

# REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



## REVISIÓN MBE

## Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático

J.R. González-Escalada<sup>a,\*</sup>, M.J. Rodríguez<sup>b</sup>, M.A. Camba<sup>c</sup>, A. Portolés<sup>d</sup> y R. López<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Dolor, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>b</sup>Unidad de Dolor, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

<sup>c</sup>Unidad de Dolor, Hospital Arquitecto Marcide, El Ferrol, A Coruña, España

<sup>d</sup>Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>e</sup>Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 1 de julio de 2009; aceptado 1 de octubre de 2009

### PALABRAS CLAVE

Dolor neuropático periférico;  
Dolor neuropático central;  
Neuropatía diabética;  
Neuralgia postherpética;  
Neuralgia del trigémino;  
Dolor central;  
Algoritmo terapéutico;  
Metaanálisis

### Resumen

Con la introducción y el desarrollo de nuevos productos que han demostrado ser eficaces en el dolor neuropático (DN), se ha generado una clara necesidad de tener un algoritmo basado en la evidencia para tratar las diferentes condiciones del DN. El objetivo de este artículo es elaborar unas recomendaciones para el tratamiento del DN que estén avaladas por la *evidencia científica* y que estén consensuadas por un grupo multidisciplinar de expertos en metodología y en tratamiento del dolor. La evidencia se ha obtenido de estudios de metaanálisis que recogen la mayor información disponible para cada tipo de DN. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo por 5 revisores, que se centraron individualmente en las diferentes formas de presentación del DN. Las bases de datos consultadas fueron la Cochrane Library, EMBASE (año 2000 en adelante) y PUBMED (año 2000 en adelante), y se seleccionaron metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Finalmente, los autores, especialistas en dolor, evaluaron e hicieron las recomendaciones clínicas para el tratamiento del DN. En algunos tipos de DN, de los cuales no hay suficiente información, se han incluido recomendaciones basadas en publicaciones científicas sin evidencia con el objetivo de que estas recomendaciones proporcionen la mayor información posible acerca de su tratamiento. Se han revisado estudios de eficacia y seguridad de neuralgia postherpética (NPH), neuropatía diabética dolorosa (NDD) y neuralgia del trigémino (NT) como paradigmas de DN periférico, y también se ha recogido la escasa información existente acerca del DN central (DNC) y el dolor simpático (DS). Con los resultados obtenidos con este estudio bibliográfico y las evidencias extraídas, se ha elaborado un algoritmo de decisión con los fármacos disponibles actualmente en la farmacopea española para la NPH y la NDD; por otro lado, y de forma independiente, para la NT y, finalmente, para el DNC y el DS. En estas recomendaciones se han tenido en cuenta los tratamientos que se deben administrar inicialmente, denominados de primera elección y, posteriormente, se enumeran las alternativas de primer orden y consecutivas siguiendo

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jr.escalada@telefonica.net (J.R. González-Escalada)

la experiencia que dicta la práctica diaria según el consenso de los especialistas en dolor.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## KEYWORDS

Peripheral neuropathic pain;  
Central neuropathic pain;  
Diabetic neuropathy;  
Postherpetic neuralgia;  
Trigeminal neuralgia;  
Central pain;  
Therapeutic algorithm;  
Meta-analysis

## Recommendations for the treatment of neuropathic pain

### Abstract

The introduction and development of new products with demonstrated efficacy in neuropathic pain has generated a clear need for an evidence-based algorithm to treat the different types of neuropathic pain. The present article aims to provide recommendations on the treatment of neuropathic pain supported by the scientific evidence and agreed on by consensus by a multidisciplinary group of experts in methodology and pain management. The evidence was obtained from meta-analyses including the greatest amount of information available for each type of neuropathic pain. The literature search was performed by 5 reviewers, who focussed individually on the distinct forms of presentation of neuropathic pain. The databases consulted were the Cochrane Library, EMBASE (from 2000 onwards), and PUBMED (from 2000 onwards). Meta-analyses and randomized, controlled clinical trials were selected. Finally, retrieved articles were evaluated and clinical recommendations for the treatment of neuropathic pain were designed by the pain specialists. For some types of neuropathic pain, there is insufficient information. In these types of pain, recommendations based on scientific publications without evidence were included to provide the greatest possible amount of information on their treatment. Studies of safety and efficacy in postherpetic neuralgia (PHN), painful diabetic neuropathy (PDN), and trigeminal neuralgia (TN) were reviewed as paradigms of peripheral neuropathic pain. The scarce available information on central neuropathic pain (CNP) and sympathetic pain (SP) was also gathered. Based on the results obtained with this literature review and the evidence extracted, a decision algorithm was designed with the drugs currently available in the Spanish pharmacopeia for PHN and PDN, and separate decision algorithms were designed for TN and finally for CNP and SP. These recommendations take into account the treatments that should be used initially – first line treatments – and subsequently the alternatives are outlined in order of preference, based on daily clinical practice according to the consensus of the pain specialists.

© 2009 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El rápido desarrollo del estudio y tratamiento del dolor en los últimos años provocó una gran dispersión y diversidad en los conceptos y denominaciones referentes a este nuevo concepto patológico. La IASP (International Association for the Study of Pain) se encargó de revisar e integrar todos los conocimientos existentes hasta el momento, con la intención de crear una taxonomía uniforme; en 1994 propone aplicar el término de dolor neurogénico al “dolor iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria del sistema nervioso central o periférico”. El dolor neuropático (DN) se considera como una subentidad de aquel y se define como “dolor que se produce como consecuencia de una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso central o periférico”, omitiendo de la primera definición la inclusión del concepto “perturbación transitoria”<sup>1</sup>. Algunos autores propugnan omitir también el término “disfunción”, argumentando que al aplicar este vocablo la definición del DN se po-

dría extender a cualquier tipo de dolor permanente somático o visceral, ya que todos ellos desarrollan con el tiempo cambios funcionales en las estructuras nerviosas involucradas en la transmisión dolorosa. Sin embargo, se entiende que la definición de la IASP se refiere a la disfunción “primaria” del tejido nervioso y no incluye a la disfunción “secundaria” que se produce como consecuencia de la neuroplasticidad desencadenada por un estímulo preexistente<sup>2</sup>. Al igual que Merskey, se entiende que la definición inicial de la IASP es absolutamente clarificadora, unificadora y pretender acotar la definición al término lesión sin incluir el de disfunción primaria. Esto dejaría fuera cuadros tan frecuentes como la neuralgia del trigémino (NT) o el síndrome de dolor regional complejo tipo I, así como otros menos frecuentes donde la lesión neurológica no se pudiera objetivar<sup>3</sup>.

La denominación de DN incluye cualquier tipo de lesión o disfunción primaria que afecte tanto al sistema nervioso periférico (SNP) como central (SNC) o al sistema simpático (SNS).

Siguiendo este concepto anatómico, el DN se puede clasificar en 3 grandes categorías<sup>3</sup>: a) DN periférico: las alteraciones se originan en el SNP; b) DN central (DNC), en el que la lesión o disfunción primaria se localiza en el SNC, y c) dolor simpático (DS), cuyo origen está en la alteración del SNS.

Dado el aumento de pruebas para la eficacia de los tratamientos del DN, es importante para el clínico saber cuáles son los medicamentos más eficaces para aliviar el dolor, asociados con el menor número de efectos adversos. Es por ello que hay una clara necesidad de tener un algoritmo basado en la evidencia para tratar las diferentes condiciones del DN. Idealmente, las pruebas de las diferentes opciones de tratamientos se basan en comparaciones directas de un fármaco con otro a través de la eficacia y los efectos secundarios, aunque hay muy pocas comparaciones directas disponibles. Un enfoque bastante consistente es considerar la estimación de la eficacia y la seguridad utilizando el número necesario de pacientes a tratar (NNT) para obtener una respuesta deseable de eficacia y el número necesario (NNH) para que se presente un efecto adverso. Revisiones sistemáticas recientes han resumido los tratamientos disponibles para el DN utilizando valores NNT<sup>4,6</sup>, aunque no ha sido posible hacer lo mismo con valores NNH, dada la ausencia de esta información en los estudios que pudieran someterse a un metaanálisis.

No obstante, estas revisiones citadas deben actualizarse debido a la constante publicación de nueva información y a las limitaciones del NNT y NNH, que hacen necesario un enfoque donde puedan tenerse en cuenta aspectos sobre efectos en signos y síntomas, interacciones con otros tratamientos u otras comorbilidades no cuantificadas a través de estos indicadores. Es conveniente, además, considerar otras publicaciones interesantes, aunque de menor rigor en el diseño o análisis, que aporten información acerca de algunas particularidades en este tipo de dolor menos estudiadas.

## Material y métodos

El objetivo de este artículo es elaborar unas recomendaciones para el tratamiento del DN que estén avaladas por la evidencia científica y consensuadas por un grupo multidisciplinar de expertos en el tratamiento del dolor y en metodología.

La forma clásica de obtener esta evidencia es a través de un metaanálisis que recoja toda la información disponible, teniendo en cuenta los criterios de selección de publicaciones que deben seguirse con esa técnica, y que permita obtener parámetros cuantificables respecto a la eficacia y la seguridad de los distintos tratamientos posibles en cada tipo de DN.

Las bases de datos consultadas fueron la Cochrane Library, EMBASE (año 2000 en adelante) y PUBMED (año 2000 en adelante), seleccionando ensayos clínicos controlados y aleatorizados, así como metaanálisis. La búsqueda bibliográfica, que se llevó a cabo por 5 revisores, se dividió en las diferentes indicaciones que presentan DN como síntoma principal: dolor periférico, dolor central y DS. Finalmente, se evaluaron y se hicieron las recomendaciones clínicas para el tratamiento del DN por los autores especialistas en dolor.

La revisión de esta búsqueda ha dado lugar a plantearse como documentos de referencia 4 artículos que recogen las recomendaciones avaladas por la International Association for the Study of Pain<sup>4,7</sup>, por la European Federation of Neurological Societies (EFNS)<sup>5</sup> y por la Canadian Pain Society<sup>8</sup>. En dichos artículos se realizan metaanálisis que cumplen con todas las condiciones de calidad (tipo de estudios, número mínimo de pacientes, etc.). La medida principal de eficacia es el NNT para obtener respuesta aceptable en un paciente, que se calcula como el inverso de la diferencia de riesgos absolutos entre tratamiento y placebo, para lo cual sólo se pueden utilizar los artículos que contienen la información que permite realizar dicho cálculo. En el caso de la seguridad, lo ideal sería utilizar una medida similar (NNT para que se produzca un efecto adverso), pero no se ha podido realizar por no tener datos suficientes para ello. Posteriormente, las recomendaciones dadas por la EFNS en el artículo de 2006 se han actualizado y publicado en la National Guideline Clearinghouse (EFNS guidelines of pharmacologic treatment of neuropathic pain) en enero de 2008<sup>9</sup> (tabla 1). Se ha tenido en cuenta, además, otro metaanálisis realizado también por la International Association for the Study of Pain (2007)<sup>10</sup>, donde se toma como referencia para la medida de eficacia la escala visual analógica en lugar de la NNT.

Analizada la información antes reseñada, no parece procedente realizar un nuevo metaanálisis para obtener evidencia de la eficacia, dado que no aportaría ninguna información relevante a la ya existente; de los resultados se pueden extraer claras recomendaciones para los tratamientos basándose en su eficacia según el tipo de DN.

Sin embargo, hay algunos tipos de DN de los cuales no hay suficiente información para realizar un metaanálisis y que no están incluidos en las publicaciones citadas, pero dado el objetivo de que estas recomendaciones proporcionen la mayor información posible para el tratamiento de este dolor, se han incluido recomendaciones basadas en publicaciones científicas que no contienen parámetros tan estándares como el NNT o que no son ensayos controlados. Por otra parte, dado que el tema de la seguridad no está definido mediante metaanálisis, se ha revisado también la información disponible en diferentes publicaciones con el fin de poder establecer otros parámetros de interés, que además de los efectos adversos, tengan en cuenta el alivio de posibles síntomas, la calidad de vida o las interacciones con otros fármacos (tabla 9).

## Revisiones por cuadros clínicos

### Dolor neuropático periférico

#### Neuralgia postherpética

La neuralgia postherpética (NPH) define al dolor crónico de características neuropáticas que se localiza en la metámera en donde se produjo el herpes zóster agudo y que persiste más allá de 3 meses tras la curación de las lesiones<sup>11</sup>. Sin embargo, no hay un criterio uniforme sobre el tiempo que debe transcurrir desde que se inicia el herpes hasta la desaparición del dolor, por lo que algunos autores proponen varias fases para el dolor que acompaña al herpes zóster

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Niveles de evidencia (NE) comúnmente aceptados para este tipo de revisiones, según la EFNS guidelines of pharmacologic treatment of neuropathic pain	
I	Ensayo clínico prospectivo, controlado y aleatorizado, con valoración del resultado enmascarado, en una población representativa
II	Estudio prospectivo de grupos de cohortes pareados en una población representativa con valoración del resultado enmascarado en un ensayo controlado aleatorizado
III	Todos los otros ensayos controlados (incluyendo controles de historia natural bien definidos o pacientes que sirven como controles) en una población representativa, donde la valoración del resultado es independiente del tratamiento del paciente
IV	Evidencia desde estudios no controlados, series de casos, informes de casos u opiniones de expertos
Grados de recomendación comúnmente aceptados para este tipo de revisiones, según la EFNS guidelines of pharmacologic treatment of neuropathic pain	
A	Establecido como efectivo, inefectivo o perjudicial. Requiere al menos un estudio convincente de clase I o al menos 2 estudios consistentes convincentes de clase II
B	Probablemente efectivo, inefectivo o perjudicial. Requiere al menos 1 estudio convincente de clase II o de abrumadora evidencia de clase III
C	Posiblemente efectivo, inefectivo o perjudicial. Requiere al menos 2 estudios convincentes de clase III

(HZ): una fase aguda, en la que el dolor acompaña al período eruptivo y que habitualmente tiene una duración de 30 días desde el inicio del cuadro; una fase subaguda, que se manifiesta por la persistencia de dolor tras la desaparición de las lesiones y que debe estar resuelta durante los 3 primeros meses desde el inicio clínico, y una última fase, que recibe el nombre de NPH en la que el dolor perdura después de 3 meses desde que comenzó el cuadro<sup>12,13</sup>.

