



FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

**GRADO EN MEDICINA**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**EL DOLOR NEUROPÁTICO Y SU  
ABORDAJE TERAPEÚTICO**

**NEUROPATHIC PAIN AND ITS  
THERAPEUTIC APPROACH**

**Autor:** D. Alberto Serdio Mier

**Directora:** Prof<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Amor Hurlé González

**Santander, Junio 2015**



# ÍNDICE

## 1. Introducción

### 1.1. Clasificación del dolor

### 1.2. Dolor agudo y dolor crónico

#### 1.2.1. Dolor agudo

#### 1.2.2. Dolor crónico

### 1.3. Dolor neuropático

#### 1.3.1. Concepto y principales diferencias con el dolor nociceptivo

#### 1.3.2. Etiología del dolor neuropático

#### 1.3.3. Clínica y diagnóstico del dolor neuropático

#### 1.3.4. Epidemiología del dolor neuropático

## 2. Mecanismos y estructuras implicadas en el dolor neuropático

### 2.1. Mecanismos periféricos

#### 2.1.1. Sensibilización periférica

#### 2.1.2. Cambio en los canales iónicos

#### 2.1.3. Cambio fenotípico

#### 2.1.4. Denervación sensorial

#### 2.1.5. Papel del sistema nervioso simpático

### 2.2. Mecanismos centrales

#### 2.2.1. Mecanismos espinales

##### 2.2.1.1. Regulación glutamatérgica

##### 2.2.1.2. Papel de las citocinas proinflamatorias

##### 2.2.1.3. Activación de las células gliales

#### 2.2.2. Mecanismos supraespinales

##### 2.2.2.1. Interneuronas inhibitorias en la médula espinal

##### 2.2.2.2. Receptores opioides

##### 2.2.2.3. Vías descendentes

## 3. Manejo del dolor neuropático

### 3.1. Tratamiento farmacológico

#### 3.1.1. Antidepresivos

#### 3.1.2. Anticonvulsivos

#### 3.1.3. Opioides

#### 3.1.4. Antiinflamatorios

#### 3.1.5. Antagonistas NMDA

#### 3.1.6. Lacosamida

### 3.1.7. Agentes tópicos y cremas

3.1.7.1. Lidocaína, parche al 5%

3.1.7.2. Capsaicina, parche al 8%; crema al 0.075%

3.1.7.3. Toxina botulínica

### 3.2. Tratamiento no farmacológico

3.2.1. Tratamiento psicológico

3.2.2. Tratamiento físico

3.2.3. Tratamiento neuroquirúrgico

### 3.3. Combinación de terapias

4. Manejo de una patología frecuente: Neuralgia postherpética

5. Bibliografía

6. Agradecimientos

## **Resumen**

El dolor neuropático resulta de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial. Entre los múltiples mecanismos descritos que participan en la génesis y perpetuación del dolor neuropático se incluyen, entre otros, la generación de descargas ectópicas, la sensibilización periférica y central y, la alteración de las vías de modulación descendente. El manejo clínico del dolor neuropático sólo proporciona un alivio sintomático e incluye el uso de terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas (tratamiento psicológico, físico y quirúrgico).

## **Abstract**

Neuropathic pain is caused by lesion or disease of the somatosensory system. The investigations reveal that several mechanisms including aberrant ectopic activity in nociceptive nerves, peripheral and central sensitization, impaired inhibitory modulation may play a critical roles in the development and maintenance of neuropathic pain. Current clinical treatment for neuropathic pain essentially provides only symptomatic relief and involves the use of both pharmacological and nonpharmacological (psychological, physical, and surgical treatment) methods.

# 1

## Introducción

El dolor es uno de los problemas que más preocupa a los pacientes, y constituye el síntoma acompañante más frecuente de una consulta médica.

Durante años se ha fracasado en el intento de englobar en una sola definición los múltiples aspectos y variantes que representan el término “dolor”. Todos sabemos a qué nos referimos cuando hablamos de dolor y, sin embargo no significa lo mismo para ninguno de nosotros.

La definición más aceptada actualmente es la de la International Association of the Study of Pain (IASP) que define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido, o que se describe en términos de dicho daño”. Esta definición hace hincapié en la naturaleza física y emocional del dolor, y en su concepción como un fenómeno multidimensional.

### Componentes

El dolor se produce cuando un número de estímulos suficientes alcanzan distintas áreas corticales del sistema nervioso central (SNC) a través de un sistema aferente de conducción de la sensibilidad dolorosa, y se produce no sólo una respuesta refleja sino una respuesta emocional en la que se pueden distinguir varios componentes:

- *Sensorial-discriminativo*: comprende características estrictamente sensoriales como localización, calidad, intensidad y cualidades temporales y espaciales.
- *Cognitivo-evaluativo*: referido al proceso por el cual se analiza e interpreta el dolor en función de lo que se está sintiendo y de lo que puede ocurrir.
- *Afectivo-emocional*: el dolor a menudo se acompaña de síntomas de ansiedad, depresión, temor, angustia, etc. Tales respuestas guardan estrecha relación con experiencias dolorosas previas, y varían en función de la personalidad del individuo y de los factores socio-culturales que lo rodean.

## 1.1. Clasificación del dolor

Los sistemas de clasificación más utilizados se basan en:

- Su *duración*: agudo o crónico.
- Su *etiología*: oncológico o no oncológico.
- Sus *mecanismos fisiológicos*: nociceptivo o neuropático.
- Su *localización anatómica*.

Estas divisiones implican diversos aspectos del dolor como su etiología, fisiopatología o sintomatología. Sin embargo, la importancia de estas clasificaciones en la práctica clínica radica en las diferencias entre los diferentes tipos de dolor en cuanto a su diagnóstico y su manejo terapéutico.

## 1.2. Dolor agudo y dolor crónico

### 1.2.1. Dolor agudo

El dolor agudo es causado por estímulos que son desencadenados por heridas o enfermedades que pueden afectar a la piel o las mucosas, a estructuras somáticas profundas (músculos, huesos, articulaciones, ligamentos) o a vísceras. Representa una señal de alarma, y asociado a enfermedad previene al individuo de que “algo va mal”. En algunos casos, limita la actividad, previniendo un daño mayor o ayudando a su curación.

Tiene una duración corta, suele estar bien localizado y, se acompaña, cuando reviste gravedad, de signos físicos autonómicos como taquicardia, hipertensión, taquipnea, íleo, náuseas, vómitos, sudoración y palidez, entre otros.

Si bien los factores psicológicos tienen un importante papel en la manera en que se experimenta el dolor agudo, son raras las veces que éste es originado por causas psicopatológicas. Por el contrario en el dolor crónico, estos factores juegan un papel fundamental.

### 1.2.2. Dolor crónico

El dolor crónico puede definirse como aquel que persiste después del curso habitual de una enfermedad aguda o del tiempo razonable previsto para su curación, o como aquel que persiste más allá de los 3-6 meses de duración sin haber sido resuelto con los tratamientos efectuados.

La persistencia del estímulo, la enfermedad, o ciertas condiciones fisiopatológicas, pueden conducir al establecimiento del dolor crónico. Podría decirse que mientras el

dolor agudo es un síntoma de una enfermedad o lesión, el dolor crónico constituye una enfermedad en sí misma.

La mayoría de pacientes que padecen dolor crónico no manifiestan las respuestas vegetativas y los patrones neuroendocrinos característicos de un episodio de dolor agudo, a menos que existan exacerbaciones.

Clásicamente se diferenciaba entre dolor crónico benigno o maligno, denominado este último para los casos en los que el dolor se asocia a cáncer o SIDA.

Sin embargo, las personas con dolor crónico sufren numerosos cambios; muchos de ellos derivados de la inactividad que se observa frecuentemente en estos pacientes y que genera pérdida de masa y coordinación muscular, rigidez articular y contribuye al desarrollo de osteoporosis.

Una de las consecuencias de la pérdida de fuerza muscular son las alteraciones respiratorias restrictivas; además, pueden asociar aumentos en la frecuencia basal con disminución de la reserva cardíaca, disminución de la motilidad y secreción del sistema digestivo, retención e infecciones urinarias, y mayor número de trastornos tales como depresión, confusión, alteraciones del sueño, disfunción sexual, etc.

