

## Aspectos novedosos, relevantes y prácticos del tratamiento del dolor neuropático

A. Oteo-Álvaro<sup>a</sup> y M. T. Marín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Hospital Virgen de la Torre. Madrid. Vocal del Grupo para el Estudio e Investigación del Dolor de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (SECOT). <sup>b</sup>Centro de Salud General Ricardos. Madrid. España.

**Es difícil calcular la prevalencia de dolor neuropático (DN) en la población española, aunque se estima que está presente en el 40% de los casos de dolor crónico. Su tratamiento no es fácil y debemos elegir entre los diferentes fármacos el más adecuado teniendo en cuenta su efectividad según datos obtenidos de estudios clínicos bien diseñados, el alivio de la comorbilidad asociada al DN y el menor número de efectos secundarios posibles. En este sentido, trabajos como el realizado por Finnerup NB, que establece un algoritmo de tratamiento, son de gran ayuda al clínico a la hora de elegir el más adecuado. En él se recomiendan los antiepilépticos gabapentina y pregabalina como los fármacos de primera elección, recurriendo a los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y opioides (tramadol y oxicodona) como alternativas ante la falta de respuesta o intolerancia.**

Oteo-Álvaro A, Marín MT. Aspectos novedosos, relevantes y prácticos del tratamiento del dolor neuropático. *Rev Clin Esp.* 2006; 206(11):570-2.

New, relevant and practical aspects of the treatment of neuropathic pain

**In the Spanish population it is difficult to calculate the prevalence of neuropathic pain (NP) although it is estimated that it is present in 40% of the cases of chronic pain. The treatment is not easy and we must choose between the different drugs, the most appropriate taking into account the effectivity in data from clinical trials, relief of comorbidities associated to NP and less side effects.**

**In this way, the Finnerup NB's work establishes an algorithm of treatment of NP and it is very helpful for clinicians in order to choose the most suitable treatment. In this work, the author recommends antiepileptic drugs, like gabapentin and pregabalin as first choice treatments. Amitriptyline, a tricyclic antidepressant and opioids must be used only when there is a lack of response or intolerance.**

### Introducción

En España se calcula que la prevalencia del dolor neuropático (DN) es de aproximadamente el 40% de los casos de dolor crónico, estando presente en un 10% de pacientes con dolor de espalda<sup>1</sup>. La prevalencia real es difícil de establecer en nuestro país debido a que los estudios de DN no tienen una uniformidad de criterios de diagnóstico y a la falta de un registro de pacientes<sup>2</sup>. A pesar de ello, su tratamiento dista mucho de ser eficaz en todos los pacientes, encontrando frecuentemente el uso de fármacos no apropiados como son los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los mio-relajantes y ansiolíticos, y raramente opioides, fármacos antidepresivos y antiepilépticos. Podemos hablar de tres principios generales para su tratamiento:

1) Los AINE no son útiles en el DN, pudiendo ser necesarios en los cuadros clínicos donde se asocie DN a dolor nociceptivo, para tratar este último.

2) Tampoco debemos utilizar en dolor crónico y DN, ansiolíticos/miorrelajantes, que además de no ser efectivos pueden provocar dependencia<sup>3</sup>.

3) Hay que tener en cuenta la comorbilidad asociada al DN eligiendo los fármacos que, además de su eficacia, mejoran los trastornos del sueño y del estado de ánimo y provocan el menor número de efectos secundarios.

### Fármacos antidepresivos

Conocemos el efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos desde hace más de 40 años, y es más precoz y a dosis menores que el efecto antidepresivo<sup>4</sup>. Su actividad es debida al incremento de la concentración de neurotransmisores monoaminérgicos, serotonina y noradrenalina, por inhibición de la recaptación neuronal. En el manejo del DN se usan principalmente amitriptilina (25 mg por la noche hasta llegar a 100 mg/día) y nortriptilina (10 a 100 mg/día), que además de su efecto analgésico mejoran las alteraciones del sueño y la depresión. Tienen importantes efectos secundarios destacando: hipotensión ortostática, depresión miocárdica y arritmias (lo que limita el uso en cardiopatas y ancianos), sedación, hipotensión postural y

Correspondencia: Á. Oteo-Álvaro.

Hospital Virgen de la Torre.

C./ Puerto de Lumberras, 3-5.