La NPH se presenta de un 2 a un 35% de los pacientes que han presentado un episodio de HZ<sup>14</sup>. La incidencia varía con la edad y así como en los pacientes jóvenes la incidencia es menor a un 5% de los casos de HZ<sup>13-15</sup>, por encima de los 60 años asciende hasta un 47%<sup>16</sup> e incluso puede llegar al 80% en los pacientes que hayan cumplido 80 años<sup>17</sup>.

Clínicamente, el cuadro se caracteriza por la presencia de dolor de distintas características: dolor continuo quemante y escociente, dolor agudo intermitente en forma de intensas parestesias que recorren la zona; algunas alteraciones sensoriales como la alodinia (dolor provocado por mínimos contactos) y de forma característica la alodinia dinámica, provocada por roce o deslizamiento suave sobre la piel afectada, se presenta de forma casi universal en esta patología, entre el 70 y el 90% de los casos de NPH<sup>18-20</sup>. Aunque a menudo la NPH se resuelve en algunos meses, en muchos pacientes el dolor persiste durante años causando un devastador impacto sobre la calidad de vida y produciendo grandes costes sanitarios<sup>21</sup>. Esta condición se considera el prototipo humano de DN crónico, ya que los pacientes presentan signos reveladores de tener múltiples trastornos neurológicos referidos tanto al SNP como al SNC<sup>22,23</sup>.

**Estudios de eficacia y seguridad.** Para tratar el dolor de la NPH, además de los analgésicos comunes se utilizan numerosos agentes farmacológicos sistémicos que también se emplean indistintamente para otros tipos de DN. De todos ellos, los 2 grupos de fármacos más utilizados son los antidepresivos (AD) y los fármacos antiepilépticos (FAE).

Los AD se utilizan desde hace años y, en particular, los AD tricíclicos (ADT)<sup>24</sup>. En la tabla 2 se encuentran reflejados todos los datos encontrados en la búsqueda de los trabajos publicados acerca de la eficacia en el tratamiento con AD y FAE para el dolor por neuralgia.

La principal limitación para la utilización de ADT es la alta incidencia de efectos secundarios, presentando un NNH (frente a placebo) de 5,7<sup>25</sup>. Algunos de estos efectos son muy mal tolerados, destacando boca seca, cansancio, mareos, sedación, estreñimiento, retención urinaria, temblor, palpitaciones, visión borrosa y aumento de peso. Aunque menos frecuentes, también se debe destacar la posibilidad de efectos más graves, como hipotensión ortostática o bradicardia por prolongación del QT, que cuestiona el tratamiento con ADT en cardiopatas con bloqueos cardíacos previos<sup>26</sup>. Para evitar los efectos secundarios de los ADT, se pueden utilizar otros AD con mecanismos similares y que por su doble acción frente a serotonina y noradrenalina se les da el nombre de AD duales. Tanto duloxetine como venlafaxina se toleran mejor que los ADT, y aunque tienen un mejor perfil de seguridad, la toxicidad hepática de la duloxetine aconseja su restricción en los pacientes con enfermedades hepáticas conocidas, de la misma forma que se debe considerar el aumento de riesgo cardíaco con el uso de venlafaxina al aumentar las cifras tensionales.

En las recomendaciones ya publicadas de algunos autores<sup>10</sup> para el tratamiento del DN, en un segundo nivel de tratamiento se sitúan los analgésicos opiáceos y el tramadol. En este sentido, algunos opiáceos han demostrado su eficacia en la NPH. En la tabla 2 se muestran los diferentes opiáceos con los resultados encontrados.

Aunque hay muchas dudas sobre los últimos mecanismos que están involucrados en la alodinia táctil dinámica, su protagonismo en la NPH ha sido motivo de múltiples investigaciones. En este sentido, los últimos hallazgos hacen sospechar que la alodinia mecánica estática se rige por mecanismos distintos que la alodinia dinámica<sup>27</sup>, entre ellos se

Tabla 2 Estudios de eficacia en neuralgia postherpética (NPH)

<b>AD</b>	<p><b>ADT:</b> los AD se utilizan desde hace años, y en particular los ADT<sup>24</sup>. Los ADT poseen distintas acciones farmacológicas, de las que cabe destacar además del bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina<sup>58</sup> el bloqueo de los canales del sodio, efecto que ha sido demostrado recientemente<sup>59</sup>. Desde hace muchos años, numerosos EAC<sup>60-61</sup> y estudios sistematizados y metaanálisis de EAC bien diseñados<sup>25,46,62,63</sup> han evidenciado que los ADT muestran una gran eficacia en el tratamiento de la NPH. En todos estos trabajos se establece un NNT similar: 2, 1, 2, 3 y 2,6. NNT final: 2, 3</p>	<p><b>Amitriptilina:</b> destaca por ser el fármaco más estudiado en la NPH, aunque algunos estudios demuestran que la desipramina<sup>64</sup> y la nortriptilina<sup>65</sup> le igualan en efectividad. También se comunicó que la combinación flufenazina con amitriptilina proporciona más alivio que el ADT administrado en monoterapia, aunque estos resultados son controvertidos, ya que en un estudio más reciente de diseño paralelo, la combinación de flufenazina con amitriptilina no mejoraba significativamente los resultados obtenidos con amitriptilina sola<sup>66</sup></p>
<b>ISRS</b>	<p><b>Antidepressivos duales -venlafaxina y duloxetina-:</b> de ambos hay poca experiencia en la NPH. Los primeros ensayos con estos fármacos les sitúan como eficaces en los cuadros que cursan con DN y depresión o ansiedad generalizada<sup>67</sup>, pero ninguno de ellos tiene EAC específicos en esta patología y tampoco han logrado la indicación terapéutica para ella, por lo que no hay evidencia de eficacia en NPH. Sin embargo, el perfil experimental y la experiencia clínica acumulada con venlafaxina hacen pensar que puede ser un AD prometedora para el dolor neuropático<sup>68</sup>. En un EAC con varios modelos de DN, la venlafaxina ha demostrado ser efectiva aun a pesar de haber utilizado dosis excesivamente bajas para las que utilizamos habitualmente para el control del dolor<sup>69</sup></p>	<p>No hay ninguna evidencia, ni experiencia en los cuadros que cursan con DN y depresión o ansiedad generalizada<sup>67</sup>, pero ninguno de ellos tiene EAC específicos en esta patología y tampoco han logrado la indicación terapéutica para ella, por lo que no hay evidencia de eficacia en NPH. Sin embargo, el perfil experimental y la experiencia clínica acumulada con venlafaxina hacen pensar que puede ser un AD prometedora para el dolor neuropático<sup>68</sup>. En un EAC con varios modelos de DN, la venlafaxina ha demostrado ser efectiva aun a pesar de haber utilizado dosis excesivamente bajas para las que utilizamos habitualmente para el control del dolor<sup>69</sup></p>
<b>Gabapentina</b>	<p>No hay ninguna evidencia, ni experiencia, ni estudios que soporten que los AD del grupo de los ISRS tengan efectividad analgésica en la NPH<sup>63</sup></p>	<p>No hay ninguna evidencia, ni experiencia, ni estudios que soporten que los AD del grupo de los ISRS tengan efectividad analgésica en la NPH<sup>63</sup></p>
<b>FAE</b>	<p>Numerosos EAC<sup>70</sup> y 1 metaanálisis bien construido demuestran, sin lugar a dudas, que la gabapentina es eficaz en NPH. Este último estudio establece un NNT combinado de 4,4 a dosis de 1.800-3.600 mg/día de este fármaco<sup>25</sup></p> <p>Segundo fármaco más estudiado en NPH tras la amitriptilina<sup>71-73</sup>. En los primeros EAC se ha establecido un NNT final de 4,9 a dosis de 300-600 mg/día<sup>25</sup>. El mecanismo por el que actúan como analgésicos estos 2 fármacos parece estar ligado a la acción sobre la subunidad <math>\alpha</math>-2-<math>\delta</math> de los canales del Ca<sup>2+</sup> dependientes del voltaje<sup>74</sup></p>	<p>Numerosos EAC<sup>70</sup> y 1 metaanálisis bien construido demuestran, sin lugar a dudas, que la gabapentina es eficaz en NPH. Este último estudio establece un NNT combinado de 4,4 a dosis de 1.800-3.600 mg/día de este fármaco<sup>25</sup></p> <p>Segundo fármaco más estudiado en NPH tras la amitriptilina<sup>71-73</sup>. En los primeros EAC se ha establecido un NNT final de 4,9 a dosis de 300-600 mg/día<sup>25</sup>. El mecanismo por el que actúan como analgésicos estos 2 fármacos parece estar ligado a la acción sobre la subunidad <math>\alpha</math>-2-<math>\delta</math> de los canales del Ca<sup>2+</sup> dependientes del voltaje<sup>74</sup></p>
<b>Carbamazepina</b>	<p>No ha demostrado ninguna eficacia en otros tipos de DNP a excepción de la NT<sup>4</sup></p>	<p>No ha demostrado ninguna eficacia en otros tipos de DNP a excepción de la NT<sup>4</sup></p>

(Continúa)

**Tabla 2** Estudios de eficacia en neuralgia postherpética (NPH) (continuación)

	No permiten verificar su efectividad en NPH por aportar resultados inconsistentes
<b>Ácido valproico</b>	No hay EAC específicos en NPH y sólo en un subgrupo de pacientes con esta patología de un estudio global en DN cabe extraer resultados, que desafortunadamente no han resultado positivos <sup>76</sup>
<b>Lamotrigina</b>	De hecho, la primera evidencia de eficacia de los opiáceos en DN fue la demostración de la eficacia del tratamiento con morfina en NPH <sup>77</sup>
<b>Morfina</b>	Un EAC evidencia que la oxícodona es efectiva en NPH <sup>78</sup> disminuyendo tanto el dolor continuo como el dolor paroxístico y la alodinia
<b>Oxícodona</b>	Otros autores destacan el papel de la buprenorfina en el DN, señalando que tanto en numerosos modelos experimentales como en estudios preclínicos la buprenorfina ha demostrado poseer un peculiar efecto antihiperalgesico mantenido en distintos tipos de DN <sup>79</sup>
<b>Buprenorfina</b>	El tramadol se debe considerar como un opiáceo distinto, ya que su peculiar mecanismo analgésico actuando sobre las aminas neuromoduladoras le permite situarse en una primera línea en el tratamiento de la NPH. En un estudio comparativo con clomipramina, el tramadol a dosis medias-altas demostró la misma efectividad que el ADT, e incluso superior, con menor incidencia de efectos secundarios <sup>80</sup> . En una revisión sistemática sobre el tramadol en dolor neuropático se demuestra la gran eficacia del fármaco. El metaanálisis de este estudio permite establecer un NNT de 3,8 frente a placebo. Este fármaco demostró igual eficacia que la morfina y superior a clomipramina, pero con menos efectos secundarios. Su NNH es de 8,3 en 3 EAC frente a placebo <sup>81</sup>
<b>Tramadol</b>	En 2 EAC frente a placebo, los parches de lidocaína al 5% demostraron ser mas efectivos que el excipiente en aliviar los síntomas locales de la NPH, específicamente la alodinia dinámica <sup>82,83</sup> , con un gran beneficio en la calidad de vida de los pacientes <sup>84</sup> . Estos resultados se han repetido al ensayar el parche en otros cuadros de DPN que cursan con alodinia <sup>85</sup> . Un EAC demostró mejor eficacia del parche de lidocaína al 5% frente a pregabalina en pacientes con NPH <sup>35,86,87</sup> . El parche de lidocaína es efectivo frente a los síntomas neuropáticos típicos del dolor, como sensación de escozor, hormigueo y pinchazos en NPH <sup>88</sup>
<b>Lidocaína</b>	También se han ensayado otros fármacos locales, como la capsaicina, para el tratamiento de la NPH <sup>89</sup> . Aunque parece efectiva, no se ha podido evidenciar que su eficacia sea superior al placebo, por la disparidad de resultados <sup>90</sup> y la dificultad de asegurar el ciego del grupo control en el diseño de los EAC, por las características “sensoriales activas” de la capsaicina <sup>91</sup> . En una revisión reciente de EAC, la capsaicina al 0,075% frente a placebo ofrecía un NNT de 5,7 a las 8 semanas de tratamiento de un DN de cualquier origen y un NNT de 6,4 a las 4 semanas de tratamiento <sup>92</sup> . Recientemente se ha realizado un EAC multicéntrico para probar el beneficio de la aplicación de un parche con altas concentraciones de capsaicina (al 8%) en pacientes con NPH con excelentes resultados y buena tolerancia <sup>93</sup>
<b>Capsaicina</b>	
<b>Tópicos</b>	

AD: antidepresivos; ADT: antiepilépticos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NNH: número necesario de paciente a tratar para que se presente un efecto adverso; NNT: número necesario de pacientes a tratar para obtener una respuesta deseable de eficacia; NT: neuralgia del trigémino.

señala especialmente la responsabilidad de la proliferación glial con activación de los astrocitos y la microglia, así como la producción de citocinas proinflamatorias en el asta dorsal<sup>28</sup>. Pero también es importante el descenso del tono GABAérgico inhibitorio, secundario a la baja expresión y el descenso de la actividad neuronal de GAD65 (una isoforma de la enzima ácido-glutámico decarboxilasa) que se encuentra fuertemente ligada a la producción de GABA espinal<sup>29</sup>. Este último mecanismo pone de nuevo en primer plano el importante papel que pueden jugar los fármacos con actividad tónica sobre las vías descendentes GABAérgicas en el tratamiento del dolor acompañante al HZ<sup>30,31</sup>.

