Inhibidores de la noradrenalina, Gabapentinoides, Corticoides, Anestésicos locales, Capsaicina, Baclofen, Clonidina y Ketamina.

Antidepresivos (ATD) usados en el tratamiento del Dolor

1. Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, Imipramina, Desipramina, Clomipramina, Nortriptilina y Doxepina.

El más utilizado en dolor crónico es la Amitriptilina y si no es tolerable puede usarse la Imipramina.

Fueron los primeros fármacos antidepresivos usados en el tratamiento del dolor y siguen usándose tanto por su poder analgésico y mejora del dolor como por su bajo coste¹.

La acción analgésica es debida a un doble mecanismo. Por un lado existe una inhibición de la recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (5-HT) a nivel de la membrana de las terminaciones nerviosas, con lo que se bloquearía la transmisión del impulso nociceptivo y, por otro lado, también estaría relacionada con el sistema opioide, ya que se ha comprobado que su efecto analgésico es revertido por la naloxona. Se cree que también pueden existir otros mecanismos que expliquen la actividad analgésica de los antidepresivos tricíclicos. Estos serían una acción estabilizadora de los focos endógenos, que descargan con alta frecuencia, y una acción desensibilizadora en receptores de neurotransmisores a nivel de los brotes nerviosos, que aparecen tras la denervación de terminaciones nerviosas. No obstante su acción sobre la inhibición de la recaptación de NA parece ser el efecto analgésico más importante.

Poseen una buena absorción por vía oral pero con un efecto de primer paso intenso, por lo que su biodisponibilidad es baja. Se unen intensamente a las proteínas plasmáticas (80-95%) y son muy liposolubles.

Su semivida de eliminación es elevada, entre las 10 y 20 h, por lo que se pueden administrar en 1-2 dosis diarias.

Se metabolizan por N-desmetilación e hidroxilación del anillo aromático. La inactivación final se realiza por glucuronidación de los metabolitos oxidados, excretándose por vía renal.

Indicación: La principal indicación y así están recomendados en la mayoría de guías terapéuticas es en el dolor crónico neuropático, aunque también ayudan en el estado de ánimo y en la conciliación del sueño².

Dosificación: Las dosis analgésicas son muy inferiores a las utilizadas como antidepresivos, iniciándose con 10mg por la noche de Amitrip-

tilina e ir aumentando hasta 25 mg/8-12 h si es necesario.

Efectos adversos: Sus limitaciones estriban en los efectos adversos, que hacen que sean desaconsejables en personas de edad avanzada o con comorbilidad. Los más destacables son:

Reacciones anticolinérgicas: Sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, congestión nasal, íleo paralítico, visión borrosa, glaucoma.

Efectos cardiovasculares: Hipotensión ortostática, taquicardia, palpitaciones, alteraciones de la conducción cardíaca, arritmias.

Efectos neurológicos: Sedación, temblor fino en manos y cabeza.

Otros: Aumento de peso, sudoración, hepatitis, rash cutáneo, fotosensibilidad, impotencia, trastornos de la eyaculación.

2. Antidepresivos Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (IRS) - Noradrenalina (IRN) o Duales.

Los más conocidos y utilizados son la *Venlafaxina* y la *Duloxetina*.

La *Venlafaxina* es un IRS a dosis bajas y un IRSN a dosis altas. Por lo que, para obtener un buen tratamiento del dolor, se necesita llegar a dosis altas para poder inhibir también la Noradrenalina⁴.

- Se metaboliza por el citocromo P450 a desvenlafaxina (O-desmetilvenlafaxina), que es tan potente como IRSN como el compuesto original, lo que significa que las diferencias en el metabolismo entre los metabolizadores rápidos y lentos no son clínicamente importantes en términos de eficacia. Se excreta vía renal.

- Sus efectos adversos son los comunes a los antidepresivos más conocidos pues a diferencia de los tricíclicos no poseen acción anticolinérgica y serán por tanto mejor tolerados.

Los más frecuentes son náuseas, dispepsia, sudoración, somnolencia e insomnio. Un aumento en los niveles de colesterol y en casos excepcionales hiponatremia se han objetivado en pacientes que toman Venlafaxina, por lo cual se recomienda realizar controles periódicos de electrolitos y colesterol.

- Su dosis recomendable en dolor es entre 150 y 225 mg al día, que puede hacerse en liberación normal o prolongada (una vez al día).