Estas consecuencias físicas y psicológicas que pueden observarse en prácticamente todos los pacientes con dolor crónico, hacen preferible hablar no en términos de dolor crónico benigno en contra posición a uno maligno, sino referirse mejor a dolor crónico de tipo oncológico y no oncológico.

### *Epidemiología del dolor crónico*

Los datos epidemiológicos han probado que el dolor crónico constituye un problema generalizado de salud pública. En Europa, la prevalencia se encuentra en torno al 25-30%; en EEUU se estiman cifras similares en torno al 30.7%.

La prevalencia del dolor crónico en la población española adulta es muy elevada. Un estudio epidemiológico sobre el dolor, realizado en las consultas de Atención Primaria en España, muestra que un 30,9% de los pacientes refería dolor crónico, y muchos de ellos asociaban un alto componente neuropático.

Los médicos de Atención Primaria son los que con mayor frecuencia se enfrentan a pacientes con dolor crónico, y que a veces precisan, debido a la complejidad en su manejo, la participación de otros servicios como anestesiología, fisioterapia, medicina interna, neurología, neurocirugía, oncología, psicología y psiquiatría, rehabilitación, reumatología y traumatología.

A pesar de su magnitud, se trata de un problema infravalorado y, a veces, no tratado adecuadamente.

## 1.3. Dolor neuropático

### 1.3.1. Concepto y principales diferencias con el dolor nociceptivo

Clasificamos el dolor en dos tipos atendiendo a sus mecanismos neurofisiológicos: dolor nociceptivo y dolor neuropático [las principales diferencias aparecen recogidas en la tabla 1].

Esta distinción es importante en la práctica clínica, ya que informa del origen del dolor y resulta esencial para su manejo. Los estudios sugieren que el dolor neuropático no es sólo más severo que el dolor nociceptivo, sino que también responde peor a los tratamientos analgésicos convencionales.

El dolor nociceptivo es causado por la activación de nociceptores periféricos. El mecanismo que lo genera es el de transducción fisiológica natural: proceso por el cual el receptor nociceptivo transforma un estímulo doloroso en una señal nociceptiva que pueda ser transmitida a lo largo del sistema nervioso.

El dolor neuropático es denominado, según la nueva definición de la International Association for the Study of Pain (IASP), como un tipo de dolor crónico causado por una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso somatosensorial. Puede ser el resultado de diferentes mecanismos que son posteriormente explicados dentro del apartado “Mecanismos y estructuras implicadas en el dolor neuropático”.

Tabla 1. Diferencias entre dolor nociceptivo y dolor neuropático

TIPO	NOCICEPTIVO	NEUROPÁTICO
<i>Definición</i>	Dolor causado por activación de nociceptores periféricos (daño tisular)	Dolor causado por lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial
<i>Mecanismo</i>	Transducción fisiológica	Generación ectópica de impulsos
<i>Localización</i>	Dolor local y dolor referido	Territorio de inervación de la vía nerviosa afectada
<i>Sensibilidad lesionada</i>	Nociceptiva	Nociceptiva, táctil, motora...
<i>Intensidad del dolor</i>	Acorde a la intensidad del estímulo	Sin proporción con la intensidad de la lesión
<i>Aparición del dolor</i>	Predecible	Impredecible
<i>Diagnóstico</i>	Exploración y pruebas complementarias	Clínica y exploración
<i>Respuesta al tratamiento</i>	Respuesta aceptable	Desigual frente al mismo cuadro y tratamiento
<i>Evolución del dolor</i>	Tendencia a la mejoría	Tendencia al empeoramiento y/o cronificación
<i>Tratamiento</i>	Eficaz a analgesia convencional	Parcialmente eficaz, a otros tratamientos

***Dolor neuropático y dolor nociceptivo:  
¿entidades diferenciadas o grados dentro de un mismo cuadro clínico?***

Existen dos principales diferencias entre dolor neuropático y dolor nociceptivo: son generados por diferentes mecanismos y tienen diferente pronóstico. La mayoría de pacientes con dolor nociceptivo mejoran y logran la recuperación, mientras que la mayoría con dolor neuropático empeoran hacia la cronificación.

Sin embargo, ambos tipos comparten neurotransmisores, neuropéptidos, citocinas, y vías de transmisión de la sensibilidad dolorosa. Los siguientes son dos ejemplos que pueden ilustrar este solapamiento.

Los fármacos gabapentinoides, como gabapentina y pregabalina, dirigidos contra la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio dependientes de voltaje son utilizados como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático, pero han demostrado eficacia en estudios preclínicos en el tratamiento del dolor nociceptivo.

Asimismo, los AINEs, utilizados ampliamente como terapia convencional para el dolor nociceptivo y desterrados de las guías de manejo del dolor neuropático, han demostrado ser eficaces para tratar éste de forma también preclínica.

Por estos motivos algunos autores consideran que dolor neuropático y nociceptivo representan diferentes grados de un mismo proceso fisiopatológico y, es nuestra tendencia a clasificar lo que nos conduce a diferenciarlos en dos entidades.

### **1.3.2. Etiología del dolor neuropático**

Según su posible etiología [recogida en la tabla 2] el dolor neuropático puede ser clasificado en dolor de origen periférico, central o mixto. El dolor de tipo mixto es aquel que comparte ambos componentes, nociceptivo y neuropático.

*Tabla 2. Etiología del dolor neuropático*

<b>PERIFÉRICO</b>	
<i>Degenerativas</i>	Hernia discal, siringomielia, fibrosis pulmonar, ELA, esclerosis múltiple
<i>Fármacos o tóxicos</i>	Contrastes yodados, sulfamidas, cloranfenicol, vincristina, taxoles, arsénico, plomo, mercurio...
<b>CENTRAL</b>	
<i>Idiopáticas</i>	Neuralgias faciales
<i>Infeciosas</i>	Herpes zoster, tabes dorsal, VIH, lepra, poliomielitis
<b>MIXTO</b>	

<i>Metabólicas</i>	Diabetes mellitus, amiloidosis, porfiria, hipotiroidismo, lupus, insuficiencia renal crónica, alcoholismo, déficit de vit. B
<i>Quirúrgicas</i>	Radiculopatías postlaminectomía, aracnoiditis, dolor postquirúrgico, neuromas
<i>Traumáticas (nervios y plexos)</i>	Sd. del dolor regional complejo, lesión por traumatismo osteoarticular, fracturas, dolor postamputación, lesiones medulares, radiculopatías...
<i>Isquémicas</i>	IAM, ACVA, trombosis venosa o arterial, tromboangeitis ocluyente, Sd. talámico de Dejerein
<i>Tumorales</i>	Tumor cerebral. Otros
<i>Térmicas</i>	Quemaduras
<i>Genéticas</i>	Neuralgia trigémino, enfermedad de Fabry, neuropatías hereditarias

### 1.3.3. Clínica y diagnóstico del dolor neuropático

Los descriptores más usados por los pacientes para describir el dolor neuropático son “agudo, pulsátil, quemazón, fulgurante, punzante, calambre”. Por el contrario, el dolor nociceptivo es normalmente descrito como punzante o sensación de presión.

Los síntomas dolorosos pueden diferenciarse entre espontáneos o provocados por algún estímulo. Entre los síntomas espontáneos se incluye el dolor urente (sensación de quemazón), el dolor lacinante (sensación de dolor agudo de gran intensidad restringido en el espacio a un punto concreto difícil de explicar o definir) y el dolor profundo (sensación de opresión que suele ser descrita como sensación de que algo aprieta con mucha intensidad en el interior).

Los síntomas provocados pueden distinguirse entre la alodinia (dolor provocado por estímulos inocuos normalmente no dolorosos) y la hiperalgesia (respuesta exagerada frente a un estímulo normalmente doloroso). La alodinia y la hiperalgesia suelen definirse como mecánicas o generadas por el frío o el calor, diferenciando si son producidas por un estímulo mecánico o térmico.