Precisamente la alodinia, componente primordial del DN en la NPH<sup>13,32</sup>, ha motivado que los productos dirigidos a su alivio, como los parches de lidocaína al 5%, se hayan situado en la primera línea de los algoritmos de tratamiento de esta entidad<sup>4,33,34</sup> (fig. 1). En la tabla 2 se describen los estudios del parche de lidocaína al 5% que demostraron su eficacia en la alodinia dinámica.

En un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con el parche de lidocaína al 5% frente a pregabalina se pudo demostrar que hubo una mayor respuesta en el grupo del parche (el 62,2 frente al 46,5%) y la reducción en la escala NRS fue también superior en ese grupo<sup>35</sup>.

No hay evidencia suficiente que permita aconsejar el uso de otros productos en el tratamiento de primera línea de la alodinia y otros síntomas evocados de la NPH. En una revisión reciente se establece que solamente hay pobres evidencias de que ketamina, alfentanil y morfina, utilizadas por vía intravenosa, tengan algún beneficio y, por tanto, quedarían reservadas para una segunda línea de tratamiento<sup>36</sup>.

### Neuropatía diabética dolorosa

La neuropatía diabética dolorosa (NDD) es una de las complicaciones más temidas de la diabetes mellitus (DM)<sup>37,38</sup> y se define como la presencia de dolor por alteración de los nervios periféricos a causa de la DM. Se puede manifestar clínicamente de diversas formas y su presencia es reflejo de una alteración funcional multifactorial de los nervios periféricos, cuyo origen primordial y fundamental es el daño isquémico por afectación de los vasa nervorum<sup>39</sup>.

La mayoría de los pacientes con NDD describe DN en las zonas acras, fundamentalmente en los pies, que además del sufrimiento les ocasiona altos grados de invalidez e importante deterioro de la calidad de vida<sup>40,41</sup>. El dolor en la NDD se percibe como el resultado de la suma de 2 percepciones: una puramente sensorial, y la otra afectiva y emocional producida por 2 sentimientos: uno de carácter inmediato que genera un fenómeno de "evitación" del contacto y otro ligado al temor de las consecuencias limitantes del daño neurológico. De estos sentimientos conjuntos nacen conductas emocionales de frustración, ansiedad y depresión<sup>42</sup> que empeoran la percepción dolorosa y que aportan elementos complejos y de amplificación que suelen complicar la terapia cuando el dolor permanece durante largo tiempo<sup>43</sup>.

La NDD afecta aproximadamente al 50% de los pacientes portadores de DM, pero solamente un 11% de ellos desarrolla DN, es decir, afortunadamente sólo un 5% de los pacientes con DM desarrollará DN<sup>44</sup>. La presencia de NDD es más

frecuente en pacientes con DM del tipo 2 y, según numerosos estudios, su aparición y severidad están relacionadas de forma directa con el deficitario control de las cifras de glucemia<sup>37,44,45</sup>. Habitualmente, la NDD se manifiesta por dolor continuo, de localización inicial en regiones distales de los miembros inferiores, generalmente bilateral, con distribución en calcetín, que inicialmente afecta a las plantas de los pies y regiones acras, y que evoluciona hacia regiones más proximales de las extremidades inferiores y, finalmente, afecta a otros territorios como las regiones distales de los miembros superiores y, en última instancia, al tórax<sup>37</sup>. El dolor se percibe habitualmente como mortecino y constante, quemante y punzante, y se manifiesta con claros componentes neuropáticos, como escozor frecuente, disestesias, entumecimiento, alodinia mecánica y debilidad en los miembros<sup>46</sup>. Todo esto afecta a la marcha del paciente, interfiere con el sueño y altera de forma considerable su calidad de vida<sup>40,45</sup>. Se ha detectado que los pacientes con NDD tienen una incidencia de depresión mayor que los pacientes con DM sin esta complicación<sup>42,43</sup> e incluso mayor que la que presentan otros grupos de pacientes portadores de dolor crónico de otras etiologías<sup>47</sup>.

*Estudios de eficacia.* La NDD, al igual que la NPH, puede ser tratada con eficacia por los mismos grupos farmacológicos descritos para aquella patología<sup>35,48</sup>, y que hemos señalado en la parte relativa a NPH, y que en el caso de la revisión de NDD se encuentran descritos por grupos terapéuticos en la tabla 3.

### Neuralgia del trigémino

La NT se define como "un cuadro de dolor paroxístico, lancinante y de breve duración, generalmente de 5-20 s de duración", generalmente unilateral y localizado en el territorio de una o más ramas del nervio trigémino. Afecta con mayor frecuencia a las ramas II (maxilar) o III (mandibular), si bien en su evolución la neuralgia puede extenderse a otra/s rama/s. El dolor puede aparecer de forma espontánea o ser desencadenado por estímulos externos sobre determinadas zonas sensibles en el territorio de alguna de las ramas del V par. No suele acompañarse de déficit neurológico en los casos idiopáticos y la detección de anomalías sensitivas debe sugerir la presencia de una neuralgia sintomática. La NT se puede dividir a su vez en: *a)* clásica (idiopática), secundaria a una compresión vascular del nervio trigeminal en el ángulo pontocerebeloso o por una causa no fundada, o *b)* sintomática, cuando es secundaria a tumoraciones benignas o metastásicas en el ángulo pontocerebeloso. Los pacientes con neuralgia sintomática se consideran menos respondedores al tratamiento<sup>49</sup>. El patrón temporal es recurrente, con fases sintomáticas de meses o años de duración que se alternan con remisiones de duración variable.

*Epidemiología.* El trigémino es el principal nervio sensitivo de la cabeza y el nervio motor de la masticación. Se llama así por presentar 3 ramas: oftálmica, maxilar y mandibular, que recogen la sensibilidad de casi toda la cara. La NT presenta una incidencia anual de 4,5 por cada 100.000 personas<sup>50</sup>, siendo algo más frecuente en mujeres que en varones, con una edad de presentación en las etapas medias y tardías de la vida.

Tabla 3 Estudios de eficacia en neuropatía diabética

<b>AD</b>	<p><b>ADT:</b> hay numerosos EAC que demuestran que los ADT son eficaces en la NDD<sup>45</sup>. En particular, hay 10 EAC de diseño transversal que incluyen un total de 198 pacientes y en los que se evidencia que todos los ADT son sumamente efectivos en la NDD, tanto los que manifiestan un efecto esencialmente noradrenérgico (maprotilina, desipramina, nortriptilina) con NNT de 2,5, como los que tienen una acción más equilibrada entre los efectos serotoninérgicos y noradrenérgico (amitriptilina, imipramina y clomipramina) con NNT de 2,1 (1,8-2,6)<sup>61,94,95</sup>. En un metaanálisis reciente<sup>62</sup> se evalúa globalmente la efectividad del los AD en el dolor neuropático, descartando las cefaleas y migrañas. Se consideraron 50 EAC con un total de 2.515 pacientes y que incluyeron 19 AD. En sus resultados se concluye que los ADT son efectivos con un NNT de 2 global para todo tipo de DN, siendo más efectivo para la NDD (NNT: 1,3) que para la NPH (NNT: 2,2)</p> <p><b>ISRS:</b> la efectividad en aliviar el DN de los AD ISRS es, cuanto menos, cuestionable. Hay 2 EAC con pequeño número de pacientes que muestran discreto efecto (aunque significativo) de la paroxetina y citalopram en la NDD, con un NNT de 6,8<sup>95,96</sup>; por otro lado, un gran estudio EAC con fluoxetina evidencia que este fármaco no ejerce ningún efecto sobre el dolor neuropático<sup>61</sup></p> <p><b>ISRN -bupropion-:</b> en un EAC con pequeño número de pacientes con DN, bupropion, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, muestra una eficacia relevante con un NNT de 1,6<sup>97</sup>. En modelos experimentales de DN en rata, este producto manifiesta un potente efecto antialodínico, muy superior al resto de los AD<sup>31</sup>, aunque la controversia está servida, porque a pesar de este espectacular NNT, no hay otras experiencias que hayan repetido estos resultados, e incluso en un EAC reciente en un modelo clínico de dolor mixto como es la lumbalgia, bupropion no consiguió mejorar los resultados del placebo</p>
<p><b>AD duales:</b> la venlafaxina y la duloxetina, son AD no tricíclicos que tienen una acción dual equilibrada sobre serotonina y noradrenalina similar a la de los ADT, a los que aventajan por una menor incidencia de efectos secundarios</p>	<p><b>Duloxetina:</b> la duloxetina ha demostrado eficacia en varios EAC<sup>98-100</sup>. Un estudio sistematizado reciente indica un NNT de 5,8 con dosis de 60 mg/día de duloxetina frente a placebo, para un beneficio del 50% y un NNT de 5,7 (4.5 a 5,7) para una dosis de 120 mg de duloxetina<sup>101</sup>, mientras que otro estudio sistematizado hace un cálculo de NNT de 5,2 y 4,9, respectivamente, para ambas dosis<sup>102</sup>. En estudios abiertos de extensión de los EAC, la duloxetina mantuvo su eficacia durante 6 meses, mostrando menos efectos secundarios que otros tratamientos habituales - gabapentina, amitriptilina o venlafaxina<sup>103</sup> y sin diferencias significativas en las tasas de discontinuación del tratamiento, aunque el grupo de duloxetina mejoró el índice de dolor corporal en las subescala del SF-36 y del EQ-5D, en comparación con el resto. Los estudios sistematizados calculan un NNH de 15 para la duloxetina frente a placebo<sup>101</sup></p>
<p><b>Anticonvulsivantes.</b> Hay pocos estudios sistematizados con los primeros FAE por el escaso número de EAC que se realizaron en dolor</p>	<p><b>Venlafaxina:</b> la venlafaxina ha sido un fármaco menos estudiado en dolor, y sólo 2 EAC efectuados en NDD muestran efecto analgésico en dosis superiores a los 75 mg/día, con un NNT combinado de 3,7<sup>60,104</sup></p> <p><b>Carbamazepina:</b> la carbamazepina demuestra eficacia en la NT con una NNT de 1,7<sup>4,105</sup>, mientras que en NDD sólo se ha realizado un EAC con escaso número de pacientes</p>

(Continúa)



Tabla 3 Estudios de eficacia en neuropatía diabética (continuación)

<p><b>Oxcarbamecepin:</b> manifiesta la misma eficacia que carbamecepin para la NT, pero se han obtenido resultados contradictorios en su eficacia en la NDD. Mientras que un EAC con 146 pacientes muestra eficacia significativa (<math>p = 0,01</math>) frente a placebo en dosis variables desde 300 a 1.800 mg/día<sup>106</sup>, otro EAC con 141 pacientes con NDD no muestra diferencia significativa con placebo a dosis de 1.200 mg/día<sup>107</sup>, y un tercer EAC con 347 pacientes con NDD repartidos en 3 grupos con dosis de 600, 1.200 y 1.800 mg/día del fármaco, falla en demostrar eficacia en la variable principal del estudio y obtienen resultados parciales en las variables secundarias entre grupos<sup>108</sup></p>
<p><b>Gabapentina:</b> ha demostrado eficacia con relevancia clínica sólo a dosis altas. En estudios sistematizados de EAC en DN global agrupando todas las condiciones y todas las dosis el NNT, se sitúa en 5, 1, pero incluyendo sólo los EAC con dosis por encima de 2.400 mg/día el NNT es 3,8<sup>4</sup></p>
<p><b>Pregabalina:</b> un nuevo fármaco del mismo grupo de FAE que gabapentina (ligando de la subunidad <math>\alpha</math>-2-<math>\delta</math> de los canales del calcio dependientes del voltaje), ha evidenciado ser efectivo en la NDD<sup>109</sup>. En el período de precomercialización del fármaco se realizaron 6 EAC con placebo, multicéntricos que incluyeron 1.628 pacientes con NDD de 1 a 5 años de evolución. En 5 de estos estudios se utilizó pregabalina a dosis fijas diarias de 75, 150, 300 y 600 mg/día, y en 1 se utilizaron dosis flexibles que fueron repartidas en 2 tomas al día, entre 150 y 600 mg según respuesta individual de cada paciente, deduciéndose que la dosis media eficaz de pregabalina se sitúa en 475 mg/día. Varios EAC (fases 2, 3 y posteriores) han evidenciado que dosis medias y altas de pregabalina son eficaces de forma dependiente de la dosis<sup>110-113</sup>. Estos EAC evidencian la efectividad de pregabalina en la NDD a dosis superiores a 300 mg, siendo significativamente superior la dosis de 600 mg/día. En un estudio sistematizado reciente, de 13 estudios publicados, se seleccionaron 3 EAC de calidad comparable, que incluían 728 pacientes con NDD, de los que 476 recibieron pregabalina en dosis variable desde 75 a 600 mg/día. El NNT de pregabalina se sitúa en 4,2 (3,4-5,4) con un NNH más desfavorable que gabapentina, de 11,7. Un nuevo FAE está siendo ensayado con cierto éxito en la NDD, la lacosamida<sup>114</sup> cuyos estudios de eficacia lo sitúan por delante de sus congéneres</p>
<p>Otros FAE de primera generación lorazepam, fenitoina y valproato sódico- y algunos otros de segunda generación -topiramato, lamotrigina, tiagabina y zonisamida- no muestran evidencia de eficacia en la NDD, es poco consistente o incluso contradictoria<sup>115,116</sup></p>
<p><b>Opiáceos</b></p> <p><b>Morfina:</b> los analgésicos opiáceos han demostrado eficacia en el DN<sup>75</sup>. Como se explicaba en párrafos anteriores, la primera evidencia de efectividad de los opiáceos en DN fue en un EAC con placebo en NPH, que comparaba lidocaína intravenosa con morfina<sup>81</sup>: en este estudio ambos tratamientos fueron efectivos, pero la mayoría de los pacientes señaló a la morfina como la más eficaz</p>
<p><b>Oxicodona:</b> la oxicodona sola o combinada con FAE o ADT ha evidenciado gran eficacia en pacientes con DN<sup>117,118</sup>. En 2 EAC se demuestra que la oxicodona sola mejora los síntomas dolorosos y la calidad de vida de pacientes con NDD<sup>119,120</sup>. Otros estudios demuestran que la oxicodona mejora el efecto antihiperalgésico de la gabapentina</p>
<p><b>Tramadol:</b> en un EAC para evaluar la efectividad de tramadol comparada con placebo, se evidenció que este fármaco es capaz de aliviar el dolor, las parestesias y la alodinia en los pacientes con NDD<sup>121</sup>. Además, la efectividad de este tratamiento se mantiene en el tiempo<sup>122</sup>. El tramadol es efectivo en los pacientes con polineuropatía con un NNT de 4,3<sup>123</sup>. Estudios recientes han demostrado que el paracetamol sinergia la acción nociceptiva del tramadol, por lo que se utiliza como estrategia en la farmacopea con la presentación de galénicas mixtas con ambos productos<sup>124</sup></p>
<p>Los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, ketamina por vía intravenosa y dextrometorfano por vía oral, han demostrado leve analgesia en la NDD<sup>125</sup> y los resultados son poco consistentes, por lo que su utilización no puede ser aconsejada</p>
<p><b>Lidocaína:</b> un EAC mostró una eficacia comparable entre el parche de lidocaína al 5% y pregabalina en pacientes con DPN, mostrando el parche de lidocaína al 5% un perfil de seguridad muy favorable, con mejora en la satisfacción del paciente y en su calidad de vida<sup>85-87</sup></p>
<p><b>Tópicos</b></p> <p>AD: antidepresivos; ADT: antidepresivos tricíclicos; DN: dolor neuropático; DNP: dolor neuropático periférico; EAC: ensayo clínico aleatorizado y controlado; FAE: fármacos antiepilépticos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NDD: neuropatía diabética dolorosa; NNH: número necesario de paciente a tratar para que se presente un efecto adverso; NNT: número necesario de pacientes a tratar para obtener una respuesta deseable de eficacia; NPH: neuralgia postherpética; NT: neuralgia del trigémino.</p>