- Debido a su efecto serotoninérgico importante a dosis altas debe retirarse paulatinamente.

Por su parte, la *Duloxetina* es un inhibidor dual, potente y equilibrado de la recaptación de serotonina (5HT) y noradrenalina (NA) (IRSN), que presenta aproximadamente la misma afinidad para unirse a ambos transportadores de monoaminas a diferencia de la Venlafaxina facilitando así su dosificación.

Su eficacia en el tratamiento de la depresión mayor estaría relacionada con su efecto sobre el sistema monoaminérgico en el cerebro, mientras que, en el caso del dolor, actuaría sobre las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas descendentes inhibitorias del dolor.

Es un IRSNs que no tiene afinidad con los receptores colinérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos, opioides, de glutamato y de GABA (ácido gamma-aminobutírico), así como con los sitios de unión de los canales de sodio, potasio y calcio, de ahí su perfil de efectos secundarios más favorable, además de su fácil dosificación.

- Se absorbe tras la administración oral, alcanzando el valor de la concentración plasmática máxima (Cmax) a las 6 h de la administración de la dosis. La biodisponibilidad oral absoluta de la Duloxetina varía entre 32% y 80% (media de 50%). Los alimentos retrasan el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima, de 6 a 10 h, y disminuyen ligeramente el grado de absorción, aunque estos cambios no tienen significación clínica.

Se une en un 96% a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado por CYP1A2 y CYP2D y los metabolitos se excretan principalmente en la orina. La vida media de eliminación de la Duloxetina oscila entre 8 a 17 h (media de 12 h). Su farmacocinética muestra una gran variabilidad interindividual, en parte debida al sexo, edad, consumo de tabaco y estado metabolizador del CYP2D6, aunque ello no conlleva ajuste de dosis.

- Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, cefalea, sequedad de boca, somnolencia, fatiga, insomnio, mareos y estreñimiento. No obstante su perfil de seguridad es mayor que en los ATD tricíclicos.
- Dosificación: Oral iniciándose con 30mg/día y aumentando a 60 mg. En dolor no se recomienda llegar a 90 o 120 mg/día.
- Posee la indicación de dolor por la Neuropatía Diabética pero en las guías de dolor neuropático la recomiendan en todo tipo de dolor neuropático periférico⁵.

Otros fármacos ATD menos utilizados pero con características similares son la Mirtazapina y Trazadona.

Anticonvulsionantes usados en el tratamiento del Dolor

Gabapentina, Pregabalina, Carbamezepina, Oxcarbazepina y Topiramato. Son los fármacos por excelencia en el tratamiento del dolor neuropático. Los más utilizados hoy en día son la Gabapentina y Pregabalina (PGB) disponiendo de la indicación autorizada para el dolor neuropático periférico. La PGB también lo tiene para el dolor central.

1. Gabapentina

Es un fármaco desarrollado en un principio para el tratamiento de la epilepsia y posteriormente se utilizó para el dolor neuropático. Posee indicación terapéutica para este tipo de dolor⁷. Es un derivado del neurotransmisor GABA pero no actúa sobre los receptores GABAérgicos.

Se desconoce su mecanismo de acción exacto, pero se piensa que su acción terapéutica en el dolor neuropático implica los canales iónicos de calcio tipo N voltaje dependiente uniéndose a la subunidad alfa 2 delta de los mismos en el sistema nervioso.

- Es bien tolerada vía oral por la mayoría de los pacientes, se une muy poco a proteínas plasmáticas y es eliminada prácticamente sin metabolizar vía renal. Su biodisponibilidad no es proporcional a la dosis: a medida que las dosis aumentan, ésta disminuye. Se ha observado que con dosis de 900 mg/día (300 mg/8h) su biodisponibilidad es del 60%, mientras que con dosis de 2400 mg/día (800 mg/8h) es del 27%.
- La dosis inicial es de 300 mg/8h, que se incrementa 300 mg/día manteniendo las 3 tomas diarias. Rango terapéutico 900-2800 mg/día (puede llegarse a administrar 3600 mg/día).
- Los efectos adversos más comunes son somnolencia, vértigos, ataxia y astenia. Otros que podemos observar son edema periférico, aumento de peso y molestias gastrointestinales.