Los pacientes con dolor neuropático pueden referir otras manifestaciones clínicas además del dolor, entre las que se incluyen alteraciones de la sensibilidad, motoras y del sistema nervioso autónomo [recogidas en la tabla 3].

Estos síntomas pueden clasificarse desde un punto de vista fisiopatológico en fenómenos negativos (debidos a una interrupción en la conducción de las fibras nerviosas lesionadas) y positivos (las fibras lesionadas que inicialmente sólo eran transmisoras de impulsos comienzan a generar descargas ectópicas como resultado de la lesión axonal). Estos últimos son sensaciones nuevas para el paciente, habitualmente desagradables.

Tabla 3. Fenómenos negativos y fenómenos positivos

	FENÓMENOS NEGATIVOS	FENÓMENOS POSITIVOS
<i>Motor</i>	Paresias, parálisis, espasticidad	Mioquimias, fasciculaciones, distonías
<i>Sensitivo</i>	Hipoestesia, hipoalgesia, anosmia, amaurosis, sordera, anestesia, analgesia...	Parestesia, desestesia, dolor, fotopsias, tinnitus...
<i>Autonómico</i>	Vasodilatación Hipohidrosis/anhidrosis Déficit de piloerección	Vasoconstricción Hiperhidrosis Piloerección

Las alteraciones del sistema nervioso autónomo pueden ser descritas como cambios en la coloración, temperatura y sudoración cutáneas. Están presentes en un 33-50% de los pacientes con dolor neuropático, y aparecen característicamente en el síndrome de dolor regional complejo o distrofia simpática refleja, en el que el sistema simpático tiene un papel fundamental en el mantenimiento del dolor.

Además, el dolor neuropático presenta una marcada comorbilidad acompañante con gran deterioro de la calidad de vida: gran prevalencia de alteraciones emocionales, interferencia con el sueño, pérdida de la actividad física y falta de energía, limitación de la actividad laboral, etc. Estos factores juegan un papel determinante, sobre todo en la perpetuación del dolor.

El diagnóstico de dolor neuropático es esencialmente clínico y se fundamenta en la historia clínica y en el examen físico. Las pruebas de laboratorio, los estudios de imagen y los estudios de electrofisiología pueden ser de ayuda pero, en ningún caso, pueden ser determinantes. Estas técnicas no identifican más del 10-20% de los pacientes con diagnóstico clínico de dolor neuropático.

#### 1.3.4. Epidemiología del dolor neuropático

Se estima que la prevalencia de dolor neuropático dentro de la población mundial se encuentra entorno al 7-10%. Cifras similares han sido recogidas por el Grupo de Dolor Neuropático de la IASP y estiman que la prevalencia en Europa oscila entre el 5-7.5% en la población adulta, y ocasiona hasta el 25% de las causas de consulta sobre dolor.

En España hay poca información sobre la prevalencia del dolor neuropático. Las cifras recogidas en Atención Primaria sugieren una prevalencia del 30.7%, 11.8% de tipo dolor neuropático puro y 13.4% de tipo mixto. En especializada los resultados indican una prevalencia entorno al 3,88%, 2,92% en consultas extrahospitalarias y 6,09% en hospitalarias.

Las causas recogidas con más frecuencia son neuralgia del trigémino, neuropatías diabéticas y otras neuropatías periféricas. La edad media se encuentra en 59 años y un 60% de los casos son mujeres.

Los resultados muestran grandes diferencias en función de la población estudiada, definición de dolor o síndrome doloroso y tiempo de evolución. Por esta razón, los futuros estudios de prevalencia sobre dolor neuropático deberán incluir criterios y definiciones comunes; sin embargo, se puede concluir que el dolor neuropático es un cuadro clínico con alta prevalencia en España.

# 2

## Mecanismos y estructuras implicadas en el dolor neuropático

Los mecanismos implicados no son del todo conocidos ni están suficientemente aclarados debido a la neuroplasticidad del sistema nervioso. Además, en un mismo paciente pueden coexistir varios síntomas que probablemente se deben a diferentes mecanismos, sin relación directa con la causa de la lesión nerviosa responsable de originar el dolor neuropático.

En los siguientes apartados se hace una breve descripción de los mecanismos que han sido descritos y su relación con algunos de los fármacos que actúan sobre los mismos.

### 2.1. Mecanismos periféricos

#### 2.1.1. Sensibilización periférica

La activación repetida de los receptores nociceptivos puede producir cambios permanentes en las neuronas del sistema aferente encargado de transmitir la señal dolorosa. Mediadores inflamatorios como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina y la sustancia P, liberados por los terminales nociceptivos, aumentan la permeabilidad vascular y permiten la liberación de citocinas, bradicinina, factores de crecimiento y prostaglandinas.

Estas sustancias pueden generar cambios como aumento de la permeabilidad de canales iónicos, cambios en la expresión génica e incremento del número de canales y receptores de la membrana celular, que den como resultado la disminución del umbral del dolor y la generación de descargas ectópicas sin necesidad de estímulo doloroso.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son teóricamente útiles actuando sobre este mecanismo debido a su efecto antiinflamatorio logrado gracias al bloqueo de la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de la cicloxigenasa-2 (COX2). Sin embargo, la gran cantidad de sustancias implicadas en la sensibilización de los terminales nociceptivos podría explicar la falta de respuesta o respuesta parcial de estos. A pesar de su amplio uso, existen pocos estudios prospectivos sobre el papel de los antiinflamatorios en el tratamiento del dolor crónico

### **2.1.2. Cambio en los canales iónicos**

Se ha descrito el incremento en la expresión de numerosos canales de sodio, como Nav1.3, Nav1.7 y Nav1.8, en los ganglios de la raíz dorsal y en los terminales nerviosos lesionados como otro mecanismo que podría explicar la disminución del umbral doloroso a nivel periférico y, que además podría contribuir a la sensibilización a nivel central.

Fármacos anticonvulsivos como la Carbamazepina interfieren sobre este mecanismo bloqueando los canales de Na dependientes de voltaje y estabilizando la membrana celular, pero existen números subtipos de canales implicados sin ser estos fármacos selectivos para ninguno de ellos, lo que explica su baja efectividad y sus numerosos efectos adversos.

Asimismo, se ha descrito el incremento de canales de Ca dependientes de voltaje en los ganglios de la raíz dorsal. Aunque su mecanismo de acción exacto se desconoce, la subunidad  $\alpha 2\delta$  de estos canales es la diana terapéutica de los gabapentinoideos, como la Gabapentina y la Pregabalina, fármacos que han demostrado su eficacia y son considerados de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático.

### **2.1.3. Cambio fenotípico**

Neuromoduladores como la sustancia P son expresados por fibras tipo C, encargadas junto a las fibras tipo A $\delta$  de transmitir la señal dolorosa. El daño puede producir cambios en la regulación de genes relacionados con la excitabilidad nerviosa de manera que estos moduladores puedan ser expresados por otros tipos de fibras.

### **2.1.4. Denervación sensorial**

Los cambios atróficos que se producen tras el daño de un nervio pueden producir pérdida de la sensibilidad o, paradójicamente, un aumento del dolor. Un ejemplo es el dolor del síndrome del miembro fantasma que ocurre tras una amputación.

Cuando el daño es severo se puede llegar a producir la disrupción entre el axón y el cuerpo celular, proceso conocido como degeneración Walleriana. Esto causa cambios atróficos como disminución del tamaño del cuerpo celular y del diámetro del axón. Además, produce la liberación de factor de crecimiento nervioso (FCN) y otras neurotrofinas, esenciales para el mantenimiento de la función del nervio, que puede conllevar la formación de fibras nerviosas colaterales.

El Tanezumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el FCN que ha demostrado evidencia clínica moderada en el tratamiento del dolor inflamatorio, por ejemplo, en la osteoartritis, y evidencia aún preclínica en el tratamiento del dolor neuropático.

### **2.1.5. Papel del sistema nervioso simpático**

El síndrome del dolor regional complejo es un cuadro crónico en el que se cree que el sistema nervioso simpático contribuye al mantenimiento del dolor, por lo que se denomina también distrofia simpática refleja. Se caracteriza clínicamente por cambios de temperatura, color y sudoración, además de atrofia y exacerbación del dolor por el frío o el estrés.

