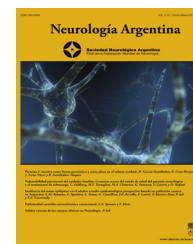




Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones

Roberto Rey*

Instituto Argentino de Investigación Neurológica (IADIN), Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de octubre de 2011

Aceptado el 29 de noviembre de

2011

On-line el 21 de abril de 2012

Palabras clave:

Dolor neuropático

Neuralgia

Tratamiento farmacológico

R E S U M E N

En los últimos años la información científica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático (DN) ha aumentado considerablemente. Estudios aleatorizados, controlados, metaanálisis, guías, recomendaciones y revisiones ofrecen al médico una gran posibilidad de lectura, gran parte de ella en inglés. Consideramos útil ofrecer al neurólogo no especialista de habla hispana un resumen actualizado en español de las guías y recomendaciones sobre el tratamiento farmacológico del DN.

En la presente revisión consideramos 4 grupos de fármacos clasificados de acuerdo a su sitio y mecanismo de acción: a) receptores periféricos (fármacos de uso tópico: lidocaína, capsaicina); b) fibras periféricas (bloqueantes de canales del sodio: carbamazepina, oxcarbacepina); c) moduladores espinales del dolor (bloqueantes de la subunidad alfa 2 delta de los canales de calcio voltaje dependiente: gabapentin, pregabalina); y d) moduladores de la inhibición central descendente (inhibidores de la recaptación de aminas) (antidepresivos tricíclicos y selectivos «duales»: amitriptilina, duloxetina) y agonistas de receptores opioides (opioides, tramadol).

Diferentes autores coinciden en que la primera elección en el tratamiento del DN está compuesta por amitriptilina, gabapentina y pregabalina; como segunda opción duloxetina; como tercera opioides, tramadol y fármacos de aplicación tópica y finalmente, como cuarta opción, otros fármacos antiepilépticos y antidepresivos. En circunstancias especiales algunos fármacos pueden considerarse como primera elección: polineuropatía diabética dolorosa pregabalina y duloxetina; neuralgia del trigémino: carbamazepina y oxcarbacepina. DN agudo: opioides, tramadol y DN localizado con alodinia (neuralgia postherpética): lidocaína tópica.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: robertorey@iadin.com.ar

Treatment of neuropathic pain. Review of last guidelines and recommendations

A B S T R A C T

Keywords:

Neuropathic pain
Neuralgia
Pharmacological treatment

In the last years, the scientific information on pharmacological treatment of neuropathic pain has increased considerably. Randomized controlled trials, meta-analysis, guidelines, recommendations and reviews offer many options to read, most of them in English. We consider useful to give to the Spanish speaker non specialized Neurologist an updated Spanish version of the recent published guidelines and recommendations in pharmacological treatment of neuropathic pain.

In the present review, we take into account four groups of drugs classified by their site and mechanism of action: a) peripheral receptors (topical drugs–Lidocaine, Capsaicin); b) Peripheral nerve fibers (Sodium channel blockers– Carbamazepine, Oxcarbazepine); c) spinal pain modulators (alfa2delta subunit Calcium channel blockers voltage dependent–Gabapentin, Pregabalin); and d) central descending modulators (re-uptake amines inhibitors (tricyclic and «dual» antidepressant)–Amitriptyline, Duloxetine, Venlafaxine) and opioid receptor agonists (opioids, Tramadol).

Different authors agree to give as a first choice for neuropathic pain Amitriptyline, Gabapentin, Pregabalin; as a second choice Duloxetine; as a third Opioids, Tramadol and topic drugs and finally as a fourth option other antiepileptic and antidepressant drugs.

In special circumstances, some drugs could be considered as a first choice: Painful Diabetic Polyneuropathy: Pregabalin and Duloxetine. Trigeminal Neuralgia: Carbamazepine, Oxcarbazepine. Acute Neuropathic Pain: Opioids, Tramadol and localized neuropathic pain with allodynia (Postherpetic Neuralgia): topic Lidocaine.