2. Pregabalina

La Pregabalina (PGB) tiene un perfil farmacológico similar al de la Gabapentina, y también su mecanismo de acción exacto se desconoce. El principal sitio de unión al igual que la Gabapentina es la subunidad alfa 2 delta del receptor tipo 1. La unión de la PGB a esta subunidad altera la cinética y la dependencia del voltaje de los canales de calcio y, al reducir el ingreso de calcio a los terminales nerviosos, dis-

minuye la liberación de diversos neurotransmisores como el glutamato, la noradrenalina, la calcitonina y la sustancia P, entre otros. Se cree que la disminución en la liberación de los neurotransmisores provoca la acción analgésica del fármaco. La potencia y afinidad de unión de la PGB a la subunidad alfa 2 delta es 6 veces más que la de la Gabapentina. Al igual que ésta, la PGB no tiene actividad en los receptores GABA.

- Se absorbe rápidamente y alcanza las concentraciones máximas en la primera hora. La biodisponibilidad promedio supera el 90% y es independiente de la dosis, a diferencia de la Gabapentina. No hay unión a las proteínas plasmáticas ni metabolismo hepático, y su excreción es por vía renal (el 98% de la dosis absorbida se excreta sin cambios en la orina). La eliminación de la PGB es proporcional a la depuración de creatinina y se recomienda una reducción en el 50% de la dosis diaria en los pacientes con una depuración de creatinina de entre 30 y 60 ml/min. No se identificaron interacciones farmacológicas al igual que la Gabapentina.
- Dosificación: Se inicia el tratamiento con 25-75 mg/día con un rango terapéutico de 50-600 mg/día, en 2 tomas.
- Sus efectos adversos son parecidos a los de la Gabapentina.

3. Carbamazepina

La Carbamazepina actúa principalmente bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes. Asimismo parece intervenir sobre los receptores NMDA y el flujo de calcio a través de la membrana neuronal. Al bloquear los canales de sodio interactúa con su forma inactivada, lo que explica que actúe de forma selectiva sobre aquellas neuronas que sufren descargas ectópicas, en las que se incrementa el número de estos canales inactivados. En resumen, reduce la liberación de glutamato, estabiliza las membranas neuronales y disminuye el recambio de dopamina y noradrenalina. Estabiliza las membranas nerviosas hiperexcitadas, inhibe las descargas neuronales y reduce la propagación sináptica de los impulsos excitatorios.

- Su absorción es lenta y variable, pero se absorbe casi por completo en el tracto gastrointestinal. Alta unión a proteínas (un 55% en niños y 76% en adultos), por lo que tiene múltiples interacciones medicamentosas. Se metaboliza en el hígado y su metabolito carbamazepina-10,11-epóxido (vía el citocromo P-450 3A4) posee una actividad anticonvulsionante, antidepressiva y antineurálgica. Su eliminación se realiza por vía renal (72%). Su

inicio de acción varía según el paciente. En el caso de antineurálgico, su inicio varía entre 24 y 72 horas.

- Efectos adversos: Los más frecuentes son visión borrosa, cefalea continua, escuchar o percibir los sonidos a una frecuencia menor o mayor que la normal, mareo, aumento de la frecuencia de crisis convulsivas, falta de apetito, somnolencia y debilidad.
- Dosificación: Siempre el inicio debe ser lento para obtener mejor adherencia y tolerancia al fármaco. 100 mg/día e ir aumentando hasta llegar a 1200-1600 mg/día repartido en 3 dosis.
- La principal indicación en Dolor es la Neuralgia del trigémino o Tic doloroso.
- En tratamientos prolongados se recomienda hacer perfiles de función hematológica y hepática, así como niveles plasmáticos del fármaco.

4. Oxcarbazepina

Análogo de la Carbamazepina con mejor perfil de efectos secundarios. Es un derivado estructural de la Carbamazepina a la que se añade un átomo de oxígeno y extraen el anillo de Dibenzazepina. Esta diferencia ayuda a reducir el impacto que el fármaco posee sobre el hígado debido a su metabolismo y de ese modo previene formas graves de anemia o agranulocitosis que en ocasiones se asocia con la Carbamazepina. Además de esta reducción en efectos adversos, se piensa que tiene los mismos mecanismos de inhibición de los canales de sodio que ésta (presumiblemente, el principal mecanismo de acción) y generalmente se usa para tratar las mismas afecciones.