La aparición de estos síntomas puede ser explicada por la interacción entre el sistema somatosensorial y el simpático: expresión de receptores  $\alpha$  adrenérgicos en neuronas sensitivas aferentes y ganglio dorsal, y disminución de la oxigenación y metabolismo celular en respuesta a la vasoconstricción medida por el sistema simpático.

El papel del sistema nervioso simpático puede explicar la posible respuesta de la Fentolamina ( $\alpha$  adrenérgico no selectivo), Clonidina (agonista  $\alpha_2$ ) y otros bloqueantes adrenérgicos.

## **2.2. Mecanismos centrales**

### **2.2.1. Mecanismos espinales**

Uno de los fenómenos neurofisiológicos que contribuyen al dolor neuropático incluye los procesos de sumación temporal y espacial que ocurren a nivel espinal (consisten en la integración de potenciales post-sinápticos (PPS) en la segunda neurona que recibe de la primera impulsos cercanos en tiempo y en localización, respectivamente).

Asimismo, también se producen cambios en las vías ascendentes que conducen la sensibilidad dolorosa desde el sistema nervioso periférico al sistema nervioso central, y que suponen un incremento de la excitabilidad neuronal.

Estos cambios incluyen la participación de: canales iónicos de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{K}^+$ , receptores glutamatérgicos, tanto ionotrópicos como metabotrópicos, receptores gabaérgicos, serotonérgicos, adrenérgicos, y receptores de cannabinoides, citocinas proinflamatorias liberadas por las células gliales activadas, factores de crecimiento nervioso, y mediadores intracelulares como la proteína quinasa C (PKC).

A nivel espinal, la información dolorosa transmitida hacia el SNC es modulada a nivel supraespinal por las vías descendentes del dolor. Estos procesos son desarrollados más detenidamente en el apartado de mecanismos supraespinales.

#### **2.2.1.1 Regulación glutamatérgica**

La estimulación repetida de fibras tipo C a nivel periférico produce un aumento de la frecuencia e intensidad de la descarga nerviosa en el asta dorsal de la médula, gracias a la activación de receptores glutamatérgicos tipo NMDA.

Otro de los efectos del daño neuronal en la médula espinal es la desregulación de los transportadores de glutamato. Este fallo en los transportadores conlleva un aumento regional del glutamato disponible que puede activar de forma persistente los receptores glutamatérgicos, tanto ionotrópicos como metabotrópicos.

Antagonistas del receptor NMDA como Ketamina, Dextrometorfano y Memantina han demostrado ser útiles en el tratamiento del dolor neuropático.

Los receptores NMDA están asimismo implicados en el desarrollo de la tolerancia a opioides y en el desarrollo de la hiperalgesia inducida paradójicamente por estos. En la práctica clínica, el uso de antagonistas NMDA ha obtenido pobres resultados en la prevención de estos procesos.

### **2.2.1.2. Papel de las citocinas proinflamatorias**

Ha sido descrita la participación de citocinas como interleucinas  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) y 6 (IL-6) y, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) en la respuesta inflamatoria generada tras el daño neuronal.

Estas citocinas proinflamatorias son liberadas tanto a nivel periférico como central y actúan a través de mediadores intracelulares como la proteína quinasa C (PKC) y la adenosín monofosfato-3',5' cíclico (3',5'-cAMP).

A nivel central, el incremento de la liberación de citocinas desde astrocitos y células de la microglía produce un aumento de los niveles de glucocorticoides y de la activación de receptores de glutamato, que determina una mayor excitación neuronal a nivel espinal.

Particularmente la IL- $1\beta$  ha sido relacionada, a través de su acción sobre los glucocorticoides, con el miedo condicionado o aprendido, lo que sugiere la posible participación de las citocinas en la respuesta emocional ante el dolor.

Los inhibidores de citocinas como Etanercept, Infliximab o Tocilizumab, entre otros, han demostrado su eficacia en el tratamiento de la artritis reumatoide. Sin embargo, han obtenido pobres resultados en estudios clínicos realizados sobre el dolor neuropático, la mayoría sobre pacientes con radiculopatía.

### **2.2.1.3. Activación de las células gliales**

Las células de la microglía son activadas en las primeras 24 horas tras el daño neuronal, seguido por la activación de los astrocitos en un corto espacio de tiempo. Esta activación persiste durante semanas.

Las células de la glía activadas producen la liberación de factores nociceptivos; los astrocitos liberan prostaglandinas, neurotransmisores excitadores y citocinas, y las células de la microglía citocinas, quimiocinas y sustancias citotóxicas, como óxido nítrico y radicales libres, y además producen la activación del complemento.

En condiciones normales las células de la microglía constituyen menos del 20% de las células gliales de la médula espinal pero, tras el daño neuronal, proliferan rápidamente en el ganglio dorsal y cordones posteriores.

Fármacos capaces de modular la actividad de estas células, como son Minociclina, Pentoxifilina y Propentoxifilina, muestran cierta actividad en estudios preclínicos pero han demostrado ser ineficaces en la práctica clínica.

## **2.2.2. Mecanismos supraespinales**

Se han descrito variaciones en el metabolismo y en la concentración de diferentes neurotransmisores, cambios en la expresión génica e incluso disminución de la sustancia gris en aquellos pacientes que desarrollan dolor crónico después de un daño nervioso.

Estos cambios varían de acuerdo al tipo de dolor experimentado, y su extensión se correlaciona con el grado de dolor. Además, la participación de estructuras supraespinales explica aparición de trastornos del ánimo y del sueño en pacientes con dolor neuropático.

### **2.2.2.1. Interneuronas inhibitorias en la médula espinal**

En condiciones normales, una vez que el estímulo nociceptivo es transmitido a los centros corticales, se produce la activación de interneuronas inhibitorias a nivel espinal que intentan atenuar la sensación dolorosa. Este proceso se lleva a cabo gracias al incremento de la actividad GABAérgica y glicinérgica en los terminales de las neuronas aferentes y en las neuronas del ganglio dorsal de la médula.

Tras el daño neuronal, se produce un fallo en la producción y liberación del neurotransmisor GABA, así como disminución de la actividad del cotransportador  $K^+Cl^-$  o incremento de la del cotransportador  $Na^+K^+-C^-$  o ambos (que conllevan un aumento de los niveles de  $Cl^-$ ) e incluso apoptosis de las interneuronas inhibitorias.

La pérdida de este mecanismo de inhibición se ha relacionado con el desarrollo de alodinia e hiperalgesia, y con la transformación de fibras tipo  $A\beta$  del ganglio dorsal de la médula, que normalmente no transmiten estímulos dolorosos, en neuronas capaces de transmitirlos.

Existe evidencia clínica de una leve eficacia de los agonistas del receptor GABA-B, como el Baclofeno. Sin embargo, las Benzodiazepinas, cuya acción se basa en su interacción con el receptor GABA-A, no han demostrado ser eficaces sobre este tipo de mecanismo.

### **2.2.2.2. Receptores opioides**

Se ha descrito un descenso de la expresión de receptores tipo  $\mu$  en el ganglio dorsal de la médula tras el daño nervioso, lo que explica la pérdida de respuesta a los opioides en pacientes que desarrollan dolor neuropático.

Por el contrario, la inflamación que se produce en pacientes con dolor agudo de tipo nociceptivo supone un aumento del número y afinidad de receptores  $\mu$ , y explica la eficacia de los opioides en este caso.

### **2.2.2.3. Vías descendentes**

Las vías descendentes que se encargan de modular la transmisión del dolor se originan en estructuras supraespinales como la sustancia gris periacueductal, locus caeruleus, gyrus cingulado anterior, amígdala e hipotálamo.

Se ha demostrado que estas vías pueden producir la inhibición de la sensibilidad dolorosa o facilitar su transmisión, y que factores como el contexto en el que se produce el daño o las emociones pueden influenciar su respuesta.

La posible razón de reforzar la transmisión de la señal dolorosa tras un daño es que suponga una ventaja evolutiva relacionada con la supervivencia. Los mecanismos implicados son la activación y cambios en la expresión de genes de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA y AMPA.