© 2011 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor neuropático (DN) es aquel dolor, de acuerdo a la definición propuesta por Treede¹ que surge como «consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial».

Este tipo de dolor puede verse en distintas enfermedades, como en la polineuropatía diabética dolorosa (PNDBT), la neuralgia postherpética (NPH), la neuralgia del trigémino (NT) y una gran variedad de entidades dentro de las cuales se encuentran las polineuropatías sensitivo-dolorosas de «fibras finas», causadas por tóxicos, fármacos, infecciones, alteraciones metabólicas y hereditarias entre otras.

En la última década el número de ensayos publicados sobre distintos fármacos para el DN ha aumentado progresivamente. Algunos medicamentos estudiados no han demostrado efectividad suficiente, mientras que un pequeño grupo de moléculas ha sido aprobado para su comercialización.

Gran parte de los ensayos publicados contiene algunos sesgos: a) muy pocos estudios comparan un fármaco con otro (estudios «cabeza a cabeza»); b) los estudios en general reclutan pacientes con DN en general e incluyen pacientes con PNDBT, NPH y NT, sin discriminar los aspectos clínicos del DN (fenotipo del dolor) que presenta cada paciente²; y c) en general, salvo en algunas investigaciones con extensiones abiertas (*open label extensions*), los ensayos aleatorizados doble ciego no duran mucho más que pocos meses, lo que nos lleva a

proyectar conclusiones para el tratamiento del DN que probablemente será prolongado.

Toda esta información suele ser extensa y difícil de evaluar cuando el profesional no especialista en el tema tiene que tomar las primeras decisiones terapéuticas frente a un paciente con DN. Para subsanar este problema global en la información médica, en los últimos años varias instituciones académicas y sanitarias de distintos países y regiones publican metaanálisis de las investigaciones, comparando la efectividad y seguridad de distintos fármacos para el tratamiento del DN. Herramientas como el *number need to treat* (NNT) y el *number need to harm* (NNH) son utilizadas para comparar efectividad y seguridad, respectivamente, de fármacos estudiados en distintos ensayos clínicos. Los resultados de estas comparaciones son también tomados en cuenta por autoridades regulatorias, sanitarias y seguros de salud en el momento de decidir la inclusión de un determinado tratamiento en un *vademécum*.

En esta revisión intentamos hacer un resumen actualizado de las últimas guías publicadas para el tratamiento del DN³⁻⁸, para la orientación del profesional que debe asistir inicialmente al paciente con DN en su consulta. Este artículo (como también varias de las guías y recomendaciones citadas), está dirigido al médico no especialista en dolor, y solo intenta brindar una orientación para el tratamiento farmacológico inicial del DN, sin detallar otras formas de tratamiento como la terapia física, las medidas terapéuticas intervencionistas, el abordaje psicológico y social y las terapias alternativas, temas

sobre los cuales hay gran cantidad de literatura publicada en DN y no son el objeto de esta revisión.

Fármacos estudiados

Si analizamos los distintos fármacos para el tratamiento del DN de acuerdo a los estudios publicados en los últimos 10 años, debemos considerar inicialmente que: a) solo una parte de esta información está disponible para su lectura, ya que muchas moléculas han sido evaluadas y no han tenido efectividad, con lo cual una parte de la información nunca ha llegado a publicarse; b) algunos fármacos han sido estudiados exhaustivamente en DN y han superado las exigencias de la Medicina basada en la evidencia y en los estudios «pivotaes» han resultado favorables, lo que ha resultado en la aprobación para el tratamiento del DN en su totalidad o para algunas patologías específicas (como PNDDBT o NPH) en determinados países y regiones; y c) algunos fármacos utilizados desde hace varias décadas en DN, si bien no han sido evaluados con la misma profundidad que los nuevos fármacos, los años de experiencia clínica y el consenso de los expertos los consideran de utilidad para determinado tipo de DN.