28031 Madrid. España.

Correo electrónico: angeloteo@mi.madridtel.es

Aceptado para su publicación el 16 de junio de 2006.

efectos anticolinérgicos como visión borrosa y sequedad de boca que en ocasiones obligan a suspender el tratamiento. De hecho una publicación oficial del Ministerio de Sanidad encuadra a los tricíclicos dentro de un grupo de fármacos denominados «no apropiados para el anciano» por sus efectos secundarios<sup>5</sup>.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina) pueden ser usados en determinadas ocasiones con menor grado de evidencia en control del dolor crónico y menor efectividad que los antidepresivos tricíclicos en DN<sup>6</sup>. Los denominados antidepresivos de acción dual, venlafaxina y duloxetina, poseen a bajas dosis una acción inhibidora sobre la recaptación de serotonina mayor que sobre noradrenalina, aumentando ésta al hacerlo la dosis<sup>7</sup>.

Duloxetina (60-120 mg/día) ha demostrado una reducción del DN secundario a neuropatía diabética con una diferencia estadísticamente significativa frente a placebo a partir de las 24 horas de uso, siendo considerada segura y bien tolerada<sup>8</sup>.

### Antiepilépticos

Actúan estabilizando la membrana neuronal, logrando así el efecto analgésico. Se han usado en DN muchos antiepilépticos (AE), aunque sólo poseen indicación en el tratamiento del DN carbamazepina en la neuralgia esencial del trigémino y glossofaríngeo, gabapentina en todo tipo de DN y pregabalina en DN periférico, aunque parece ser que tendrá en breve la indicación en todo tipo de dolor neuropático (central y periférico).

Gabapentina (900-3600 mg/día). Su mecanismo de acción de la gabapentina se realiza por medio de su unión a la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales del calcio voltaje dependiente, reduciendo la liberación de neurotransmisores en la sinapsis neuronal<sup>9,10</sup>. Tiene como efectos adversos más frecuentes la somnolencia, mareo y ataxia, que habitualmente desaparecen en el transcurso de una o dos semanas y generalmente no obligan a suspender el tratamiento.

Pregabalina (150 a 600 mg/día) actúa de igual forma que gabapentina<sup>9,10</sup>, pero presenta mayor afinidad por la subunidad  $\alpha_2\delta$  de los canales del calcio voltaje dependientes<sup>11</sup>. Incluso para las mismas concentraciones séricas, la potencia de pregabalina es 2,5 veces superior a la de gabapentina. Tiene una rápida absorción oral y no se une a proteínas plasmáticas, por lo que posee pocas interacciones con otros medicamentos. Carece de metabolismo hepático y tiene una eliminación renal inalterada. Pero aunque ambos fármacos comparten un semejante mecanismo de acción, presentan diferencias farmacocinéticas que pueden ser clínicamente relevantes. Así, mientras la absorción de pregabalina presenta una cinética lineal que determina una buena correlación entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada, la gabapentina presenta una cinética saturable y no lineal. Esto se traduce en una mayor variabilidad inter e intraindividual en cuanto a concentración sérica alcanzada y en una menor previsibilidad de acción con gabapentina que

con pregabalina. Por otro lado, la mayor duración de acción de pregabalina frente a gabapentina permite su administración oral en dos dosis en lugar de tres. La mayor comodidad de dosificación facilita, por tanto, el cumplimiento terapéutico.

Pregabalina mejora también las comorbilidades asociadas al dolor mejorando la interferencia con el sueño y la calidad de vida. Destaca, por tanto, su eficacia, tolerabilidad y seguridad<sup>11</sup>. Se ha demostrado eficaz en DN refractario a gabapentina, antidepresivos tricíclicos y los opioides<sup>12</sup>.

Los efectos secundarios de pregabalina más frecuentes son la aparición de mareo, somnolencia y edema periférico que generalmente no obliga a suspender el tratamiento. La experiencia clínica nos indica que los efectos adversos se minimizan cuando el inicio del tratamiento se realiza con dosis inferiores a 150 mg/día (75 mg).

### Opioides

Aunque efectivos en DN tienen la limitación de sus posibles y potenciales efectos adversos, principalmente la adicción, siendo éstos menos frecuentes con el uso de opioides débiles como tramadol.

Tramadol está formado por una mezcla racémica, que logra en su conjunto su efecto analgésico por dos diferentes vías, la unión a receptores opioides  $\mu$  y un mecanismo central no opioide que aumenta la liberación e inhibe la recaptación neuronal de neurotransmisores monoaminérgicos, serotonina y noradrenalina, muy similar a los antidepresivos tricíclicos.