Los neurotransmisores inhibitorios implicados son norepinefrina, serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) y opioides endógenos. La disminución de la actividad de estas sustancias tras el daño nervioso, explica además la gran comorbilidad entre dolor, depresión, ansiedad y trastornos de sueño que se produce en aquellos pacientes que desarrollan dolor neuropático.

Estos mecanismos explican la eficacia de fármacos como agonistas de receptores opioides  $\mu$  e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, incluidos los antidepresivos tricíclicos, que no sólo mejoran el dolor sino también reducen los síntomas depresivos, la ansiedad y los trastornos del sueño.

## Manejo del dolor neuropático

### 3.1. Tratamiento farmacológico

La forma más efectiva de manejo en el tratamiento del dolor neuropático es la terapia farmacológica. Sin embargo, tan sólo un 40-60% de los pacientes logran alcanzar una mejoría significativa del dolor gracias a los fármacos.

#### 2.2.2. Antidepresivos

Fármacos como los antidepresivos tricíclicos (ADT) (p.ej.: Amitriptilina, Nortriptilina, e Imipramina), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (p.ej.: Fluoxetina), inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (p.ej.: Venlafaxina y Duloxetina), inhibidores de la monoamino oxidasa (p.ej.: Moclobemida) y otros antidepresivos han sido utilizados en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, los más frecuentemente empleados son ADT e IRSN.

Los antidepresivos pueden ser eficaces en el tratamiento del dolor crónico tanto en pacientes con síntomas depresivos como en pacientes sin síntomas de depresión, lo que sugiere mecanismos analgésicos independientes a su acción antidepresiva.

Además, presentan un beneficio adicional reduciendo síntomas de ansiedad y de depresión y trastornos del sueño, presentes en el 30-65% de los pacientes con dolor crónico y que pueden jugar un papel en la perpetuación de dicho dolor.

Los mecanismos de acción descritos que pueden justificar la acción analgésica de estos fármacos incluyen aumento de la disponibilidad de la norepinefrina a nivel supraespinal, activación de receptores opioides endógenos tipo  $\mu$  y  $\delta$ , bloqueo de canales de sodio e inhibición de receptores glutamatérgicos tipo NMDA.

Ensayos clínicos randomizados y controlados (ECR) han demostrado la eficacia de los ADT en cuadros como neuropatía diabética, neuralgia postherpética y dolor central postinfarto. A pesar de su eficacia en síndromes de afectación periférica, como neuropatía diabética y neuralgia postherpética, no han demostrado ser útiles en otros como neuropatía asociada a VIH o radiculopatías a nivel lumbar.

Existen menos ensayos que hayan estudiado el papel de los ISRS, pero estos han demostrado ser menos eficaces en comparación con el uso de los ADT.

Los IRSN, más recientemente estudiados para el uso en cuadros de dolor neuropático, han probado su eficacia y son considerados, al igual que los ADT, como fármacos de primera línea. Dentro de ellos, la Duloxetina ha sido más estudiada en

comparación con la Venlafaxina y por tanto, es de los IRSN el fármaco más recomendado.

En las siguientes tablas se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción, y los efectos adversos más comúnmente descritos, precauciones y contraindicaciones de los antidepresivos ADT e IRSN en el tratamiento del dolor neuropático.

TABLA 4. Prescripción de los antidepresivos

Fármaco	Dosificación	Recomendación
IRSN	60-120mg, 1comp/día (duloxetina) 150-225mg, 1comp/día (venlafaxina)	Fuerte (Primera línea)
ADT*	25-150mg, 1comp/día o dividido en 2	Fuerte (Primera línea)

\*Los antidepresivos tricíclicos tienen generalmente una eficacia similar; los de tercera generación (amitriptilina, imipramina y clomipramina) no están recomendados a dosis superiores a 75mg/día en adultos de 65 años y mayores debido a sus efectos adversos anticolinérgicos y de sedación, y al riesgo potencial de caídas; se ha descrito un mayor riesgo de muerte súbita con dosis de ADT superiores a 100mg/día.

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

TABLA 5. Efectos adversos comunes, Precauciones y Contraindicaciones de los antidepresivos

Fármaco	Efectos adversos	Precauciones	Contraindicaciones	Comentarios
ADT	Cardiotoxicidad (arritmias, bloqueos de conducción, infarto de miocardio), ansiedad, confusión, sedación, efectos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa), hipotensión ortostática, ganancia de peso, mayor riesgo de suicidio	Precaución en pacientes con historia de mareo, hipertrofia prostática, retención urinaria, estreñimiento crónico, glaucoma o aumento de presión intraocular, ideación suicida; y en su uso concomitante con ISRS, IRSN o tramadol	Fase de recuperación tras infarto de miocardio, arritmias (particularmente bloqueos), porfiria y uso concomitante con IMAOs	ECG de screening en adultos mayores de 40 años; control de FC y PA en pautas de dosis descendentes; control ECG con dosis superiores a 150mg/día; control del peso, especialmente en pacientes diabéticos
Duloxetina (IRSN)	Náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, sedación, sequedad de boca, hiperhidrosis y ansiedad	Precaución en pacientes con historia de manías, mareos, eventos hemorrágicos o toma de anticoagulantes, y en su uso concomitante con ISRS o tramadol	Uso concomitante de IMAOs e hipertensión refractaria al tratamiento	Control de PA en pacientes hipertensos y/o enfermos cardiacos, especialmente durante el primer mes de tratamiento; los fumadores alcanzan el 50%

				de los niveles en plasma en comparación con los no fumadores
<i>Venlafaxina (IRSN)</i>	Náuseas, pérdida de apetito, sedación, insomnio, ansiedad, sequedad de boca, hiperhidrosis y estreñimiento	Precaución en pacientes con hipertensión; y en su uso concomitante con ISRS o tramadol	Uso concomitante con IMAOs	Control de PA

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

### 2.2.3. Anticonvulsivos

Aunque son muchos los fármacos anticonvulsivos estudiados en cuadros de dolor neuropático, sólo los gabapentinoides (p.ej.: Gabapentina y Pregabalina) son actualmente recomendados. Carbamazepina y Oxcarbazepina, fármacos que han sido ampliamente utilizados como terapia de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático en síndromes como la neuralgia del trigémino, no han podido demostrar evidencias de su eficacia en otros cuadros con síntomas de dolor que no sea descrito como intenso, intermitente o lacinante.

Muchos ERC han estudiado el uso de los gabapentinoides en síndromes como neuropatía diabética, neuralgia postherpética, y otros cuadros de dolor neuropático como el dolor neuropático de origen central o cuadros de dolor postquirúrgico, y han demostrado su eficacia como fármacos de primera línea.

El mecanismo de acción de los gabapentinoides se basa en su unión y bloqueo de la subunidad  $\alpha 2\delta$  de canales de Ca dependientes de voltaje de los terminales presinápticos, disminuyendo la liberación de neurotransmisores como glutamato, noradrenalina, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y sustancia P.

Gabapentina y Pregabalina son fármacos muy similares. Sin embargo, la afinidad de unión de la Pregabalina por la subunidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de Ca voltaje dependientes es unas 6 veces mayor que la de la Gabapentina. Este hecho explica que la Pregabalina haya resultado más eficaz utilizando menores dosis, lo que puede traducirse en una menor tasa de efectos adversos.

En las siguientes tablas se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción, y los efectos adversos más comúnmente descritos, precauciones y contraindicaciones de los gabapentinoides.