Tabla 4

## Diferencias entre neuralgia esencial y sintomática

Características	Neuralgia esencial	Neuralgia sintomática
Etiología	Desconocida	Lesión orgánica
Edad	Mayores de 50 años	Menores de 50 años
Afectación	Unilateral	Unilateral o bilateral
Tipo de dolor	Paroxístico, latigazos	Continuo
Puntos gatillo	Frecuentes	Infrecuentes
Déficit neurológico	Ausente	Frecuente, reflejo corneal
Diagnóstico	Historia clínica	Resonancia nuclear
Tratamiento	Médico o quirúrgico	Cirugía frecuente

**Fisiopatología.** El dolor puede ser desencadenado por estímulos que normalmente no lo producen, como el tacto, el roce del viento, masticar, etc. La causa más frecuente de la NT es la compresión vascular de la raíz del nervio en su punto de entrada en la protuberancia, descrito por primera vez por Jannetta en 1967<sup>51</sup>; dicho origen constituye el 80-90% de los casos. Esta compresión se puede deber a: a) una tumoración propiamente dicha; b) por la interposición de un vaso sanguíneo, o c) por alteración del contenido de la fosa posterior por desplazamiento de la raíz nerviosa contra un vaso sanguíneo o contra la base del cráneo.

**Diagnóstico.** El diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa, sobre todo, en la anamnesis, donde la exacta localización del dolor, intervalos libres, puntos sensitivos bucofaciales, desencadenantes al masticar, etc., son orientativos. En la exploración física hay que tener presente la distribución anatómica de las 3 ramas del V par (oftálmica, maxilar y mandibular) y la evaluación sensitiva facial, reflejo corneal con examen de los músculos masticadores que adquieren una particular relevancia.

Los criterios de la International Headache Society (Headache, 2004) para el diagnóstico de la NT esencial son: a) ataques paroxísticos de dolor facial o frontal con una duración de entre 1 s y 2 min, que afectan a una o más divisiones del nervio trigémino; b) el dolor presenta al menos 2 de las siguientes características: intenso, agudo, superficial o punzante. Se produce por estimulación de zonas gatillo o por factores desencadenantes, como comer, hablar, lavarse la cara o los dientes, etc.; c) los ataques son característicos de cada individuo; d) no hay déficit neurológico, y e) no es atribuible a otras causas de dolor facial.

El examen complementario por excelencia, ante la duda, es la resonancia magnética. Ello nos permitirá una selección mejor de los pacientes que serían beneficiarios de la descompresión microvascular.

**Formas clínicas.** La NT se puede dividir a su vez, en: a) clásica (idiopática), secundaria a una compresión vascular del nervio trigeminal en el ángulo pontocerebeloso o por una causa no fundada, o b) sintomática, cuando es secundaria a tumoraciones benignas o metastásicas en el ángulo pontocerebeloso. Los pacientes con neuralgia sintomática se consideran menos respondedores al tratamiento<sup>49</sup>.

El patrón temporal es recurrente, con fases sintomáticas de meses o años de duración que se alternan con remisiones de duración variable (tabla 4).

La mayoría de los estudios realizados, en DN, se ha llevado a cabo en 3 indicaciones fundamentales: NPH, neuropatía diabética y NT<sup>52</sup>. La información acerca de la eficacia de las alternativas farmacoterapéuticas se encuentra recogida en la tabla 5 con los estudios de eficacia seleccionados.

Apoyándonos en la demostrada eficacia de los fármacos en estos tipos de DN, los médicos los administramos en otros tipos de DN, tanto central como periférico.

En tema de seguridad de las alternativas farmacoterapéuticas utilizadas en la NT los efectos adversos más frecuentes de los fármacos recomendados como primera línea de tratamiento en este tipo de DN se encuentran en los estudios registrados en la tabla 6.

#### Dolor neuropático central

El comité de taxonomía de la IAPS define el DNC como el causado por una lesión primaria o una disfunción en la médula espinal, tallo cerebral, tálamo, córtex y estructuras supratálamicas. El rasgo común anatómico de todas las lesiones, según Tasker<sup>53</sup>, parece ser la extensión en el tracto espinotalámico o en la proyección rostral talamoparietal.

Como DN proveniente del daño en la neurona primaria sensorial, aparece pérdida de la sensibilidad somática en la zona dolorida perceptible, y no hay ninguna correlación entre la extensión de la lesión y la severidad del dolor, por lo general asociado con sensibilidad anormal. El rasgo común anatómico de las lesiones causantes del dolor está en la extensión espinotalámica y en la porción ventral posterior talamoparietal.

Su distribución metamérica tiene correlación con la localización de la lesión en el cerebro o la médula espinal.

Su aparición puede ser instantánea, pero normalmente suele aparecer después de un período prolongado desde que se produce la lesión.

El dolor suele ser espontáneo y continuo y puede ser aumentado o evocado por estímulos somáticos, no tiene una cualidad característica y es diferente de unos pacientes a otros.

Su etiología es muy variable, siendo las más importantes:

**Tabla 5** Estudios de eficacia en neuralgia del trigémino (NT)

Carbamacepina	Constituye la primera línea de tratamiento con un alivio adecuado en el 70-80% de los casos. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis de 200 mg/día, llegando hasta 1.200 mg/día (nivel A). Su NNT es de 1,8 (rango, 1,3-2,2) <sup>126</sup> . La carbamacepina (200-1.200 mg/día) es el tratamiento de elección en la NT, y se estudió hace 40 años en 3 estudios controlados con placebo que incluían un total de 150 pacientes, de ellos un estudio clase II y uno clase III (revisiones sistemáticas clase I) y un estudio clase II sobre el efecto de la carbamacepina en la frecuencia y la intensidad de las crisis paroxísticas <sup>127</sup> . Su uso se complica por los factores farmacocinéticos y por los efectos adversos que produce <sup>128</sup>
Oxcarbacepina	Este fármaco tiene un mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que la carbamacepina (nivel B). Puede usarse como tratamiento inicial de la NT <sup>129</sup> y estudios en grupos pequeños de pacientes han demostrado que es igual de efectiva que la carbamacepina (Attal, 2006), y es bien tolerada y eficaz en pacientes epilépticos ancianos. Tres estudios a doble ciego comparan la oxcarbacepina (dosis media de 1.038 mg/día) con la carbamacepina (dosis media de 734 mg/día), si bien sólo uno de ellos se ha publicado <sup>130</sup> . El metaanálisis de estos estudios incluyen un total de 130 pacientes, siendo tanto la reducción encontrada en el número de crisis como el manejo global igualmente buenas con ambos fármacos (el 88% de los pacientes tuvieron un alivio de las crisis > 50%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas. Estos estudios no fueron controlados con placebo, lo que ha impedido poder calcular el NNT. Lo que sí se ha demostrado es que la eficacia de ambos fármacos disminuye con el tiempo
Anticonvulsionantes	Fenitoína: fue el primer FAE utilizado en la NT, con resultados positivos si bien sólo hay publicados estudios clase IV (revisiones sistemáticas clase I) <sup>128</sup> Lamotrigina, gabapentina, ácido valproico, pregabalina y topiramato: han sido propuestos en los pacientes refractarios a la carbamacepina y oxcarbacepina. Se han evaluado, pero en estudios no controlados y en grupos pequeños de pacientes. Sólo hay estudios clase IV donde se reportan los beneficios de la lamotrigina, gabapentina o topiramato en este tipo de neuralgias <sup>131</sup>
AD	La eficacia de los ADT en el tratamiento del DN (en general) es modesta, con el agravante de los efectos secundarios a que pueden dar lugar. Debido a ello se ha ido imponiendo la utilización de los nuevos fármacos AD (IRSN), si bien todavía es difícil obtener información basada en la evidencia respecto a estos fármacos en el tratamiento del DN. En el caso de la NT, los AD (ADT e IRSN) no han demostrado ningún nivel de eficacia
Combinaciones de fármacos de segunda línea	Las combinaciones suelen reducir los efectos colaterales, por la menor dosificación de cada uno de ellos y el efecto sinérgico involucrado, con resultados superiores a la monoterapia <sup>132,133</sup> Cuando los fármacos de primera línea han fallado, pueden utilizarse otros fármacos, solos o en combinación. Entre ellos se encuentran los siguientes: baclofen, tizanida, tocainida, clonacepan, lidocaína intravenosa, etc., no hay ensayos clínicos que avalen su utilización. Sólo se han realizado pequeños estudios clase II (10-15 pacientes) con baclofen, en los cuales se ha comprobado una reducción en el número de crisis <sup>134</sup> en pacientes resistentes a carbamacepina

AD: antidepresivos; ADT: antidepresivos tricíclicos; DN: dolor neuropático; FAE: fármacos antiepilépticos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; NNT: número necesario de pacientes a tratar para obtener una respuesta deseable de eficacia.

- Las lesiones vasculares en el cerebro y en la médula.
- La esclerosis múltiple.
- Lesiones traumáticas de la médula espinal y del cerebro.
- Siringomielia y siringobulbia.
- Mielitis secundarias a virus.
- Tumores.
- Abscesos.
- Epilepsia.

Hay grandes diferencias en la prevalencia de las etiologías del DNC, y las lesiones de la médula espinal son las de mayor prevalencia, seguidas de las de la esclerosis múltiple y después los ictus.

El DN resultante de la lesión de la médula espinal puede estar localizado unilateralmente o bilateralmente muy difuso y situado a nivel o por debajo de la lesión, suele ser a menudo severo en el periné, es generalmente continuo con una sensación quemante, presenta fuertes dolores paroxís-

ticos y puede presentar un dolor visceral que llegue a hacerse insoportable.

Cuando la lesión es cervical o torácica puede presentarse una respuesta exagerada de los centros simpáticos medulares, la cual se puede desencadenar por estrés, fatiga o un simple movimiento.

En el cerebro las lesiones limitadas al mesoencéfalo causan DN; las lesiones vasculares, sea cual sea su etiología (infarto, hemorragia o malformación), cursan en un porcentaje elevado con dolor. La localización de la lesión en el tálamo es importante cuando se demostró en un trabajo que sólo aparecía DN en los pacientes que presentaban lesión en la zona ventral posterior del tálamo. La localización habitual del dolor es unilateral: es un dolor muscular con calambres u opresión, que presenta hiperpatía disestesia y, a veces, alodinia. Además, se suele presentar dolor visceral con molestias en la vejiga y el dolor es paroxístico.