- Se absorbe casi por completo por vía oral, se une a proteínas plasmáticas en un 40% y se metaboliza en hígado. Las enzimas hepáticas citosólicas convierten, rápidamente, la Oxcarbazepina 10-monohidroxi (MHD), el principal metabolito responsable de su efecto farmacológico. El MHD es metabolizado a su vez por conjugación con ácido glucurónico. Cantidades menores (4% de la dosis) se transforman por oxidación en un metabolito sin actividad farmacológica (derivado 10, 11-dihidroxi, o DHD).

Se elimina principalmente en forma de metabolitos excretados básicamente vía renal. Más del 95% de la dosis se secreta en la orina.

- Dosificación: La dosis inicial es de 150-300 mg por la noche, y posteriormente incrementar 150-300 mg cada 3-5 días. Dosis máximas de 1200 mg en 3 dosis.

- Sus efectos adversos son parecidos a los de la Carbamazepina pero mejor tolerados.

5. Topiramato

Parece tener múltiples mecanismos de acción. Reduce la duración de las descargas y el número de potenciales de acción que son generados con cada descarga, probablemente por el bloqueo de los canales de Na⁺ voltaje dependientes.

Aumenta la actividad GABA en un locus no benzodiazepínico de los receptores GABA_A.

De poca utilidad en el dolor neuropático pero debido a su mecanismo de acción puede usarse cuando los otros fármacos no pueden utilizarse.

- Buena y rápida absorción por vía oral. Biodisponibilidad del 80%. Baja unión a proteínas plasmáticas (15%). Se metaboliza por hidroxilación, hidrólisis y glucuronconjugación en un 20%. El 80% restante se recupera en la orina sin metabolizar. La principal vía de eliminación por tanto es la renal.
- Los principales efectos adversos son alteraciones de la concentración, confusión, ataxia, fatiga, mareos, parestesias y somnolencia, así como trastornos visuales. Todos estos síntomas son leves y transitorios. El más relevante son las alteraciones renales (cólicos nefríticos) y pérdida de peso y apetito.
- Dosificación: Dosis inicial de 25mg/día. Aumentar 25-50 mg/semana hasta alcanzar los 100-200 mg/12 h. Dosis máxima diaria de 400 mg.
- No tiene indicación aceptada para el tratamiento del dolor neuropático.

6. Clonazepam

Es un fármaco de tipo benzodiazepínico que actúa sobre el sistema nervioso central, con propiedades ansiolíticas, anticonvulsiantes, miorelajantes, sedantes e hipnóticas. Inhibe el canal de Na⁺ y se fija al receptor benzodiazepínico del receptor GABA_A que está asociado al canal de cloro (Cl⁻). Aumenta la permeabilidad del canal de Cl⁻, dando lugar a una hiperpolarización neuronal, una disminución de la excitabilidad y una inhibición de la transmisión nerviosa.

Utilizado hace años para el tratamiento del dolor neuropático. Con la llegada de los gabapentinoides su uso ha disminuido considerablemente. Tiene la ventaja frente a los otros de que se dispone de la vía endovenosa.

- Se absorbe rápido y completamente tras su administración oral siendo su biodisponibilidad casi

del 90%. el grado de unión a proteínas plasmáticas es del 86%.

Se metaboliza en su mayoría en el hígado, a través de oxidación e hidroxilación identificándose hasta 5 metabolitos. Se elimina en su mayoría por vía renal. Solo una pequeña porción es excretada en forma inalterada. En casos de insuficiencia renal no es necesario disminuir dosis.

- Sus efectos adversos son los propios de las benzodiazepinas.
- Dosificación: En forma oral de comprimidos o gotas. Se inicia el tratamiento con 0.5 mg/día e incrementar 0.5 mg cada 3-4 días. Su rango terapéutico es de 1-5 mg/día.

Corticoides más utilizados en el tratamiento del Dolor.

Los corticosteroides tienen una importante acción antiinflamatoria, pudiendo inhibir tanto las manifestaciones inmediatas como tardías de la inflamación. Inhiben la vasodilatación, disminuyen la trasudación líquida y el edema, disminuyen el exudado celular y el depósito de fibrina en el área inflamada.

Indicado básicamente en procesos dolorosos neuríticos tales como neuralgias postraumáticas y hernias discales con dolor radicular⁸. También se utilizan los corticoides Depot para procesos invasivos (infiltración facetar del raquis, infiltración epidural, radicular, hombros dolorosos, rodillas...).