TABLA 5. Prescripción de los anticonvulsivos

Fármaco	Dosificación	Recomendación
Gabapentina	1200-3600mg dividido en 3 dosis	Fuerte (Primera línea)
Gabapentina de liberación prolongada o gabapentina enacarbil*	1200-3600mg dividido en 2 dosis	Fuerte (Primera línea)

Pregabalina	300-600mg dividido en 2 dosis	Fuerte (Primera línea)
-------------	----------------------------------	---------------------------

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

TABLA 6. Efectos adversos comunes, Precauciones y Contraindicaciones de los anticonvulsivos

Fármaco	Efectos adversos	Precauciones	Contraindicaciones	Comentarios
<i>Gabapentina</i>	Somnolencia, sensación de mareo, ganancia ponderal, edemas, visión borrosa, diarrea, sequedad de boca, riesgo aumentado de ideación suicida	Los antiácidos pueden reducir su biodisponibilidad	No presentan interacciones medicamentosas	Control de peso, especialmente en pacientes diabéticos.
<i>Pregabalina</i>	Somnolencia, sensación de mareo, ganancia ponderal, edemas, visión borrosa, diarrea, sequedad de boca, riesgo aumentado de ideación suicida		No presentan interacciones medicamentosas	Control de peso, especialmente en pacientes diabéticos; en comparación con gabapentina, pregabalina resulta más predecible en cuanto a su absorción intestinal y sus características farmacocinéticas

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

## 2.2.4. Opioides

Numerosos ERC han probado la eficacia de los opioides (p.ej.: Morfina, Oxidona, Metadona, Tramadol, y otros) en el tratamiento de síndromes periféricos, como la neuralgia postherpética o la neuropatía diabética y, centrales, como el dolor tras una lesión medular o el dolor postinfarto.

Producen su efecto analgésico actuando sobre receptores opioides tipo  $\mu$ ,  $\kappa$  y  $\delta$ , inhibiendo así la transmisión de la señal dolorosa. El Tramadol, un opioide menor, actúa sobre el receptor  $\mu$  y adicionalmente, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. Este efecto sobre la serotonina explica que el Tramadol pueda dar lugar a un síndrome serotoninérgico cuando es administrado junto a fármacos con su mismo mecanismo de acción, por lo que debe usarse con precaución cuando se prescribe junto a los antidepresivos.

TABLA 7. Agonistas opioides

Morfina	Agonista $\mu$	Opioide mayor
Metadona	Agonista $\mu$ , antagonista $\kappa$	Opioide mayor
Oxicodona	Agonista $\mu$	Opioide mayor
Tramadol	Agonista $\mu$ , inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina	Opioide menor sintético

Aun habiendo demostrado su eficacia, los opioides no son recomendados como fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático debido a sus efectos adversos (p.ej.: náuseas, vómitos, anorexia, estreñimiento, somnolencia, confusión, mareo) que son difíciles de evitar y representan una importante causa de abandono del tratamiento. Además, pueden producir tolerancia, dependencia y adicción, y en ocasiones, pueden inducir paradójicamente hiperalgesia.

En la siguiente tabla se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción. Las guías de manejo del dolor crónico no neoplásico recomiendan comenzar con la menor dosis efectiva, y monitorizar las señales de abuso.

TABLA 8. Prescripción de los fármacos opioides

Fármaco	Dosificación	Recomendación
Morfina	Dosificación y pauta variable; no existe dosis máxima indicada; sin embargo, no se recomienda exceder los 120mg/día de morfina).	Segunda-tercera línea
Oxicodona		
Metadona		
Tramadol	200-400mg/día, en 2 o 3 dosis	Segunda-tercera línea

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

## 2.2.5. Antiinflamatorios

La inflamación que se produce tras el daño nervioso participa en la sensibilización, tanto periférica como central y, es uno de los mecanismos descritos que permiten la cronificación del dolor.

Existen muchos estudios sobre el papel de los antiinflamatorios no esteroideos y de los corticosteroides en el tratamiento del dolor postoperatorio y que han podido demostrar su eficacia. Sin embargo, estos estudios no han aportado datos sobre sus efectos a largo plazo en el desarrollo de dolor crónico.

Los corticosteroides han sido recomendados para aliviar el dolor del cuadro de herpes zoster en la fase aguda de la enfermedad pero los estudios han probado que su administración no resulta eficaz en la prevención del desarrollo de la neuralgia postherpética.

### **2.2.6. Antagonistas NMDA**

Los antagonistas glutamatérgicos tipo NMDA han demostrado reducir el proceso de sensibilización a nivel central gracias a su papel fundamentalmente en el SNC. Dentro de este grupo, el fármaco mejor estudiado ha sido la Ketamina.

En el dolor persistente postoperatorio la administración de dosis altas de Ketamina por vía intravenosa ha probado reducir de forma significativa el dolor cuando se compara con dosis bajas de Ketamina, infusión epidural o con placebo.

Los receptores NMDA están implicados en el desarrollo de la tolerancia a opioides, y aunque el uso de antagonistas NMDA puede reducir el consumo de opioides en el periodo postoperatorio, en la práctica clínica ha obtenido pobres resultados en la prevención de este proceso.

### **2.2.7. Lacosamida**

La Lacosamida es un compuesto sintetizado como posible fármaco antiepiléptico, que parece tener también efectos analgésicos.

Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para intensificar de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de Na dependientes de voltaje (efecto que da como resultado la estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y la inhibición de la activación neuronal repetitiva, sin afectar la excitabilidad neuronal fisiológica).

Por otro lado, se une a la proteína 2 mediadora de la respuesta a la colapsina (CRMP-2), una fosfoproteína que se expresa principalmente en el sistema nervioso y que se encarga de inhibir la subunidad del receptor N-metil-D-aspartato, un modulador en la transmisión de la señal dolorosa.

La Lacosamida ha demostrado su eficacia y seguridad a largo plazo en estudios realizados sobre pacientes con polineuropatía diabética.

### **2.2.8. Agentes tópicos y cremas**

#### **2.2.8.1. Lidocaína, parche al 5%**

La administración tópica del parche de Lidocaína al 5% ha demostrado tener un efecto analgésico eficaz en el tratamiento de la neuralgia postherpética y sobre síntomas como la alodinia.

Su mecanismo de acción aún no está claro, pero se cree que actúa bloqueando canales de calcio y reduciendo la transmisión de la señal dolorosa. Su absorción

sistémica es escasa; sin embargo, su aplicación tópica resulta una buena opción de tratamiento en cuadros de dolor neuropático periférico. Hasta el momento, la administración tópica de lidocaína no ha demostrado ser eficaz en dolor de tipo central.

En la siguiente tabla se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción. Los principales efectos adversos consisten en reacciones locales (p.ej.: eritema o rash, prurito) en el lugar de su aplicación.

TABLA 9. Prescripción de parche de Lidocaína 5%

Fármaco	Dosificación	Recomendación
Lidocaína parche 5%	1-3 parches en el lugar de dolor una vez al día durante 12h	Segunda línea (dolor neuropático periférico)

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

### 2.2.8.2. Capsaicina: parche al 8%; crema al 0.075%

La Capsaicina es un ligando altamente selectivo capaz de activar de forma transitoria el receptor vanilloide tipo 1 (TRPV1). La interacción con este receptor en los sistemas sensoriales aferentes produce disfunción del os terminales nociceptivos.

La Capsaicina ha demostrado producir un efecto rápido y sustancial aliviando el dolor entre la segunda y la décima semana después de su aplicación, en estudios de pacientes con neuralgia postherpética y polineuropatía distal asociada a VIH. A pesar de su efecto en cuadros de dolor neuropático periférico, la Capsaicina carece de efectos sobre el dolor a nivel central.

En la siguiente tabla se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción. Debe ser administrada por un facultativo, o por el paciente debidamente informado. Los principales efectos adversos consisten en reacciones locales en el lugar de su aplicación: dolor, quemazón, eritema, prurito, erupción papular.

En las siguientes tablas se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción. Los efectos adversos más comúnmente descritos son reacciones locales en lugar de su aplicación: eritema, dolor, edema y exantema papular.

TABLA 10. Prescripción de Capsaicina

Fármaco	Dosificación	Recomendación
Capsaicina, parche 5%	1-4 parches en el lugar de dolor, durante 30-60min, cada 3 meses	Segunda línea (dolor neuropático periférico)
Capsaicina, crema 0.0075%	3-5 veces al día	Segunda línea (dolor neuropático periférico)

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

### 2.2.8.3. Toxina botulínica

La toxina botulínica es una proteína neurotóxica sintetizada a partir de zepas de la bacteria *Clostridium botulinum*, de la que existen 7 serotipos distintos denominados de A-G.