**Tabla 6** Estudios de seguridad en neuralgia del trigémino (NT)

Carbamacepina	Los efectos adversos sobre el SNC, como mareos, ataxia y diplopia dependen de las dosis iniciales del fármaco, por ello se recomienda iniciar el tratamiento siempre con dosis bajas. El efecto colateral más precoz es la somnolencia, que aparece a las 24-48 h de iniciado el tratamiento. También hay que tener en cuenta las alteraciones hematológicas que pueden aparecer con su administración a largo plazo, las más frecuentes son: anemia aplásica, agranulocitosis, pancitopenia y trombocitopenia. Previo al inicio del tratamiento es recomendable la realización de un estudio de la función hepática del paciente y de un hemograma, que es conveniente monitorizar de forma periódica mientras dure el tratamiento con carbamacepina. Se debe suspender el tratamiento en todos los casos en los que se observa un descenso de alguna de las series hematológicas o cuando se observa un empeoramiento de la función hepática <sup>128,131</sup>
Oxcarbacepina	La frecuencia de la aparición de efectos adversos relacionados con la administración de oxcarbacepina es muy variable según los diversos estudios. Estos efectos adversos son, generalmente, transitorios o tolerables, los de aparición más frecuente son los que afectan al SNC, somnolencia, mareo, cefalea y diplopia, y al aparato digestivo, náuseas y vómitos. No se han descrito reacciones de fallo hepático, pancreatitis ni de anemia aplásica. Tampoco se ha objetivado la aparición de leucopenia, efecto relativamente frecuente con la administración de carbamacepina. Un efecto secundario específico de la oxcarbacepina es la inducción de hiponatremia. Muchos de los pacientes con hiponatremia tomaban, de forma simultánea, diuréticos y la mayor parte permanecía asintomática. Cuando aparecen síntomas clínicos, lo hacen en forma de astenia, laxitud, cefalea, apatía, inapetencia, lentitud mental o indiferencia. Hay determinados factores de riesgo que se asocian con la hiponatremia, como la edad avanzada y el empleo de dosis de oxcarbacepina superiores a 30 mg/kg de peso <sup>135</sup>

SNC: sistema nervioso central.

En la esclerosis múltiple, el dolor tiene una localización predominante en las extremidades inferiores, éste es continuo con crisis paroxísticas, muchas veces con un dolor mixto.

La evidencia ideal para la elección de los fármacos en un algoritmo de tratamiento estaría basada en la comparación de los fármacos, tanto en su eficacia como en sus efectos secundarios, pero a pesar de ello no hay un consenso entre los expertos en las directrices a seguir en el tratamiento del DNC, posiblemente debido a la heterogeneidad de las etiologías de los mecanismos y síntomas del DN, a pesar de los estudios metaanalíticos o revisiones de artículos. La tabla 7 muestra los resultados de los estudios seleccionados.

### Dolor neuropático simpático

#### *Síndrome doloroso regional complejo*

El síndrome doloroso regional complejo (SDRC) es una entidad clínica de difícil diagnóstico. Fue descrita por primera vez en 1864 por Silas Weir-Mitchell y desde entonces ha recibido múltiples definiciones. El término "causalgia" fue acuñado en 1864 para describir un "dolor desproporcionado en los dedos, posterior a un daño nervioso, junto a otros cambios clínicos que fueron reportados como nutricionales". En un principio, ésta comenzó a denominarse "distrofia simpático refleja". Desde entonces se han desarrollado múltiples hipótesis sobre el origen del cuadro clínico.

El SDRC agrupa a una serie de entidades nosológicas que aparecen después de un daño o lesión, con presencia de dolor regional con predominio distal y que se acompaña, al mismo tiempo, de alteraciones sensitivas.

Posiblemente, el SDRC sea el que más desconcierta tanto al paciente como al clínico, ya que a pesar de las innume-

rables publicaciones aparecidas sobre él, todavía continúan siendo aspectos desconocidos su fisiopatología, su evolución natural y su tratamiento más adecuado, debido en gran parte a que todo lo que se ha publicado acerca de este síndrome ha sido de tipo descriptivo, basado en experiencias clínicas, que con gran frecuencia no reflejan de una manera adecuada su gran diversidad clínica.

En 1994, la IASP lo definió como "un síndrome complejo, fundamentalmente doloroso, neuropático, crónico, desproporcionado a la lesión traumática tisular o neurológica que lo origina, que incluye una gama de síntomas y signos variados y de tipo neurovegetativo". La IASP, para facilitar la interpretación clínica y su identificación, delimitó 2 subtipos<sup>54</sup>: a) tipo I, en ausencia de daño neurológico (conocido como "distrofia simpaticorrefleja"), y b) tipo II, cuando existe daño neurológico (conocido como "causalgia").

*Fisiopatología.* Su fisiopatología no está del todo aclarada. En la mayoría de las ocasiones, el paciente reconoce la presencia de un estímulo traumático previo. El SDRC se caracteriza clínicamente por la presencia de 2 situaciones distintas: un estado agudo acompañado de síntomas de inflamación regional y un estado crónico, que se caracteriza por la presencia de trastornos neuropáticos.

Durante mucho tiempo se pensó que la causa principal de este síndrome era una alteración del SNS. Dicha idea proviene de la experiencia clínica demostrada, por la cual muchos pacientes con este síndrome encontraban alivio de su dolor después de la realización de uno o varios bloqueos del simpático. Pero no se consiguió que los clínicos aceptaran, de forma unánime, la presencia de algún criterio diagnóstico particular y, debido a ello, pacientes diagnosticados de este

**Tabla 7** Estudios de eficacia en dolor neuropático (DN) de origen central

AD	ADT: el ADT con el que hay más experiencia es con la amitriptilina, con la que hay un nivel de evidencia de tipo 2 con un NNT de 1,7. En el estudio se valoraba que al menos tuviera un alivio del 50% comparado con placebo para el dolor central por ictus; así como en su utilización para el dolor central por lesión de la médula, en la que no se encontraron mejores resultados que con el placebo. El uso de este grupo de fármacos está muy limitado por sus efectos secundarios <sup>135,136</sup> AD no tricíclicos: cualquiera de los 2 grupos existentes, los IRSN como los ISRS, aunque presentan menos efectos secundarios que los tricíclicos no hay ensayos que recomienden su utilización en el DNC
Anticonvulsiantes	Carbamacepina: hay un estudio a dosis de 800 mg/día en el ictus, con ligera mejoría en pocos pacientes comparada con amitriptilina y placebo. Es un fármaco con importantes efectos secundarios hematológicos, metabólicos y neurológicos Oxicarbacepina: es un fármaco que en el DNC no tiene ningún ensayo clínico, su utilización en distintas comunicaciones se basa en la ausencia de los efectos secundarios de tipo hematológico y metabólico que presentaba la carbamacepina Gabapentina: en el DN por lesión medular tiene una evidencia tipo 2 y un NNT de 5,2, y la pregabalina, que tiene una evidencia de tipo I y un NNT de 4,8 obteniendo los mejores resultados en pacientes con lesiones medulares, tanto incompletas como completas <sup>137</sup> Lamotrigina: tiene buena eficacia en el tratamiento del dolor central por ictus a dosis bajas, 200 mg/día, y es bien tolerada. En pacientes con dolor por lesión medular incompleta su utilización a dosis de 400 mg/día aunque a esas dosis un número importante de pacientes al cabo de un tiempo tuvo que abandonar el tratamiento por sus efectos secundarios <sup>138</sup> Zonisamida: ue utilizada en pacientes con DN de diversas etiologías pero en el de origen central hay muy poca experiencia y ningún ensayo clínico <sup>139,140</sup> Otros antiepilépticos están siendo utilizados en estudios y ensayos clínicos debido a los resultados insatisfactorios, pero ninguno en un patrón de DNC
Opiáceos	La utilización de opiáceos en el DN sigue siendo un tema controvertido, pero cada vez aparecen más trabajos que relatan alivios importantes del mismo. Rowbotham et al demostraron la eficacia de éstos en el DNC, en un estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado, logrando alivios del dolor con dosis bajas del 21% y con dosis altas del 36%. Los opiáceos nuevos, como la oxicodona y el tramadol, utilizándolos pautadamente y a largo plazo han demostrado tener eficacia en el tratamiento del dolor neuropático con un NNT de 2,5 en el primero a dosis moderadas de 60 mg, y el segundo un NNT de 4,6 a dosis de 400 mg, la morfina o metadona de liberación controlada con un NNT de 2,79. Pero específicamente para el dolor central no hay ninguna evidencia científica que justifique la utilización de los opiáceos como primera elección. Actualmente, se están realizando estudios acerca de la utilización de cannabinoides en el tratamiento del DN de la esclerosis múltiple con buenos resultados comparados a placebo. Una buena terapéutica antiálgica sería la utilización de varios fármacos, a veces del mismo grupo, teniendo en cuenta las posibles interacciones y los mecanismos de acción de éstos con el fin de obtener o potenciar la acción analgésica o neuromoduladora del dolor <sup>141-143</sup>

AD: antidepresivos; ADT: antidepresivos tricíclicos; DNC: dolor neuropático central; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; NNT: número necesario de pacientes a tratar para obtener una respuesta deseable de eficacia.

síndrome por un médico no eran ratificados en él por otro médico.

**Diagnóstico.** Los criterios diagnósticos del SDRC son, fundamentalmente, clínicos. Por ello, se le dividió en 2 tipos, según cuál fuese el tipo de lesión desencadenante del proceso: a) tipo I, que aparece después de una lesión de partes blandas, y b) tipo II, cuyo desencadenante es una lesión nerviosa.

Los SDRC se caracterizan por la presencia de síntomas sensoriales, autónomos y motores precedidos, habitualmente, por una lesión o inmovilización, con un curso clínico normalmente desproporcionado con respecto a la lesión inicial, tanto en la intensidad de los síntomas como en su duración. Ante un paciente aquejado con este síndrome es necesario: a) llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de la

existencia de una lesión nerviosa; b) evitar (dentro de lo posible) los procedimientos intervencionistas, sobre todo los que no han demostrado una eficacia significativa, y c) nunca se debe descuidar la existencia de un posible origen psicológico del cuadro.

La distribución de los hallazgos es regional, aparecen predominantemente en la parte distal de las extremidades y, según la definición de la IASP, no necesariamente están circunscritos al territorio del nervio periférico.

Los síntomas y signos más importantes son dolor espontáneo o provocado con alodinia e hiperalgesia, asociado (en algún momento del curso clínico) con edemas, cambios en el flujo cutáneo y actividad sudomotora anómala en la región donde aparece el dolor. Suele asociarse con una fuerte alteración de la función motora.

**Tabla 8** Estudios de eficacia en síndrome doloroso regional complejo (SDRC)

Etapa temprana o aguda	AINE	La bibliografía es inconsistente a la hora de demostrar su utilidad en el tratamiento del DN <sup>144</sup> . Comúnmente se utilizan durante la fase inflamatoria del SDRC tipo I, si bien las evidencias a largo plazo y los datos de seguridad son pobres <sup>145</sup> . En el 2005 se publicó una revisión sobre los tratamientos recomendados en el SDRC donde se evidencia la ineficacia de los AINE en estos pacientes <sup>146</sup> . En la actualidad, no hay estudios controlados que prueben su eficacia. Puede considerarse su uso en fases tempranas del síndrome <sup>147</sup>
	Corticoides	Sólo los corticoides por vía oral producen beneficios a largo plazo en el SDRC en fases tempranas de la enfermedad, se ha comprobado que la prednisona alivia el dolor en estos pacientes durante un par de meses <sup>84,148</sup>
	Calcitonina	La eficacia de la calcitonina por vía nasal es controvertida, en cambio los bisfosfonatos (alendronato y pamidronato) sí han demostrado ser eficaces en el alivio del dolor en estos pacientes <sup>5</sup>
Etapa tardía o crónica	Lidocaína tópica	Actúa a través de la inhibición de los canales del sodio dependientes del voltaje. Hay evidencia que soporta que los parches de lidocaína al 5% en el tratamiento del dolor neuropático es fuerte <sup>51</sup> . El objetivo principal de la utilización del parche de lidocaína en estos pacientes es evitar la alodinia, para ello se utilizan durante un período de 12 h al día y no más de 3 parches al mismo tiempo <sup>83,84</sup> . En resumen, los parches de lidocaína son una buena alternativa de tratamiento del SDRC <sup>148</sup>
	Capsaicina	Mejora la alodinia pero no es bien tolerada por los pacientes debido a sus efectos secundarios. No hay evidencias serias acerca de su eficacia en estos pacientes
	AD	La eficacia de los ADT ha sido superada por los nuevos AD duales. En 2005, Stacey publicó una revisión del tratamiento del dolor secundario a neuropatía periférica y en él concluye que los ADT son los fármacos más eficaces en este tipo de DN, con un nivel 1 de evidencia. Todavía no hay estudios controlados que avalen la eficacia de ADT en el SDRC <sup>149</sup> , si bien, en general, se consideran eficaces en el SDRC (con un nivel 4 de evidencia), a pesar de que no han sido bien estudiados en esta patología <sup>147</sup> . En cuanto a los nuevos AD, tanto los ISRS como los IRNS, su utilización en el SDRC presenta un nivel de evidencia 4 <sup>147</sup> . Si bien no hay estudios controlados que avalen su eficacia en el SDRC <sup>150</sup> , en general se consideran eficaces en éste (nivel 4 de evidencia), a pesar de que no han sido bien estudiados en esta patología <sup>147</sup> . Los ADT están recomendados como primera línea de tratamiento en DN, excepto en la NT <sup>150</sup>
	Anticonvulsiantes	Sólo 5 de estos fármacos han sido bien estudiados en estudios aleatorizados, controlados y doble-ciego: gabapentina, lamotrigina, fenitoína, carbamacepina y pregabalina. En principio, estos fármacos, se consideran que son eficaces en el tratamiento del SDRC, especialmente en los de tipo II, si bien no hay evidencias acerca de su eficacia específica <sup>147</sup> .
	Gabapentina:	la dosis mínima recomendada en el dolor del SDRC va desde los 600 mg/día <sup>70,149</sup> hasta los 3.600 mg/día <sup>151,152</sup> . Se aconseja iniciar su administración a dosis bajas (100-300 mg/día) para titular la dosis necesaria durante un período de 7-10 días, incrementando la dosis de 100 a 300 mg/día hasta conseguir analgesia, o bien que aparezcan efectos secundarios <sup>151</sup>
	Pregabalina:	se recomienda su utilización en estos pacientes, si bien faltan estudios que sustenten su uso rutinario <sup>153</sup> . También se necesita iniciar con dosis bajas (75 mg/día) e ir incrementando la dosis hasta llegar a una de 300 mg/día
	Carbamacepina:	a dosis de 600 mg/día durante 8 días demostró una reducción significativa del dolor. No es el antiepiléptico de elección, si bien puede ser útil como segunda línea de tratamiento
	Opiáceos	Varios estudios a doble ciego han demostrado la eficacia de determinados opiáceos (oxicodona, metadona y morfina) en distintos modelos de DN <sup>70</sup> , si bien hay, por parte de los médicos, una cierta resistencia a usarlos en estos pacientes. En la actualidad, no hay evidencias sólidas que avalen su utilización. Los opiáceos pueden usarse como primera o segunda línea de tratamiento. El más utilizado es el tramadol, que es una buena opción en pacientes sin uso previo de opiáceos. La dosis efectiva oscila entre 100 y 400 mg/día