Los fármacos más estudiados para el tratamiento del DN en las últimas décadas, clasificados de acuerdo a Backonja⁹ por su sitio de acción son:

Fármacos con acción sobre receptores cutáneos (tópicos)

Lidocaína

Es considerada de utilidad por distintas guías para los dolores localizados en segmentos limitados de la piel¹⁰. Su mecanismo de acción depende de un efecto bloqueante de los canales del sodio. Ha sido utilizada en concentraciones del 5% asociada a prilocaína en gel con o sin parches, con un corto tiempo de efectividad. Recientemente se han desarrollado parches con lidocaína de alta concentración que en los últimos estudios han demostrado efectividad prolongada. Su utilización es tomada por algunos autores^{3,6,8} como de primera elección, aunque para otros el nivel de evidencia en el DN es aún insuficiente.

Capsaicina

Se deriva de los pimientos o ajíes, y ha sido utilizada durante más de 100 años en Medicina veterinaria. Es una sustancia de alta pungencia en comparación con los picantes de uso alimentario (por ejemplo: capsaicina 15.000.000 unidades Scoville y pimienta de cayena 30.000 unidades Scoville), es capaz de activar los receptores vaniloideos de la piel y generar a su vez dolor, escozor y posteriormente analgesia. En algunos países se encuentra disponible en forma de parches con gel al 8%, con una duración breve de su efecto analgésico. Recientemente en Europa se ha presentado un gel de concentración mayor, con el cual se han realizado estudios en NPH en HIV¹¹ con efecto un terapéutico prolongado y favorable después de una única aplicación. Los ensayos doble ciego con estos productos tópicos son algo dificultosos, ya que si bien no tienen efectos sistémicos significativos, el efecto local en el momento de la aplicación es difícil de evitar, aunque se compare con el mismo producto con una concentración menor.

Fármacos con acción sobre fibras nerviosas periféricas (bloqueantes de los canales de sodio)

Son drogas antiepilépticas conocidas ampliamente por el neurólogo.

Carbamazepina

La carbamacepina (CBZ) es un antiepiléptico utilizado inicialmente desde 1962 para la NT. No hay ensayos modernos ni exhaustivos para justificar su indicación como primera opción en DN en general, pero CBZ continúa siendo considerada una herramienta de gran utilidad en el tratamiento de la NT como en 1962.

Oxcarbacepina

Se trata de una molécula similar a CBZ, pero con cambios que le otorgan ventajas farmacocinéticas, con mayor tolerancia y menor potencial de interacciones, ya que no se metaboliza a epóxido y se evita así varios de los efectos adversos de la CBZ. La efectividad en NT parece ser similar a CBZ, aunque no ha sido aún extensamente probado en otros tipos de DN.

Lamotrigina (probable mecanismo bloqueante de los canales de sodio)

La efectividad en los ensayos controlados resultó escasa y su potencial toxicidad cutánea le confiere un tercer nivel de elección³.

Ácido valproico

Su mecanismo de acción es desconocido aún. No se ha hallado una efectividad superior al placebo en algunos estudios de calidad escasa⁷. Se considera dentro de una tercera elección en DN por PNDDBT⁴.

Fármacos con acción sobre la modulación medular (bloqueantes de la subunidad alfa de los canales del calcio voltaje dependiente)

En este grupo de fármacos, originalmente antiepilépticos, se describe un mecanismo de acción altamente selectivo, bloqueando la subunidad alfa 2 delta de los receptores pre-sinápticos del calcio voltaje dependientes, especialmente de las neuronas hiperexcitadas, disminuyendo así el ingreso de calcio y la liberación de neurotransmisores excitatorios. Su efectividad ha sido ampliamente probada en distintos ensayos en DN. Los efectos adversos más frecuentemente observados son mareos y sedación, que deben ser controlados especialmente al inicio del tratamiento. Tienen escasas interacciones farmacocinéticas y son eliminados por excreción renal.

Gabapentina

Posee una farmacocinética no lineal y se absorbe en la mucosa intestinal a través de una proteína transportadora que puede saturarse, requiriéndose una cuidadosa titulación.