Son raras las complicaciones graves, como depresión respiratoria, aunque puede provocar de manera ocasional un fenómeno de tolerancia y dependencia física, por lo que su retirada debe hacerse de forma gradual. Los efectos indeseables más frecuentes son mareos, náuseas, somnolencia, sequedad de boca e hipersudoración, que aparecen en aproximadamente un 8% de los pacientes. Entre los opioides mayores se recomienda el uso de los de acción prolongada dosificados a lo largo del día para el tratamiento del dolor crónico estable: morfina, oxycodona, fentanilo transdérmico, metadona, levorfanol, hidrocodona e hidromorfona. No se recomienda meperidina, propoxifeno, ni los agonistas parciales (pentazocina, butorfanol, buprenorfina y nalbufina) por su toxicidad, posibilidad de síndrome de abstinencia y presencia de «techo» terapéutico<sup>13</sup>.

Oxycodona puede administrarse por vía intravenosa, intramuscular, intranasal, subcutánea, rectal, epidural y oral, tanto para el dolor agudo postoperatorio como crónico oncológico y no oncológico, incluyendo DN, y parece ser que tiene una farmacocinética más favorable que la morfina, con menos efectos adversos del tipo de alucinaciones y picores, aunque es menos efectiva que ésta en su administración epidural<sup>14</sup>.

### Anestésicos tópicos

La aplicación tópica de lidocaína al 5% puede ser una alternativa en aquellos casos de DN periférico y localizado. Tiene escasos efectos secundarios siempre que se aplique sobre piel sana.

Sin duda existen otros fármacos usados en DN, como los antiarrítmicos lidocaína y mexiletina, N-metil D-aspartato (NMDA) antagonistas como dextrometorfan, memantina y ketamina, pero bien por sus efectos indeseables, o bien por su escasa efectividad, su uso es limitado en la actualidad. Podemos concluir que a la hora de elegir una opción de tratamiento hay tener en cuenta datos de efectividad recogidos en estudios controlados, mantenimiento de su efecto en el tiempo, pocos efectos secundarios, mejora de la calidad de vida y bajo coste. El algoritmo de tratamiento del DN realizado por Finnerup NB<sup>15</sup>, teniendo en cuenta los indicadores NNT (número de pacientes necesarios de tratar para obtener una reducción de al menos el 50% del dolor en un paciente) y NNH (número de pacientes necesarios de tratar para que aparezca un paciente con efectos secundarios de un fármaco) en estudios controlados, puede servir como guía para un adecuado abordaje, aunque siempre es necesario tener un punto de vista multidisciplinar donde se impliquen de manera coordinada todas y cada una de las especialidades médicas y quirúrgicas que tratan el dolor.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Nordin M, Balagué F, Cedraschi Ch. Nonspecific lower-back pain. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;443:156-67.
2. Gálvez R, Rejas M, Pérez M, Gómez M. Prevalencia del dolor neuropático en España: implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. *Med Clin*. 2005; 125(6):221-9.
3. Schofferman J. Tratamiento farmacológico del dolor cervical crónico. En: Fischgrund JS, editor. *Dolor cervical*. Ed Ars Medica; 2005. p. 223-40.
4. Moreland LW, Clair WS. El uso de los analgésicos en el manejo del dolor en las enfermedades reumáticas. En: Pisetsky DS, editor. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. Manejo del dolor en las enfermedades reumáticas. 1999; 153-92.
5. Blasco Patiño F, Martínez López de Letona J, Villares P, Jiménez AP. El paciente anciano polimedicado: efectos sobre su salud y sobre el sistema sanitario. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2005;29:152-62.
6. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain Practice*. 2002;3(1):8-21.
7. Kranzler J, Gendreau J, Rao S. The psychopharmacology of fibromyalgia: a drug development perspective. *Psychopharmacology Bulletin* 2002; 36:165-213.
8. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116: 109-18.
9. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca<sup>2+</sup> influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology*. 2002;229-36.
10. Backonja MM. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurol*. 2002;59(3):14-7.
11. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M et al. Eficacia de pregabalina en el dolor neuropático evaluada en un ensayo multicéntrico, controlado con placebo, aleatorizado y doble ciego, de 12 semanas, con pautas de dosis flexible y fija. *Pain (ed esp)*. 2005;115:254-63.
12. D'Urso de Cruz E, Dworking RH, Stacey B, Siffert J, Emir B. Treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia in treatment-refractory patients: findings from a long-term open label trial of pregabalin. *Eur J Neurol* 2005;12(2):37.
13. Phillips WJ, Currier BL. Farmacología analgésica: II. Analgésicos específicos. *J Am Acad Orthop Surg (ed esp)*. 2004;3:293-305.
14. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5S):47-56.
15. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.