*(Continúa)*

**Tabla 8** Estudios de eficacia en síndrome doloroso regional complejo (SDRC) (*continuación*)

Lidocaína intravenosa	Es eficaz en la reducción del dolor espontáneo y evocado, si bien siempre se debe administrar en presencia de un médico y funciona tanto en el SDRC tipo I como II. Tiene un nivel de evidencia 4 <sup>5</sup>
Anti alfa-adrenérgicos	Son opciones de última línea, observándose una disminución tanto de la alodinia como de la hiperalgesia con la administración de la clonidina en gel tópico. Su nivel de evidencia es de 4 <sup>5</sup>
Bloqueos nerviosos simpáticos	Se considera como referencia en el tratamiento del dolor en el SDRC, si bien se desconoce su eficacia real, estos bloqueos pueden ser cruciales como coadyuvantes, sobre todo para facilitar la rehabilitación y la fisioterapia. Asimismo, se ha demostrado la poca o nula eficacia del bloqueo del ganglio estrellado, siendo su nivel de evidencia de 4 <sup>5</sup>
Estimulación medular	Se puede utilizar en los pacientes cuyo dolor haya sido refractario a todas las medidas terapéuticas anteriormente reseñadas, en el SDRC tipos I y II. La evidencia clínica ha establecido su eficacia y efectividad en el SDRC tipo I y en menor grado en el tipo II <sup>54</sup> . El bloqueo nervioso simpático en el SDRC puede ser crucial como adyuvante y para facilitar la rehabilitación y la fisioterapia <sup>155</sup>

AD: antidepresivos; ADT: antidepresivos tricíclicos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DN: dolor neuropático; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Puede llegar a observarse atrofia de la piel, las uñas y otros tejidos blandos, alteraciones en el crecimiento del vello, pérdida de la movilidad de las articulaciones y, en raras ocasiones, desmineralización ósea.

**Formas clínicas.** Como se ha indicado, hay 2 formas clínicas distintas, tipo I y tipo II. El diagnóstico diferencial entre ellas se puede hacer teniendo en cuenta los siguientes criterios:

#### 1. Síndrome de dolor regional complejo de tipo I.

- Existencia de un acontecimiento inicial nocivo o una causa de inmovilización.
- Dolor continuo, alodinia o hiperalgesia desproporcionados con respecto a la lesión inicial.
- Evidencia en algún momento del curso clínico de edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo o actividad sudomotora anómala en el área del dolor.
- El diagnóstico queda excluido ante la presencia de alguna afección que pudiese ser la causa de la intensidad del dolor y de la disfunción.

#### 2. Síndrome de dolor regional complejo tipo II.

- Presencia de dolor continuo, alodinia o hiperalgesia tras una lesión en un nervio, no necesariamente limitados al territorio del nervio lesionado.
- Evidencia en el curso clínico de edema, cambios en el flujo sanguíneo cutáneo o actividad pseudomotora anómala en el área del dolor.
- El diagnóstico queda excluido ante la presencia de alguna afección que pudiese ser la causa del dolor o la disfunción.

**Tratamiento.** La mayoría de los estudios sobre tratamiento del DN periférico se han llevado a cabo en 3 indicaciones:

NPH, NDD y NT<sup>52</sup>. Apoyándose en la eficacia demostrada por determinados fármacos en estos tipos de DN, éstos se están utilizando en otros tipos de DN, tanto central como periférico, como: SDRC, dolor lumbar, lesiones medulares, dolor postamputación, etc., en los cuales hay ausencia o debilidad de evidencias acerca de la eficacia de los fármacos<sup>55,56</sup>. El tratamiento del SDRC también es complejo, ya que es necesario abordar el tratamiento farmacológico al mismo tiempo que el tratamiento rehabilitador. En la actualidad, todavía no hay publicaciones con niveles óptimos de evidencia en el tratamiento farmacológico de este cuadro. Debido a ello, la IASP plantea que el tratamiento farmacológico del SDRC se base en los resultados de los estudios con mejor nivel de evidencia para el tratamiento de la NDD y NPH<sup>57</sup>.

La búsqueda de la revisión para el SDRC dio como resultado los estudios con relación a eficacia que se describen en la tabla 8.

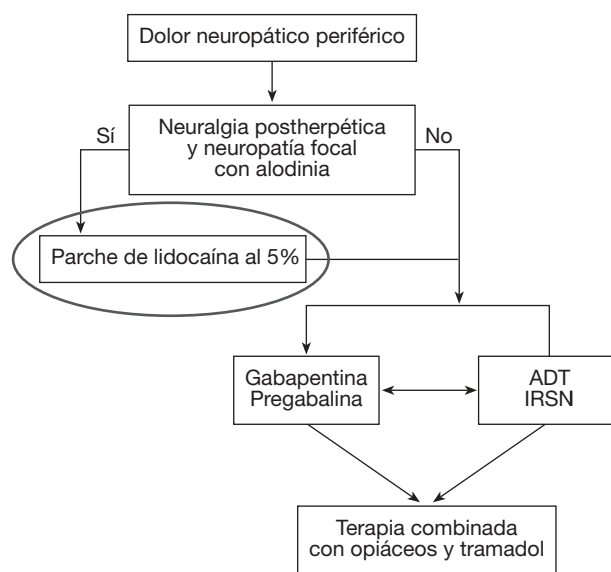
En lo relativo a seguridad de las alternativas farmacoterapéuticas, hoy en día está suficientemente probado que el enfoque del tratamiento del SDRC, tanto del tipo I como del II, debe ser un enfoque multidisciplinario. Se debe iniciar el tratamiento analgésico (que estará en relación con la intensidad del cuadro doloroso) junto con el tratamiento rehabilitador y, finalmente, el psiquiátrico. Este planteamiento debe quedar muy claro para el médico que trate a un paciente con este síndrome, ya que es imposible conseguir una recuperación funcional del paciente si no se hace un enfoque multidisciplinario.

En cuanto al tratamiento farmacológico de estos pacientes, éste se encuentra al revisar la bibliografía que, prácticamente, se han utilizado todo tipo de fármacos sin ajustarse a ningún criterio a la hora de su administración. Con estas recomendaciones, se ha intentado hacer una recopilación de los distintos fármacos que cuentan con un nivel de evidencia suficiente para “recomendar” su utilización en este cuadro doloroso.

**Tabla 9** Interacciones medicamentosas

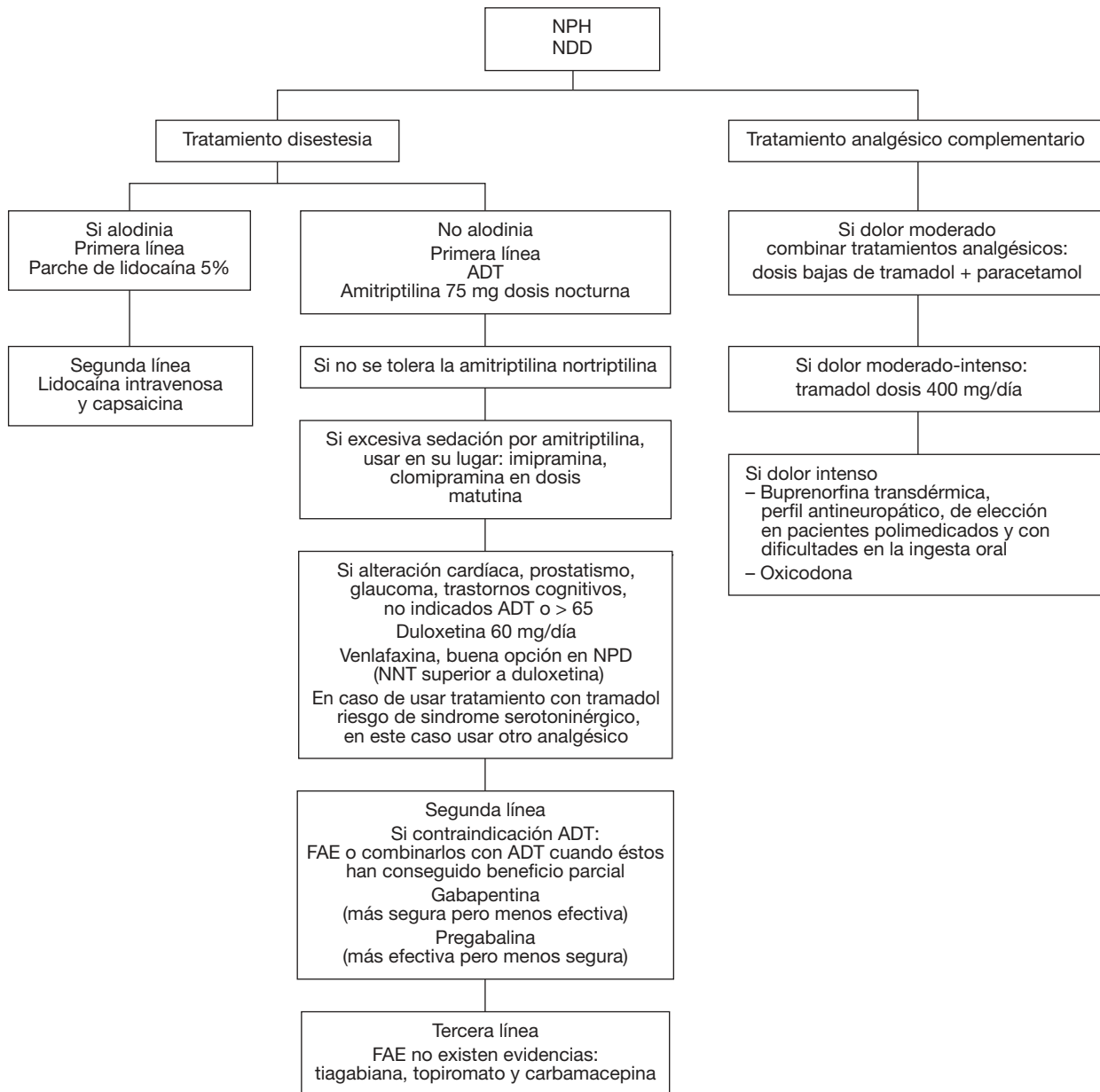
Carbamacepina	<p>Su administración conjunta con paracetamol puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y disminuir sus efectos terapéuticos. También pueden disminuir el efecto terapéutico de los corticoides debido al aumento del metabolismo de éstos</p> <p>Se estimula el metabolismo hepático de las xantinas (teofilina y aminofilina) y puede disminuir los efectos de los anticoagulantes derivados de la cumarina por inducción de la actividad enzimática</p> <p>Disminuye las concentraciones séricas y reduce las vidas medias de eliminación de la primidona, ácido valproico, barbitúricos, benzodiazepinas y anticonvulsivos del grupo succinimida o hidantoína. Se potencian los efectos depresores sobre el SNC con el uso simultáneo de ADT, haloperidol y fenotiazinas</p> <p>En cambio pueden disminuir los valores séricos de doxiciclina, anticonceptivos orales y fenitoína cuando se administran conjuntamente (Ribera, 2006)</p> <p>El uso de IMAO ha dado lugar a la aparición de crisis hiperpiréticas, crisis hipertensivas y, en determinados casos, cuadros de convulsiones severas</p>
Oxcarbacepina	<p>Su asociación con fenitoína produce un aumento en los valores plasmáticos de la fenitoína. En pacientes que están recibiendo politerapia, la sustitución de la oxcarbacepina por un inductor enzimático puede ocasionar un aumento clínicamente significativo de la concentración plasmática de los otros antiepilépticos, esta situación debe evitarse para que no aparezcan efectos adversos (Herranz, 2002)</p> <p>La oxcarbacepina no interacciona con la eritromicina, propoxifeno, cimetidina ni warfarina y tiene interacciones muy ligeras, sin repercusión clínica con verapamilo</p> <p>Reduce la biodisponibilidad del etinilestradiol con menoscabo del efecto de los AD orales, por ello, en mujeres tratadas con oxcarbacepina deben utilizarse anticonceptivos orales con más de 50 mg de estrógenos</p> <p>Interacciones: a la hora de señalar las posibles interacciones de los fármacos utilizados en el tratamiento del SDRC, sólo vamos a mencionar los que se utilizan con mayor frecuencia</p>
Gabapentina	<p>No se metaboliza in vivo y, por lo tanto, no interfiere con el metabolismo de otros FAE, como fenitoína, ácido valproico o carbamacepina. Los estudios in vitro han puesto de manifiesto que la gabapentina no inhibe ninguna de las isoformas de las enzimas más importantes del citocromo P450. Su administración junto con anticonceptivos orales no influye en su farmacocinética. Su coadministración, junto con antiácidos que contengan aluminio o magnesio, reduce su biodisponibilidad en un 24%. Por ello, se recomienda administrar la gabapentina 2 h después de la administración del antiácido</p>
Pregabalina	<p>Dado que se excreta principalmente inalterada en orina, no inhibe el metabolismo de fármacos in vitro y no se une a proteínas plasmáticas, no es probable que produzca interacciones farmacocinéticas o sea susceptible de éstas. No se han observado interacciones farmacocinéticas relevantes entre pregabalina y fenitoína, carbamacepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, topiramato, loracepam y oxycodona. Su administración junto con anticonceptivos orales no influye en la farmacocinética ni en el estado de equilibrio de ninguna de las 2 sustancias</p>

AD: antidepresivos; ADT: antidepresivos tricíclicos; FAE: fármacos antiepilépticos; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; SDRC: síndrome doloroso regional complejo; SNC: sistema nervioso central.