Pregabalina

Presenta ventajas farmacocinéticas con respecto a gabapentina, ya que posee una farmacocinética lineal, con gran absorción, falta de unión a proteínas plasmáticas. Ha sido

aprobada para el tratamiento del DN en adultos, trastornos de ansiedad, fibromialgia y terapia adjunta en epilepsia.

Fármacos con acción moduladora central

Antidepresivos

Antidepresivos tricíclicos. Amitriptilina es un antidepresivo considerado actualmente de primera línea para en tratamiento del DN. Su efectividad ha sido comprobada en múltiples estudios sobre DN, salvo en aquellos por DN causado por quimioterápicos y HIV¹². Se considera que su efecto analgésico es independiente de su efectividad como antidepresivo, y sus efectos adversos tienen vinculación con su efecto anticolinérgico, con boca seca, retención urinaria, estreñimiento e hipotensión ortostática. Dentro de las complicaciones del uso de estos medicamentos están las arritmias cardíacas, muy infrecuentes en pacientes sin riesgo cardiovascular pero con riesgo en pacientes añosos. La Asociación Norteamericana de Geriátrica recomienda no utilizarlos en mayores de 60 años¹³. En algunos pacientes también de edad avanzada puede evidenciarse o agravarse un deterioro cognitivo y alteraciones de la marcha, por lo cual estos fármacos muy útiles en DN deben suministrarse de forma paulatina, cuidadosa y en pacientes seleccionados y controlarlos periódicamente con ECG.

La amina secundaria desipramina es más tolerada que la amitriptilina, pero la evidencia disponible sobre su utilidad es mucho menor.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Estos fármacos, de generación más reciente que los antidepresivos tricíclicos (ATC), efectivos como antidepresivos y mejor tolerados que los ATC, no han demostrado mayor beneficio y el peso de la evidencia no los condiciona como medicamentos de primera línea en el manejo del DN, ya que su eficacia no es superior a la de los otros antidepresivos. Han sido considerados por distintas guías y recomendaciones en tercero y cuarto nivel de elección: fluoxetina, paroxetina y citalopram.

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Estos fármacos inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina de forma selectiva y carecen de efectos significativos sobre otros receptores. Impresiona que su efecto benéfico resida en esta doble acción, similar a los ATC, pero con mayor selectividad, por lo tanto mayor tolerancia. Han sido estudiados en mayor medida en PNDDBT, por lo cual han sido aprobados especialmente para el tratamiento del DN en esta instancia.

Duloxetina ha sido situado en primer lugar por varias guías y recomendaciones para el tratamiento del DN de la PNDDBT, pero no para todos los tipos de DN, para los cuales ocupa un segundo lugar. La dosis recomendada es de 60 mg/día, iniciando con 30 mg durante la primera semana. No se justifica duplicar la dosis recomendada. No se debe indicar en pacientes con insuficiencia renal ni glaucoma. El efecto colateral más frecuente son las náuseas, efecto que se alivia con antieméticos durante los primeros días del tratamiento e iniciando con dosis de 30 mg. Su metabolismo es hepático.

Venlafaxina es un antidepresivo «dual» que demostró efectividad con mejoría global y alivio del dolor neuropático. En

dosis de 75, 150 y 225 mg diarios, su efectividad mostró un efecto significativo en comparación con el placebo, pero su asociación con hipertensión arterial ha limitado su uso, ya que se debe mantener un estricto control de la misma.

Opioides

La morfina es el derivado opioide «tipo» dentro de los fármacos más antiguos para el tratamiento del dolor. La calidad de los estudios sobre morfina ha sido considerada como baja o media, y un alto porcentaje de los pacientes tratados con morfina en los ensayos clínicos abandonó el tratamiento debido a los efectos adversos. El riesgo de farmacodependencia es mayor que en otros fármacos, así como la potencial fatalidad en caso de sobredosis. En casos de DN crónico no se recomienda su inicio fuera del marco de una institución especializada para el tratamiento del dolor, y en caso de requerirse utilización por tiempo prolongado debe estar bajo el asesoramiento de un especialista en dolor⁷. No se considera un fármaco dentro del arsenal farmacológico para el médico no especialista. Se sitúa en el tercer nivel de elección por gran parte de los autores.