- En general poseen una buena absorción por vía oral, con una biodisponibilidad de alrededor del 90%. Poseen un importante metabolismo hepático, dando lugar a numerosos derivados esteroideos inactivos que posteriormente sufren procesos de conjugación. Su eliminación es renal.
- Las dosis iniciales recomendadas son:
 - Dexametasona: 2-6 mg/día.
 - Prednisona: 20-60 mg/día.
 - Triamcinolona: 1-1,5 mg/Kg en el proceso de infiltración.
 - Betametasona: 0,1 mg/Kg en el proceso de la infiltración.
- Los efectos secundarios más frecuentes en procesos de dolor cuya administración está muy limitada en el tiempo son los trastornos gastrointestinales (GI) (úlceras pépticas, hemorragia GI), edema sistémico, agitación, insomnio y aumento de peso.

Anestésicos locales tópicos

Lidocaína 5% en parche.

Lidocaína 5% en parche tiene un mecanismo de acción doble: La acción farmacológica de la Lidocaína difundida y la acción mecánica del apósito de hidrogel que protege el área hipersensibilizada¹⁰.

La Lidocaína contenida se difunde de manera continua en la piel, produciendo un efecto analgésico local. El mecanismo por el que se produce este efecto se debe a una estabilización de las membranas neuronales, que se piensa que causa regulación a la baja de los canales de sodio, conduciendo a una reducción del dolor. Es decir, como otros anestésicos locales, la Lidocaína previene o alivia el dolor por medio de la interrupción de la conducción o impulso nervioso impidiendo la entrada de iones Na⁺ a través de la membrana nerviosa.

Cada apósito adhesivo de 14 cm x 10 cm contiene 700 mg (5% en p/p) de Lidocaína (50 mg de Lidocaína por gramo de base adhesiva) con los siguientes excipientes: Parahidroxibenzoato de metilo 14 mg, Parahidroxibenzoato de propilo 7 mg y Propilenglicol 700 mg.

- Alrededor del 2-3% de la dosis de Lidocaína total aplicada está disponible sistémicamente y es similar para las administraciones únicas y múltiples, es decir, al aumentar el número de 1 a 3 apósitos utilizados simultáneamente la exposición sistémica aumenta menos que proporcionalmente al número de apósitos empleados.

Se metaboliza rápidamente en el hígado a varios metabolitos. La principal vía metabólica de la Lidocaína es la N-desalquilación a monoetilglicinexilidida (MEGX) y glucinexilidida (GX), que son ambos menos activos que la Lidocaína y están disponibles en concentraciones bajas. Estos metabolitos se hidrolizan a 2,6-xilidina que se convierte en 4-hidroxi-2,6-xilidina conjugada. La eliminación es renal en un 90% en forma de metabolitos. Menos del 10% lo hace de forma inalterada.

- El parche está indicado para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a infección previa por herpes zoster (neuralgia posherpética, NPH) en adultos.
- El área dolorosa debe cubrirse con el apósito una vez al día hasta 12 horas dentro de un periodo de 24 horas. Cuando sea necesario, los apósitos pueden cortarse en tamaños más pequeños, con tijeras, antes de retirar la lámina de liberación. En total, no deben usarse más de tres apósitos al mismo tiempo.

- Debe ponerse en la piel intacta, seca y no irritada (después de la curación del herpes), inmediatamente después de extraerse del sobre y de retirar la lámina de liberación de la superficie del gel. Deben cortarse con unas tijeras (no afeitarse) los pelos que haya en el área afectada.
- El resultado del tratamiento debe reevaluarse después de 2-4 semanas. Si no ha habido respuesta después de este periodo o si cualquier efecto de alivio solo puede relacionarse con las propiedades protectoras de la piel del apósito, el tratamiento debe suspenderse, porque los riesgos potenciales pueden superar a los beneficios en este contexto.
- Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a los anestésicos locales de tipo amida, por ejemplo, Bupivacaína, Etidocaína, Mepivacaína y Prilocaína o a la propia Lidocaína o a los excipientes mencionados. No debe ponerse el apósito en la piel inflamada o lesionada, como lesiones de herpes zoster activas, dermatitis atópica o heridas. También debe evitarse su uso en las membranas mucosas y el contacto de los ojos con el apósito.
- Las reacciones sistémicas por sobredosificación del fármaco son muy raras pues los niveles plasmáticos del fármaco son muy bajos, no obstante debe valorarse su uso y utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave.