Experimentos animales han confirmado que la toxina botulínica A inhibe la secreción de sustancia P y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, lo que supone la supresión directa de los receptores nociceptivos y explican su efecto analgésico en el tratamiento del dolor neuropático.

Recientes ERC han confirmado que la administración subcutánea de toxina botulínica A logra un efecto analgésico mayor y reduce el consumo de fármacos opioides en comparación con la Lidocaína y placebo. A pesar de estos resultados, son necesarios más ERC con un mayor número de pacientes para verificar el efecto analgésico de la toxina botulínica A.

En las siguientes tablas se recoge información reciente sobre recomendaciones en su prescripción de la toxina botulínica A.

TABLA 11. Prescripción de Toxina botulínica

Fármaco	Dosificación	Recomendación
Toxina botulínica A (Subcutánea)	50-200 unidades en el lugar de dolor, cada 3 meses	Tercera línea (dolor neuropático periférico)

Tabla adaptada. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. Mayo Clin. Proc. 2015; 90 (4): 532-545.

## 3.2. Tratamiento no farmacológico

Aunque el tratamiento farmacológico constituye el pilar fundamental en el manejo del dolor neuropático, el uso exclusivo de fármacos no es siempre suficiente para alcanzar un adecuado control del dolor. Cuando no se logra alcanzar el nivel de analgesia suficiente incluso utilizando dosis máximas o cuando los efectos secundarios de los fármacos limitan su uso, otros métodos no farmacológicos suponen opciones que pueden resultar eficaces como complemento a la terapia farmacológica.

Las formas principales de tratamiento no farmacológico aparecen representadas en la siguiente tabla.

TABLA 12. Tratamiento no farmacológico

<b>Tratamiento psicológico</b>	Terapia cognitivo-conductual Terapia conductual Entrenamiento de autohipnosis
<b>Tratamiento físico</b>	Masajes Movilización articular Electroestimulación transcutánea o TENS Estimulación magnética repetitiva transcraneal Acupuntura

<b>Tratamiento neuroquirúrgico</b>	<i>Ablación</i>	Avulsión o sección nerviosa Rizotomía dorsal Tratotomía espinotalámica Talamotomía Cingulotomía Lobotomía frontal Destrucción del córtex sensitivo primario
	<i>Neuromodulación</i>	Estimulación de nervios periféricos Estimulación de médula espinal Estimulación cerebral profunda Estimulación del córtex motor

### 3.2.1. Tratamiento psicológico

El dolor neuropático comunmente cursa con trastornos como depresión, ansiedad y una pobre calidad de vida. Las intervenciones psicológicas buscan cambiar los pensamientos, creencias y comportamientos de estos pacientes en respuesta al dolor, y lograr así reducir estos trastornos y conseguir aliviar, de manera indirecta, el dolor.

La terapia cognitivo-conductual, la terapia conductural y la autohipnosis son las formas de abordaje de estos cuadros desde el punto de vista psicológico.

La efectividad de estos tratamientos en pacientes con dolor neuropático ha demostrado ser eficaz en estudios preliminares. Los mecanismos básicos por los que el dolor neuropático genera estos trastornos emocionales y cognitivos son aún desconocidos.

### 3.2.2. Tratamiento físico

Tras los masajes, la electrofisioterapia es la forma principal de terapia física, y es asimismo una alternativa frecuente a los tratamientos farmacológicos.

Una de las formas más simples de electrofisioterapia es la electroestimulación percutánea (o transcutánea) de los nervios, comúnmente conocida por sus siglas en inglés como TENS (transcutaneous electrical nerve stimulation).

Otras técnicas son la estimulación magnética transcraneal repetitiva (en inglés, repetitive transcranial magnetic stimulation –rTMS-) que ha demostrado una eficacia transitoria en dolor neuropático tanto central como periférico, y la acupuntura. Ésta última es una forma de medicina tradicional ampliamente extendida como forma de aliviar el dolor y que ha demostrado cierto efecto en algunos casos de dolor neuropático; sin embargo, los mecanismos por los que es capaz de inducir su efecto analgésico aún no son conocidos.

### 3.2.3. Tratamiento quirúrgico

Los pacientes con dolor neuropático a menudo no responden adecuadamente al tratamiento farmacológico usado exclusivamente ni a la combinación con terapias no farmacológicas y su dolor pasa a considerarse refractario.

Estudios recientes han valorado el efecto de estos tratamientos intervencionistas en muchos cuadros de dolor neuropático, como son herpes zoster y neuralgia postherpética, neuropatía diabética y otras neuropatías periféricas, lesión medular y dolor central postinfarto, radiculopatías y síndrome de fallo de cirugía de espalda, síndrome de dolor regional complejo, y neuralgia y neuropatía del trigémino.

Estos estudios concluyen que la efectividad de estas intervenciones es limitada. No más de un 40-60% de los pacientes obtienen una recuperación, ni siquiera parcial, de su dolor.

Los tratamientos neuroquirúrgicos se dividen en dos categorías: ablación nerviosa y neuromodulación.

Las técnicas de ablación son consideradas como la última opción terapéutica ya que suponen una lesión del sistema nervioso que comúnmente logra tan sólo una pequeña mejoría. Recientes estudios con modelos animales han demostrado que la ablación del nervio puede desencadenar a largo plazo potenciación de sinapsis del córtex cerebral relacionado con la percepción del dolor.

En contraste, las técnicas de neuromodulación (estimulación de nervios periféricos, estimulación de médula espinal, estimulación cerebral profunda o estimulación del córtex motor) no conllevan un daño neural y logran una mayor aceptación por los pacientes.

La estimulación medular espinal es una de las opciones terapéuticas más frecuentes para casos de dolor neuropático refractario. Esta técnica se basa en la teoría de la puerta de entrada, y sus efectos sobre la percepción del dolor están en relación con la activación de inhibidores GABAérgicos y colinérgicos de interneuronas de la médula espinal. Existe evidencia clínica sobre la eficacia de la estimulación medular en casos refractarios de síndrome de espalda quirúrgico, síndrome de dolor regional complejo, polineuropatía diabética y lesión nerviosa periférica.

Los efectos secundarios más frecuentes de la estimulación medular son mal funcionamiento del neuroestimulador, infección de la herida quirúrgica, migración de los electrodos, etc.

Una de las posibles explicaciones para la pérdida de efecto de la estimulación medular es que muchos sistemas de inhibición endógena, que se encuentran activados en cuadros de dolor neuropático crónico, sean suprimidos por el bloqueo que produce el neuroestimulador.

### **3.3. Combinación de terapias**

En la práctica clínica, a menudo utiliza la combinación de dos o mas fármacos de forma empírica para lograr un mayor control del dolor, disminuyendo los efectos adversos al disminuir la dosis de cada uno de ellos. Sin embargo, existen pocos estudios sobre terapias combinadas que aporten una evidencia suficiente de su uso en el tratamiento del dolor neuropático.

La combinación de gabapentina y morfina en pacientes con neuropatía diabética y neuralgia postherpética ha probado ser más eficaz con una menor tasa de efectos secundarios en comparación con el uso de cada uno de los fármacos por separado. Asimismo han sido estudiadas las combinaciones de gabapentina y oxicodona, pregabalina y oxicodona y, pregabalina y parche al 5% de lidocaína.

Más allá de la combinación de dos o más fármacos, las terapias que combinan tratamientos farmacológicos y no farmacológicos han demostrado también mejores resultados. Un ejemplo de ello es el uso combinado de pregabalina y la electroestimulación transcutánea (TENS) que ha probado mayor eficacia que su uso por separado el tratamiento de cuadros de polineuropatía diabética.

# 4

## Manejo de una patología frecuente: Neuralgia postherpética

La neuralgia postherpética (NPH) se define clínicamente como un cuadro de dolor neuropático caracterizado por alodinia e hiperalgesia de un territorio nervioso o dermatoma que persiste durante al menos de 1 a 3 meses después de la erupción característica producida por la reactivación del virus varicela zoster (VVZ).