Tramadol es un fármaco considerado como un opioide «dual» debido a su mecanismo de acción sobre los receptores opioides y efecto antidepresivo por inhibición de la recaptación de noradrenalina y serotonina. Los ensayos publicados sobre tramadol son considerados de calidad moderada⁷. Puede inducir, aunque en menor medida que la morfina, cuadros de farmacodependencia. Este fármaco es utilizado por no especialistas con menor necesidad de controles que la morfina, y es considerado dentro de la tercera línea de elección para el tratamiento del DN, pero en situaciones de DN agudo o recaídas del DN crónico, no controlable con fármacos de primera elección, puede considerarse como primera opción. Su dosificación deberá ser controlada, informando al paciente sobre los riesgos del aumento de dosis.

Cannabinoides

Son alcaloides naturales o productos de síntesis derivados de la *Cannabis sativa*, o Cáñamo de la India, más conocida como marihuana. Han sido utilizados con fines recreacionales, rituales y probablemente medicinales por distintas culturas. Su mecanismo de acción se ejerce a través de receptores endógenos identificados como CB1, CB2 y CB3, con amplia distribución en el encéfalo. El neurotransmisor endógeno anandamida ha sido identificado. El mecanismo de acción es de neurotransmisión retrógrada desde neuronas postsinápticas hacia presinápticas. Los cannabinoides sintéticos han sido estudiados como antieméticos y en DN central en la esclerosis múltiple, dada la escasa evidencia de su efectividad, es considerado por algunos autores como de cuarta línea de elección en el tratamiento del DN. Su disponibilidad comercial como especialidad farmacéutica sintética está limitada a pocos países.

Guías y recomendaciones en el tratamiento del dolor neuropático

A continuación se resumen 6 guías y recomendaciones para el tratamiento farmacológico del DN. La mayoría de estas guías

Tabla 1 – Resumen de guías y recomendaciones para el tratamiento del DN

Año	2006	2007	2010	2010	2011	2011
Organismo	EFNS	CPS	NICE	IASP	AAN	RLDN
País/ región	Europa	Canadá	UK	Global	EE.UU.	Latinoamérica
Autor	Attal et al. ³	Moulin et al. ⁶	Fox-Rushby et al. ⁷	Dworkin et al. ⁵	Bril et al. ⁴	Rey et al. ⁸
Primera elección	TCA GBP PGB	TCA GBP PGB	TCA GBP PGB	TCA DXT GBP PGB LID	PGB	TCA GBP PGB
Segunda elección	DXT VFX	DXT VFX LID	TCA GBP PGB	OP TRA	TCA DXT GBP OP TRA CPS VPA	DXT
Tercera elección	OP TRA LMT	OP TRA	TRA LID DXT	CBZ OXC LMT CPS		OP TRA LID

AAN: American Academy of Neurology; CPS: Canadian Pain Society; CPS: capsaicina; DXT: duloxetina; EFNS: Federación Europea de Sociedades Neurológicas; GBP: gabapentina; IASP: International Association for the Study of Pain; LID: lidocaína tópica; LMT: lamotrigina; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; OP: opioides; PGB: pregabalina; RLDN: Red latinoamericana de dolor neuropático; TCA: antidepresivos tricíclicos; TRA: tramadol; VFX: venlafaxina; VPA: ácido valproico.

están dirigidas al médico no especialista en dolor, y sugieren cómo comenzar el tratamiento farmacológico. La Guía británica incluye el análisis del coste del tratamiento y la de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas el análisis de la terapia de electroneuroestimulación. Todas consideran el DN en general y algunas situaciones clínicas particulares, salvo la de la *American Academy of Neurology*⁴, que está dirigida al tratamiento del DN de la PNDBT. En la [tabla 1](#) se resumen algunos datos de interés de cada una de estas guías, los fármacos y sus niveles de elección.