Capsaicina en parche.

La Capsaicina es una sustancia que suele encontrarse en las guindillas, y es un agonista selectivo del receptor de potencial transitorio vallinoide 1 (TRPV1). Ello significa que estimula el receptor del TRPV1, que se encuentra en los nociceptores receptores del dolor cutáneos¹¹.

Qutenza® es un parche cutáneo (un parche que libera un medicamento en la piel) que contiene el principio activo de Capsaicina (8%). Estas altas dosis de Capsaicina que se liberan rápidamente, sobreestimulan a los receptores del TRPV1; esta sobreestimulación los "desestabiliza" y los incapacita para responder a los estímulos que normalmente provocan dolor en los pacientes con dolor neuropático periférico. Su acción es transitoria y las terminaciones nerviosas se recuperan en 2-3 meses.

- El parche debe administrarse en un medio hospitalario y solo puede aplicarse en la piel intacta, no irritada y seca. Los parches pueden cortarse para ajustarlos a la zona afectada y no deben

aplicarse más de dos a un paciente al mismo tiempo. Se puede tratar previamente la zona donde se vaya a aplicar con una pomada de anestésico local para mitigar así las molestias, aunque últimamente se ha observado que las molestias se mitigan igualmente con un analgésico tipo Tramadol EV. Deberá permanecer colocado 30 minutos en los pies y 60 minutos en cualquier otra parte del cuerpo. Una vez quitado el parche, se limpia la zona utilizando un gel limpiador.

Pueden transcurrir entre un día y dos semanas antes de que Qutenza empiece a surtir efecto. El tratamiento podrá repetirse cada tres meses, en función de los síntomas del paciente.

- Los efectos secundarios constatados con más frecuencia (observados en más de un paciente de cada 10) son dolor y eritema (enrojecimiento) en el lugar de la administración. Ello hace tener precaución en los pacientes Hipertensos y Cardiópatas, También puede observarse con menor frecuencia picor, pápulas, vesículas, edema, hinchazón y sequedad en el lugar de la aplicación.
- Indicado en pacientes con dolor neuropático periférico, recientemente ha recibido la aprobación para su uso en neuropatía diabética periférica.

Otros

1. Baclofen

Es una agonista GABA actuando como relajante muscular, por eso su principal indicación es la espasticidad¹².

- Su administración es por vía oral o intratecal (IT, la más utilizada en Unidades de dolor de tercer nivel).

Tiene una baja unión a proteínas séricas de aproximadamente el 30% y una vida media de entre 3 y 4 horas. Atraviesa la barrera hematoencefálica.

- Sus efectos adversos son básicamente somnolencia, náuseas y vómitos, confusión y vértigos, hipotonía, cefaleas, temblor y reacciones alérgicas. Debe tenerse mucho cuidado con la supresión brusca pues puede causar una gran espasticidad con dificultad respiratoria severa. Por tanto se debe ir disminuyendo lentamente las dosis.
- Las dosis iniciales orales son de 5 mg/8-12 h, aumentando gradualmente hasta 30-90 mg/día o superiores si no aparecen efectos secundarios. Las dosis IT pueden variar enormemente dependiendo del paciente y tipo de espasticidad. La dosis test IT es de 25-50 mcg.

- En ocasiones es difícil su dosificación pues podemos pasar de la espasticidad a la relajación (falta de fuerza) con mucha facilidad.

2. Ketamina

Es un fármaco utilizado habitualmente en anestesia que actúa principalmente a nivel de los receptores NMDA, y también a nivel de los receptores muscarínicos, opioides y monoaminérgicos¹³.

Bloquea los receptores NMDA de forma no competitiva; este bloqueo parece ser el responsable de los cambios en la excitabilidad neuronal, inhibiendo las descargas de los potenciales de acción y la hiperexcitabilidad neuronal producida por estímulos repetidos de las fibras primarias aferentes de pequeño diámetro. La acción antinociceptiva de la Ketamina ha sido descrita tanto en dolor agudo como en dolor crónico¹⁴.

La Ketamina contiene una mezcla racémica al 50% de los dos isómeros ópticos que existen. El isómero S (+) es de dos a tres veces más potente a nivel analgésico que el isómero R (-).