**Figura 1** Algoritmo para el tratamiento del dolor neuropático periférico, según Finnerup et al<sup>4</sup>. ADT: antidepresivos tricíclicos; IRSN: inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina.





**Figura 2** Algoritmo para el tratamiento de la neuralgia postherpética (NPH) y la neuropatía diabética dolorosa (NDD). ADT: anti-depresivos tricíclicos; FAE: fármacos antiepilépticos; NNT: número necesario de pacientes a tratar.

Con relación a la valoración de su nivel de seguridad, todos los fármacos “recomendados” en el SDRC ya se valoran en otros apartados, por lo que no se ha considerado necesario volver a hacerlo.

### Algoritmos de decisión

#### Neuralgia postherpética y neuropatía diabética dolorosa

Para tratar el dolor crónico, neuropático, que presentan ambos grupos de pacientes (NPH y NDD) se utilizan estrategias similares (fig. 2).

#### Neuralgia del trigémino

Los 2 fármacos más usados en NT son la carbamacepina (200-1.200 mg/día) (nivel de recomendación A) y la oxcarbacepina (600-1.800 mg/día) (nivel de recomendación B). La oxcarbacepina tiene un menor nivel de evidencia que la carbamacepina. El baclofen y la lamotrigina tienen un nivel de evidencia C. Por lo tanto, se recomendará una primera línea de tratamiento con carbamacepina u oxcarbacepina. No hay evidencias en cuanto a la combinación de fármacos (fig. 3).

#### Síndrome doloroso regional complejo

Es necesario implicar en profundidad al paciente con SDRC en el tratamiento de su problema y, al mismo tiempo, hacer

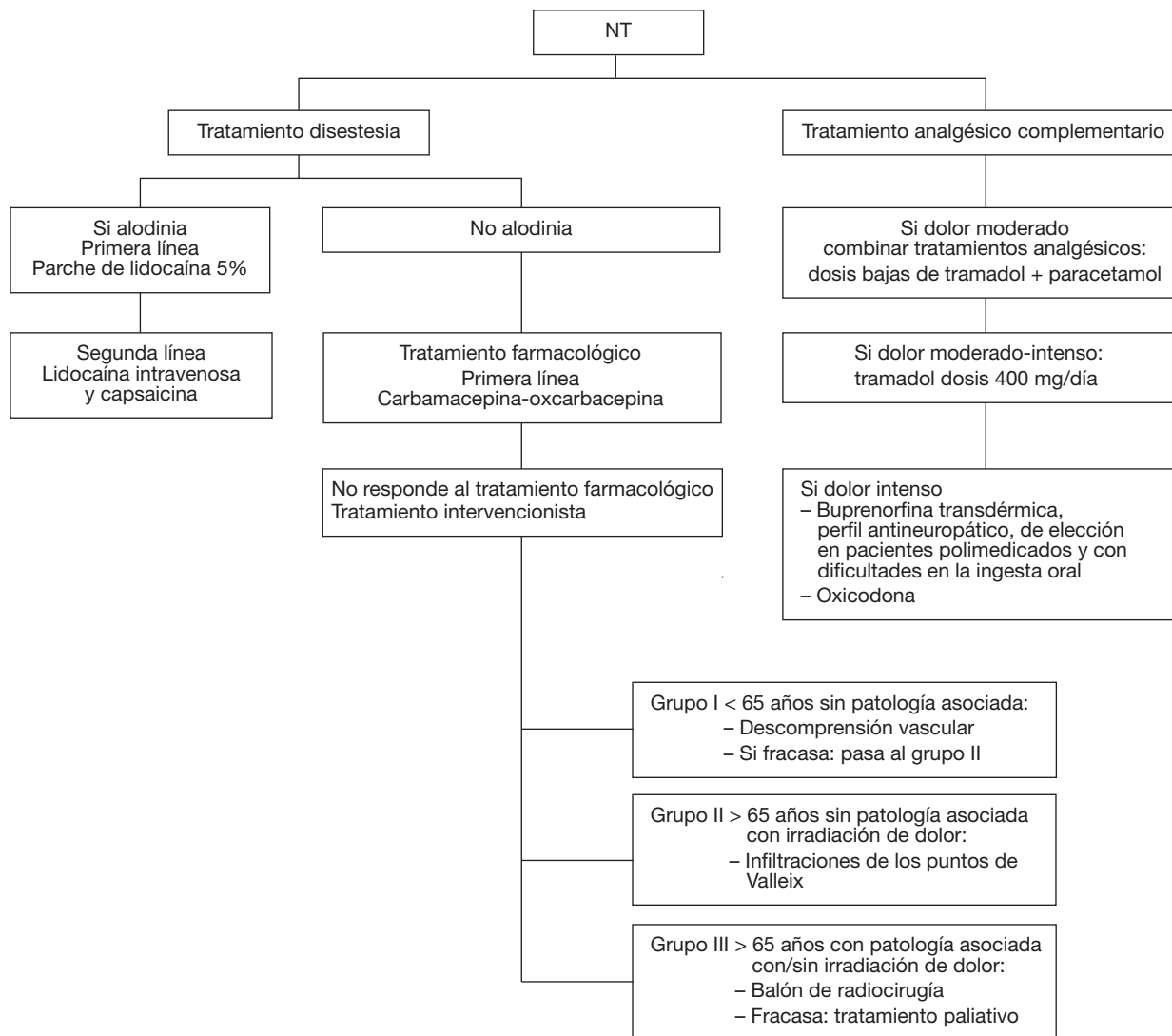


Figura 3 Algoritmo para el tratamiento de la neuralgia del trigémino (NT).

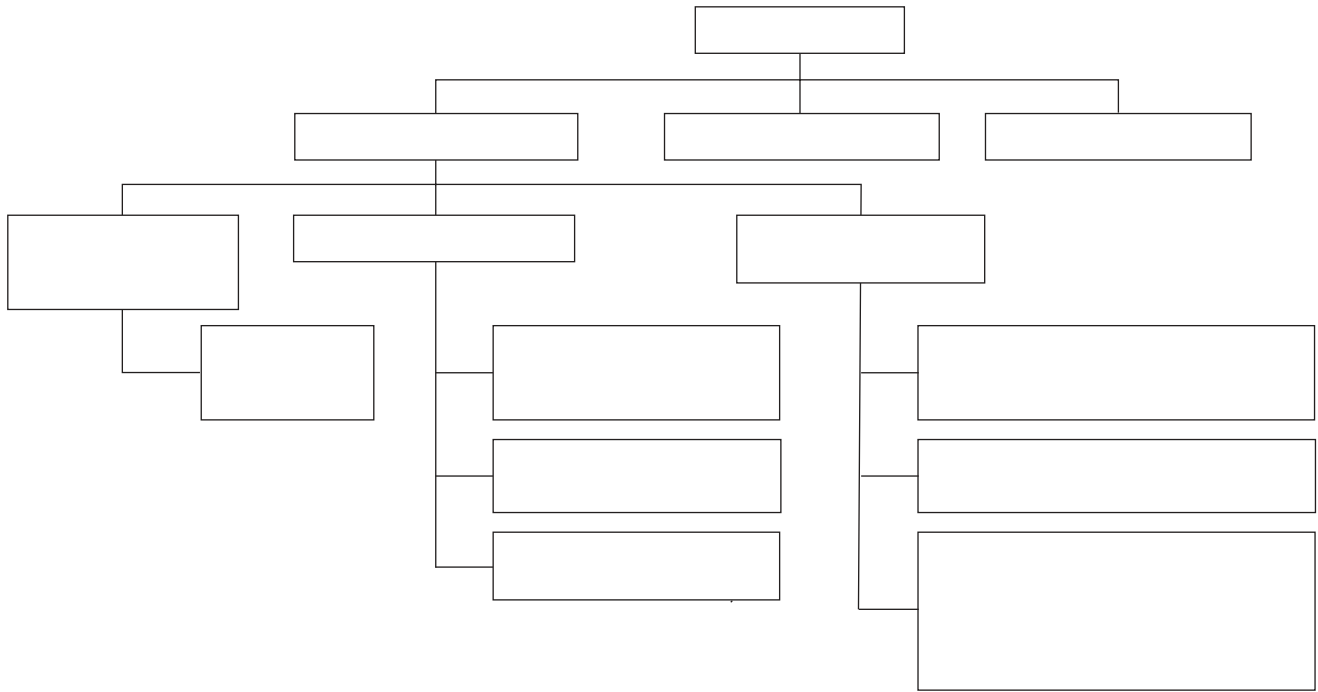
hincapié en que éste se debe instaurar lo antes posible, de preferencia dentro de los primeros 3 meses después del diagnóstico correcto, si se quiere evitar que hagan su aparición las secuelas que lo acompañan. Dado el polimorfismo y la incertidumbre de su patogenia, es difícil poder establecer un algoritmo terapéutico para esta enfermedad, y eso a pesar de ser una de las que más posibilidades de tratamiento se han propuesto y ensayado. Por lo tanto, es necesario realizar un abordaje terapéutico individualizado y, a ser posible, multidisciplinar, el cual precisará de varias opciones terapéuticas según cuál sea la gravedad del cuadro (fig. 4).

### Dolor neuropático de origen central (fig. 5)

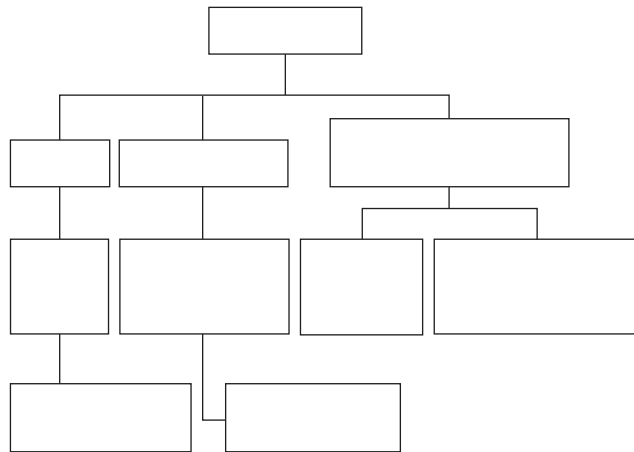
### Conclusiones

– Establecer correctamente tanto el diagnóstico como la evaluación del DN.

- Una vez establecido el diagnóstico correcto, tratar la causa desencadenante del dolor, siempre que ello sea posible.
- Identificar todas las situaciones que, de una u otra forma, puedan influir en el tratamiento a seguir: fármacos y dosis adecuadas.
- Establecer con el paciente unas expectativas reales a conseguir, explicándole tanto el diagnóstico como las posibilidades reales de tratamiento.
- Los ADT, los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina, los ligandos de los canales de calcio alfa<sub>2</sub>-delta y la lidocaína tópica han demostrado su eficacia en el tratamiento de distintos tipos de DN; por lo tanto, se pueden considerar como primera línea de tratamiento farmacológico.
- En los pacientes en los que con la administración de esta primera línea de fármacos, solos o en combinación, no se obtenga un alivio suficiente del dolor, es aconsejable la administración de una segunda línea de fármacos, como el tramadol y los opiáceos potentes. Se pueden administrar solos o en combinación con los fármacos de primera línea.



**Figura 4** Algoritmo para el tratamiento del síndrome del dolor regional complejo (SDRC). i.v.: intravenosa.



**Figura 5** Algoritmo para el tratamiento del síndrome del dolor neuropático de origen central (DNOC). AD: antidepresivos; ADT: AD tricíclicos.

- Los pacientes cuyo dolor no responda de una forma adecuada a la administración, sola o en combinación, de los fármacos de primera y segunda líneas, son susceptibles de la utilización (en ellos) de diversas técnicas invasivas recomendadas en el tratamiento del DN. Para ello, es conveniente que estos pacientes sean derivados a centros especializados en este tipo de tratamiento (unidades de tratamiento del dolor).
- Es muy importante que el médico asuma que con las distintas líneas de tratamiento existentes en la actualidad, sólo es posible conseguir un control adecuado del dolor en el 60% de los pacientes que inician tratamiento.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

**Bibliografía**

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Merskey H. Clarifying definition of neuropathic pain. Pain. 2002;96:408-9.