La historia natural de la NPH comienza con los síntomas de la infección aguda por herpes zoster (HZ), que incluyen entumecimiento, picor y dolor durante la fase prodrómica, seguidos de una erupción vesicular dolorosa que persiste durante 3-4 semanas.

En aproximadamente un 20-25% de los casos de HZ, los síntomas dolorosos persisten durante meses o años después de que las lesiones se hayan resuelto; afectando a los mismos dermatomas en los que apareció la erupción cutánea.

La incidencia de HZ aproximadamente se duplica cada década después de los 50 años. Este hecho puede ser explicado en parte por la reducción de la inmunidad celular frente al VVZ que se produce con la edad. Por tanto, la edad avanzada supone un factor de riesgo para el desarrollo de NPH. Otros factores de riesgo descritos son el sexo femenino, la presencia de pródromos, y el grado de severidad de la erupción cutánea e intensidad del dolor.

El manejo de NPH puede dividirse en la prevención y tratamiento de la infección por HZ y, el tratamiento del dolor neuropático una vez que se ha desarrollado la NPH.

La infección por HZ precede a la NPH, y la primoinfección del VVZ en forma de varicela precede a su vez al HZ. Por tanto, la vacunación es uno de los pilares en la prevención de este trastorno. Se recomienda vacunar frente a la varicela a todos los niños menores de 13 años y a los mayores de 13 que no hayan padecido la enfermedad. Sin embargo, la vacuna no ha demostrado proporcionar protección a largo plazo en la prevención de HZ y NPH. Por esta razón, está asimismo aprobado el uso de una vacuna frente a HZ en individuos a partir de 50 años.

Aunque su eficacia es controvertida, se ha propuesto que el uso de antivirales en el tratamiento del HZ puede disminuir la duración o el riesgo de desarrollar NPH. Para que resulten efectivos deberían ser administrados en las primeras 72 horas a partir del comienzo de la erupción cutánea. Sin embargo, en la práctica clínica el diagnóstico de HZ rara vez se realiza dentro de las primeras 72h.

A pesar de la vacunación, la incidencia de NPH está en aumento, y su manejo supone un reto terapéutico. Las guías actuales recomiendan como tratamiento de la NPH el uso de gabapentinoides (gabapentina y pregabalina), antidepresivos tricíclicos (ADT),

opioides, agentes tópicos y combinación de terapias con diferentes mecanismos de acción.

## Terapias orales

Los gabapentinoides, gabapentina y pregabalina, han demostrado ser eficaces y son considerados fármacos de primera línea en el tratamiento de la NPH.

Existen diferentes formulaciones para la Gabapentina, con diferente dosificación. Para la Gabapentina de liberación inmediata se recomiendan tres dosis diarias, y aunque en la práctica clínica esta dosificación puede variar, no se recomienda exceder este número de dosis. Además, estudios retrospectivos han mostrado que los pacientes tardan una media de 10 semanas en alcanzar dosis terapéuticas. La Gabapentina de liberación inmediata se ha asociado a una alta tasa de efectos adversos en pacientes con NPH (28% de los pacientes refieren sensación de mareo y 21% somnolencia).

Estas desventajas han conducido a mejorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad a través del desarrollo de dos formulaciones de Gabapentina de liberación prolongada: Gabapentina gastroenteral y Gabapentina enacarbil. La Gabapentina gastroenteral reduce su dosificación a una dosis diaria, y la mayoría de pacientes alcanzan dosis terapéuticas dentro de las 2 primeras semanas; Gabapentina enacarbil se pauta en dos dosis diarias y su efecto terapéutico tarda tan sólo entre 4 días y 1 semana. En cuanto a sus efectos adversos, cuando comparemos estas dos nuevas formulaciones con la Gabapentina de liberación inmediata, la Gabapentina gastroenteral se ha asociado a una tasa baja de efectos adversos (11% de sensación de mareo y 5% de somnolencia) mientras que no existen diferencias con Gabapentina enacarbil (22% de sensación de mareo y 27% de somnolencia).

La pregabalina, el sucesor inmediato de la Gabapentina de liberación inmediata, se pauta en dos o tres dosis diarias. Estudios retrospectivos muestran que se requieren de 5 a 9 semanas en alcanzar dosis terapéuticas, y ensayos clínicos han probado que se asocia con una tasa ligeramente mayor de efectos adversos que la gabapentina de liberación inmediata (aproximadamente 29% de los pacientes refieren sensación de mareo y 18% somnolencia).

Los antidepresivos tricíclicos (ADTs) como Amitriptilina, Nortriptilina y Desipramina han sido comúnmente utilizados para el tratamiento del dolor asociado a NPH y son considerados como fármacos de primera línea. Aunque han demostrado su eficacia, los estudios sugieren que no funcionan bien en pacientes con NPH con ciertos tipos de dolor descritos como quemazón o alodinia, por ejemplo. Además, son mal tolerados y se asocian a una alta tasa de efectos adversos, sobretudo a cardiotoxicidad, por lo cual su uso requiere precaución en pacientes de edad avanzada, que precisamente son los que con más frecuencias sufren NPH. La Amitriptilina es el ADTs más ampliamente extendido, a pesar de que Desipramina y Nortriptilina presentan una tasa menor de efectos adversos.

Los fármacos opioides (oxicodona, morfina, metadona y tramadol) son también comúnmente utilizados en el tratamiento de pacientes con NPH. Debido a sus efectos adversos, la posibilidad de su mal uso y abuso y, del desarrollo de dependencia física, son recomendados como fármacos de segunda línea.

## **Tratamientos tópicos**

Los parches de lidocaína al 5% y de capsaicina al 8% son también considerados tratamientos de primera línea. La lidocaína al 5% proporciona un ligero alivio del dolor en algunos casos, en comparación con las terapias orales, pero presenta mayor seguridad y tolerabilidad. Sin embargo, el parche de capsaicina al 8% ha demostrado tener un efecto analgésico mínimo en pacientes con NPH.

De forma similar al parche de capsaicina al 8%, la crema de capsaicina al 0.075% ha probado un mínimo efecto analgésico, y es recomendado como alternativa de segunda o tercera línea.

## **Combinación de fármacos**

La combinación de fármacos más “rentable” es gabapentinoides junto anestésicos locales, debido a la baja probabilidad de interacciones con otros fármacos. La combinación de pregabalina y el parche de lidocaína al 5% ha demostrado ser efectiva en pacientes con NPH que no habían respondido previamente a la medicación en monoterapia, y es bien tolerada, asociando la mayoría de efectos adversos al uso de pregabalina.

Otros estudios también han demostrado la eficacia al combinar gabapentina con nortriptilina o morfina, resultando esta combinación más eficaz que el uso de cada uno de los fármacos por separado. La tasa de efectos adversos tampoco es mayor que la de su uso en monoterapia; sin embargo, cada uno de ellos presenta una alta tasa de efectos adversos específicos, especialmente los ADTs y opioides.

# 5

## Bibliografía

1. Nicola Torrance, Blair H. Smith, Michael I. Bennett, Amanda J. Lee. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *The Journal of Pain*, Vol. 7, No. 4 (April), 2006: 281-289.
2. Jamie S. Massengill, John L. Kittredge. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider. *Journal of Pain Research*. 2014; Vol. 7: pp 125-132.
3. Ian Gilron, Ralf Baron, Troels Jensen. Neuropathic Pain: Principles of Diagnosis and Treatment. *Mayo Clin. Proc.* 2015; 90 (4): 532-545.
4. Bo Xu, Giannina Descalzi, Hai-Rong Ye, Min Zhuo, Ying-Wei Wang. Translational investigation and treatment of neuropathic pain. *Molecular Pain*. 2012; 8 (15).
5. Yvonne C. Lee, Nicholas J. Nassikas, Daniel J. Clauw. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Research and Therapy*. 2011; 13: 211.
6. Steven P. Cohen, Jianred Mao. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014; 348.
7. Kai McGreevy, Michael M. Bottros, Srinivasa N. Raja. Preventing Chronic pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl*. 2011; 5(2): 365-372.

# 6

## **Agradecimientos**

Gracias a la directora de mi trabajo por su infinita e indulgente paciencia.