La Ketamina, administrada por vías tan variadas como oral, subcutánea o espinal, es útil en dolores con características neuropáticas o en casos de hiperalgesia inducida por opioides.

- La vía oral presenta un importante metabolismo de primer paso hepático. El metabolismo hepático es complejo; uno de los metabolitos producto de la metabolización es la Norketamina, que posee de un tercio a un quinto de la potencia de la Ketamina. Penetra rápidamente en los tejidos bien irrigados, redistribuyéndose posteriormente en el músculo y en otros tejidos pobres en grasa, lo que puede contribuir a su acumulación cuando se administra en dosis repetidas.
- Los efectos secundarios más descritos son los simpaticomiméticos, que pueden producir taquicardia e hipertensión arterial, así como alucinaciones o alteraciones de la percepción. Sin embargo, estas suelen presentarse en menor proporción a las dosis utilizadas para control del dolor, especialmente si se efectúa prevención con dosis bajas de benzodiazepinas administradas previamente.
- El preparado comercial actualmente disponible contiene Ketamina al 5% (50 mg/ml), por lo que para ajustar la posología es preferible la realización de una preparación magistral al 0,1% (1 mg/ml) en forma líquida.
- La dosis de inicio para control del dolor es de 0,15 mg/kg, que se irá aumentando en función de los efectos secundarios.

3. Clonidina

Fármaco agonista alfa2-adrenérgico que actúa reduciendo la descarga simpática periférica. La estimulación de receptores presinápticos alfa2- provoca la disminución de la liberación de Noradrenalina en el SNC.

Utilizada en las Unidades de dolor de tercer nivel como fármaco por vía epidural intratecal y en pacientes con intenso dolor rebelde a otros tratamientos más convencionales.

Dosis recomendadas: Debe iniciarse con dosis muy bajas e ir aumentando y buscando su efectividad analgésica con mínimos efectos adversos: 10 mcg/día. Las dosis más habituales oscilan entre 25-100 mcg/día vía intratecal.

Bibliografía

1. Sindrup SH. Antidepressants in chronic pain. En: Jensen TS, Wilson PR, Rice ASC, eds. *Clinical Pain Management: Chronic Pain*. London: Arnold; 2003. p. 239-249.
2. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Drugs*. 1991;42:730-748.
3. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, et al. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain*. 1996;68:217-227.
4. Kunz NR, Goli V, Entsuah R. Venlafaxine extended release in the treatment of pain associated with diabetic neuropathy. *Neurology*. 2000;54(3):A441.
5. McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995;311(7012):1047-1052.
6. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA*. 1998;280(21):1837-1842.
7. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA*. 1998;280(21):1831-1836.
8. Devor M, Govrin-Lippmann R, Raber P. Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain*. 1985;22:127-137.
9. Bruera E, Roca E, Cedaro L, et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective, randomised, double-blind controlled study. *Cancer Treat Rep*. 1985;69:751-754.
10. Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain*. 2000;16(3):205-208.
11. Mason L, Moore RA, Derry S, et al. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328(7446):991.
12. Fromm GH, Terence CF, Chatta AS. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia. *Ann Neurol*. 1984;15:240-247.
13. Mercadante S, Arcuri E, Tirelli W, et al. Analgesic effect of intravenous ketamine in cancer patients on morphine therapy: a randomized, controlled, double-blind, crossover, double-dose study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):246-252.
14. Hocking G, Cousins MJ. Ketamine in chronic pain management: an evidence-based review. *Anesth Analg*. 2003;97(6):1730-1739.
15. Strichartz G. Protracted relief of experimental neuropathic pain by systemic local anesthetics: how, where, and when. *Anesthesiology*. 1995;83(4):654-655.
16. Baños JE, Ruiz G. Analgésicos secundarios y fármacos coadyuvantes: antiepilépticos, corticoides y otros. En: Aliaga L, ed. *Tratamiento del dolor, teoría y práctica*. Barcelona: Permanyer; 2002. p. 113.
17. Max B. Antidepressants as analgesics. En: Fields HL, Liebeskind JC, eds. *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Pub; 1994. p. 220-246.
18. Watson CPN, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1982;32:671-673.
19. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110:628-638.
20. Florez J, Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: EUNSA; 1993. p. 169-194.