3. González-Escalada JR. Dolor neuropático. En: González-Escalada JR, editor. Dolor neuropático. Vol. 5. Madrid: Editorial SED; 2006. p. 7-29.
4. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.
5. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hanson P, Jensen TS. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
6. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain. *Pain Research Management*. 2007;12:13-21.
7. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Chronic neuropathic pain: mechanisms, drug targets and measurement. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21:129-36.
8. Pharmacological management of chronic pain neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Research Management*; 2007;12:13-21.
9. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132:237-51.
11. Rowbotham MC, Fields HL. Post-herpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance, and skin temperature. *Pain*. 1989;39:129-44.
12. Nurmikko T. Clinical features and pathophysiologic mechanisms of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1995;45 Suppl 8:S54-5.
13. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ*. 2000;321:794-6.
14. Geha PY, Baliki MN, Wang X, Harden RN, Paice JA, Apkarian AV. Brain dynamics for perception of tactile allodynia (touch-induced pain) in postherpetic neuralgia. *Pain*. 2008;138:641-56.
15. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics*. 1985;76:512-7.
16. Katz J, McDermott MP, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. *J Pain*. 2005;6:782-90.
17. Bowsher D. The lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. *Eur J Pain*. 1999;3:335-42.
18. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*. 1996;67:241-51.
19. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996;65:39-44.
20. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis*. 1998;5:209-27.
21. Davies L, Cossins L, Bowsher D, Drummond M. The cost of treatment for post-herpetic neuralgia in the UK. *Pharmacoeconomics*. 1994;6:142-8.
22. Nurmikko T, Wells C, Bowsher D. Pain and allodynia in postherpetic neuralgia: role of somatic and sympathetic nervous systems. *Acta Neurol Scand*. 1991;84:146-52.
23. Oaklander AL. The density of remaining nerve endings in human skin with and without postherpetic neuralgia after shingles. *Pain*. 2001;92:139-45.
24. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1999;173:25-35.
25. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164.
26. Vieweg WW, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics*. 2004;45:371-7.
27. Yamamoto W, Sugiura A, Nakazato-Imasato E, Kita Y. Characterization of primary sensory neurons mediating static and dynamic allodynia in rat chronic constriction injury model. *J Pharm Pharmacol*. 2008;60:717-22.
28. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Conner K, Poole S, et al. Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci*. 2003;23:1026-40.
29. Drew GM, Siddall PJ, Duggan AW. Mechanical allodynia following contusion injury of the rat spinal cord is associated with loss of GABAergic inhibition in the dorsal horn. *Pain*. 2004;109:379-88.
30. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician*. 2008;54:373-7.
31. Pedersen LH, Nielsen AN, Blackburn-Munro G. Anti-nociception is selectively enhanced by parallel inhibition of multiple subtypes of monoamine transporters in rat models of persistent and neuropathic pain. *Psychopharmacology*. 2005;182:551-61.
32. Haanpää M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20:50-8.
33. Kolk-Yuen Ho MBBS, Huh B. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2008;24:51-5.
34. Leon-Casasola OA. Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33:356-64.
35. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1663-76.
36. Granot R, Day RO, Cohen ML, Murnion B, Garrick R. Targeted pharmacotherapy of evoked phenomena in neuropathic pain: a review of the current evidence. *Pain Med*. 2007;8:48-64.
37. Boulton AJ, Malick RA. Diabetic neuropathy. *Med Clin North Am*. 1998;82:909-29.
38. Handevik F. Peripheral neuropathy in persons with diabetes. *Clin Excell Nurse Pract*. 2001;5:17-20.
39. Brooks B, Delaney-Robinson C, Molyneaux L, Yue DK. Endothelial and neural regulation of skin microvascular blood flow in patients with diabetic peripheral neuropathy: effect of treatment with the isoform-specific protein kinase C beta inhibitor, ruboxistaurin. *J Diabetes Complications*. 2008;22:88-95.
40. Argoff CE, Cole BE, Fishbain DA, Irving GA. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc*. 2006;81 4 Suppl:S3-11.
41. Barrett AM, Lucero MA, Le T, Robinson RL, Dworkin RH, Chappell AS. Epidemiology, public health burden, and treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a review. *Pain Med*. 2007;8 Suppl-2:S50-62.
42. Vileikyte L, Leventhal H, González JS, Peyrot M, Rubin RR, Garrow A, et al. Diabetic peripheral neuropathy and depressive symptoms: the association revisited. *Diabetes Care*. 2005;28:2378-83.
43. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and

- depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30:374-85.
44. Sadosky A, McDermott AM, Brandenburg NA, Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic neuralgia, and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Pract.* 2008;8:45-56.
45. Chyun DA, Melkus GD, Katten DM, Price WJ, Davey JA, Grey N, et al. The association of psychological factors, physical activity, neuropathy, and quality of life in type 2 diabetes. *Biol Res Nurs.* 2006;7:279-88.
46. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update. *Curr Opin Neurol.* 2008;21:527-33.
47. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, Kroenke K. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163:2433-45.
48. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:449-58.
49. Cruccu G, Truini A. Trigeminal neuralgia and orofacial pains. En: Papagayo M, editor. *The neurological basis of pain.* New York: McGraw-Hill; 2005. p. 401-14.
50. Katusic S, Williams DB, Beard CM. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences. Rochester, Minnesota 1945-1984. *Neuroepidemiology.* 1991;10:276-81.
51. Jannetta PJ. Arterial compression of the trigeminal nerve at the pons in patients with trigeminal neuralgia. *J Neurosurg.* 1967;26 Suppl:159-62.
52. Backonja M, Serra J. Pharmacologic management, part I: better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med.* 2004;5 Suppl 1:S28-47.
53. Tasker RR. Management of nociceptive deafferentation and central pain by surgical intervention. En: Fiels HL, editor. *Pain syndrome in neurology.* London: Butterworth; 1990. p. 143-200.
54. Nadjarian R. A review of complex regional pain syndrome. *Semin Anesth.* 2003;22:144-51.
55. Hanson PT, Dickenson AH. Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies. *Pain.* 2005;113:251-4.
56. Dickenson A, Matthews E, Suzuki R. Central nervous system mechanisms of pain in peripheral neuropathy. En: Hanson P, Fields H, Hill R, Marchetti P, editors. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment.* Vol. 21. Progress in pain research and management series. Seattle: IASP press; 2001. p. 85-106.
57. Pérez RS, Kwakkel G, Zuurmond WW, De Lange JJ. Treatment of reflex sympathetic dystrophy (CRPS type I): a research synthesis of 21 randomized clinical trials. *J Pain Symptom Manage.* 2001;21:511-26.
58. Bryson HM, Wilde MI. Amitriptyline: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging.* 1996;8:459-76.
59. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GJ, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain.* 2007;8:315-24.
60. Watson CP, Evans, RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1982;32:671-3.
61. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2004;110:697-706.
62. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacology treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.* 1999;83:389-400.
63. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;3:CD005454.
64. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain.* 2005;6:741-6.
65. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998;50:1837-41.
66. Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN. Amitriptyline and fluphenazine in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin J Pain.* 2000;16:188-92.
67. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy.* 2004;24:621-9.
68. Coluzzi F, Mattia C. Mechanism-based treatment in chronic neuropathic pain: the role of antidepressants. *Curr Pharm Des.* 2005;11:2945-60.
69. Yucel A, Ozyalcin S, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain.* 2005;9:407-16.
70. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001;94:215-24.
71. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60:1274-83.
72. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maissonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improved sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2004;109:26-35.
73. Van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:375-84.
74. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, et al. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:17537-42.
75. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59:1015-21.
76. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer AE, Quessy S. Double-blind, placebo-controlled trial of lamotrigine in combination with other medications for neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2007;34:446-54.
77. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce pain of postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1991;41:102-28.
78. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology.* 1998;51:1166-71.
79. Hans G. Buprenorphine. A review of its role in neuropathic pain. *J Opioid Manage.* 2007;3:195-206.
80. Göbel H, Stadler T. Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine (Francés). *Drugs.* 1997; 53,S2:34-9.
81. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD003726.
82. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain.* 1996; 119:347-54.

83. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrolment study. *Pain*. 1999;80:533-8.
84. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain*. 2002;18:297-301.
85. Meier T. Efficacy of lidocaine match 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Pain*. 2003;106:151-8.
86. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Clin Drug Invest*. 2009;29:231-41.
87. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1677-87.
88. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:1295-305.
89. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:265-70.
90. Volmink J, Lancaster T, Gray S, Silagy C. Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*. 1996;13:84-91.
91. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993;15:510-26.
92. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004;328:991-4.
93. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P Jr, Rauck R, et al; for the NGX-4010 C116 Study Group. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1106-12.
94. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thore LH. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain*. 1997;13:313-23.
95. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic and Clinical Pharmacology and Therapy*. 2005;96:399-409.
96. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jorgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Therap*. 1992;52:547-52.
97. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology*. 2001;57:1583-8.
98. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6:346-56.
99. Raskin J, Smith TR, Wong K, Pritchett YL, D'Souza DN, Iyengar S, et al. Duloxetine versus routine care in the long-term management of diabetic peripheral neuropathic pain. *J Palliat Med*. 2006;9:29-40.
100. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116:109-18.
101. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67:1411-20.
102. Sultan A, Gaskell H, Derry S, Moore RA. Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials. *BMC Neurol*. 2008;8:29.
103. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja MM, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin Ther*. 2007;29:S2536-46.
104. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCl on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2008;22:241-5.
105. Jorns TP, Zakrzewska JM. Evidence-based approach to the medical management of trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg*. 2007;21:253-61.
106. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain*. 2005;9:543-54.
107. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*. 2006;114:177-80.
108. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand*. 2006;113:395-404.
109. Sonnett TE, Setter SM, Campbell RK. Pregabalin for the treatment of painful neuropathy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:1629-35.
110. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2004;110:628-38.
111. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63:2104-10.
112. Tölle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain*. 2008;12:203-13.
113. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol*. 2008;16:8-33.
114. Beyreuther B, Callizot N, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in a rat model for painful diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol*. 2006;539:64-70.
115. DUBY JJ, Campbell RK, Setter SM, White JR, Rasmussen KA. Diabetic neuropathy: an intensive review. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:160-73.
116. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2007;4:75-83.
117. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:595-603.
118. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:175-92.
119. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105:71-8.

120. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2003;60:927-34.
121. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2000;14:65-70.
122. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50:1842-6.
123. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomized, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83:85-90.
124. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al; CAPSS-237 Study Group. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:147-61.
125. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1997;48:1212-8.
126. Dikenson A, Matthews E, Suzuki R. Central nervous system mechanisms of pain in peripheral neuropathy. En: Hanson P, Fields H, Hill R, Marchettini P, editors. *Neuropathic pain: pathophysiology and treatment*. Vol. 21. Progress in pain research and management series. Seattle: IASP press; 2001. p. 85-106.
127. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1996;29:265-7.
128. Sindrup SH, Jensen TS. Pharmacotherapy of trigeminal neuralgia. *Clinical Journal of Pain*. 2002;18:22-7.
129. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 2002;6 Suppl A:61-8.
130. Liebel JT, Menger N, Langohr H. Oxcarbazepine in der Behandlung der Trigeminal neuralgia. *Nervenheilkunde*. 2001;20:461-5.
131. Cluff RS. Adjuvant treatments. En: Ballantyne J, editor. *The Massachusetts General Hospital Handbook of Pain Management*. Philadelphia: Lipincott Williams & Williams; 2002. p. 125-37.
132. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil Tun CO, Urgulu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine*. 2004;29:743-51.
133. Gilron I, Bailey JM, Dongsheng T, Holden RR, Weafer DF. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352:1324-34.
134. Fromm GH, Terrance CF, Chatta As. Baclofen in the treatment of trigeminal neuralgia: double-blind study and long term follow-up. *Ann Neurol*. 1984;15:240-4.
135. Ribera Canudas MV. Neuromoduladores. Revisión de las evidencias de los distintos grupos farmacológicos: antidepresivos y antiepilépticos. Futuras estrategias de estos fármacos en dolor neuropático. En: González-Escalada JR, editor. *Dolor neuropático*. Barcelona: Editorial de la SED; 2006. p. 103-29.
136. Kenneth CJ II. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Practice*. 2006;6:27-33.
137. Siddal PJ, Cousins MJ, Otte AG, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology*. 2006;67:1792-800.
138. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain. A randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56:184-90.
139. Takahashi Y, Hashimoto K, Tsuji S. Successful use of zonisamida for central poststroke pain. *J Pain*. 2004;5:192-4.
140. López Trigo J, Ortiz Sánchez P, Blanco Hernández T. Zonisamida y dolor neuropático. *Rev Neurol*. 2007;45:429-32.
141. Rowbotham MC, Twilling N, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348:1223-32.
142. Watson CPN, Pharm NB. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50:1837-41.
143. Barnes MP. Sativex: clinical efficacy and tolerability in the treatment of symptoms of multiple sclerosis and neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:607-15.
144. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D. A treatment algorithm for neuropathic pain diseases. *Clin Ther*. 2004;26:951-79.
145. Stacey BR. Management of peripheral neuropathic. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84:54-16.
146. Quisel A, Gill JM, Witherell P. Complex regional pain syndrome: which treatments show promise? *J Fam Pract*. 2005;54:599-603.
147. Harden RN. Pharmacotherapy of complex regional pain syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84:517-28.
148. Lintton SJ, Boersman K, Jansson M, Syard L. The effects of cognitive-behavioral and physical therapy preventive interventions on pain-related sick leave: a randomized controlled trials. *Clin J Pain*. 2005;21:109-19.
149. Jackson K. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Practice*. 2006;6:27-33.
150. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trial for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*. 1997;73:123-39.
151. Van de Vusse AC. Randomized, controlled trial of gabapentine in complex regional pain syndrome type I. *BMC Neurol*. 2004;4:13-9.
152. Serpell M. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2002;99:557-66.
153. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayili A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome type I and II. *Anesthesiology*. 2000;92:75-83.
154. Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndromes: manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31:S20-4.
155. Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R. Complex regional pain syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain*. 1998;14:155-66.