Guías de la Federación Europea de Sociedades Neurológicas para el tratamiento del dolor neuropático (EFNS Guidelines on Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain)

Año: 2006.

Organismo: Federación Europea de Sociedades Neurológicas (*European Federation of Neurological Societies*).

País-región: Europa.

Autores: Attal N et al³.

Niveles de elección y fármacos recomendados:

Primera elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentina y pregabalina.

Segunda elección: duloxetina y venlafaxina.

Tercera elección: opioides, tramadol y lamotrigina.

Situaciones especiales:

- NPH y DN localizado con alodinia:
 1. Primera elección: lidocaína tópica.
 2. Segunda elección: opioides, tramadol, capsaicina y ácido valproico.
- DN central:

Segunda-tercera elección: lamotrigina, opioides y cannabinoides.

Consenso y Guía de Manejo farmacológico del dolor neuropático crónico de la Sociedad Canadiense del Dolor (Pharmacological management of chronic neuropathic pain consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society)

Año: 2007.

Organismo: Sociedad Canadiense del Dolor (*Canadian Pain Society*).

País-región: Canadá.

Autores: Moulin DE et al⁶.

Primera elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentina y pregabalina.

Segunda elección: duloxetina, venlafaxina y lidocaína tópica.

Tercera elección: opioides y tramadol.

Situaciones especiales:

- Neuralgia del trigémino: primera elección carbamazepina.
- DN agudo: primera elección tramadol y opioides.

Manejo del dolor neuropático en adultos para el médico no especialista (Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings)

Año: 2010.

Organismo: Instituto Nacional Británico para la Excelencia Clínica (*National Institute for Clinical Excellence [NICE]*).

País-región: Gran Bretaña.

Autores: Fox-Rushby et al⁷.

Esta recomendación considera especialmente factores económicos como el coste del tratamiento.

Primera elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentina y pregabalina.

Segunda elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentin y pregabalina; intercambiar y/o combinar con otro fármaco de primera elección, por ejemplo si comenzó con pregabalina cambiar o adicionar amitriptilina y viceversa.

Tercera elección: tramadol, lidocaína tópica y duloxetina.

Situaciones especiales:

- PNDBT:

Primera elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina y duloxetina.

Segunda elección: cambiar o combinar (en caso de combinar deberá ser con fármaco con otro mecanismo de acción) con antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina y duloxetina.

Recomendaciones para el manejo farmacológico del dolor neuropático. Revisión y actualización de la literatura (Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update)

Año: 2010.

Organismo: Asociación Internacional para el Estudio del dolor (*International Association for the Study of Pain*).

País-región: Internacional.

Autores: Dworkin RH et al⁵.

Esta guía es una actualización de otra previa publicada en 2006, con la incorporación de duloxetina y lidocaína tópica como fármacos de primera elección.

Primera elección: antidepresivos tricíclicos (salvo en polineuropatía dolorosa por HIV y quimioterapia [ensayos con resultados negativos]), duloxetina, gabapentina, pregabalina y lidocaína tópica.

Segunda elección: opioides y tramadol.

Tercera elección: carbamazepina, oxcarbacepina, lamotrigina, capsaicina tópica y otros.

Situaciones especiales:

- DN agudo: primera elección: opioides y tramadol.

- DN localizado: primera elección lidocaína tópica

Guía basada en la evidencia: tratamiento del dolor en la polineuropatía diabética dolorosa (Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy)

Año: 2011.

Organismo: Academia Americana de Neurología (*American Academy of Neurology*).

País-región: EE.UU.

Autores: Bril V et al⁴.

Guía dedicada exclusivamente al DN por PNDBT.

Primera elección: pregabalina.

Segunda y tercera elección: antidepresivos tricíclicos, duloxetina, gabapentina, capsaicina tópica, opioides, tramadol, lidocaína tópica y ácido valproico.

Recomendaciones de la Red Latinoamericana para el estudio y tratamiento del dolor neuropático

Año: 2011.

Organismo: Red Latinoamericana para el estudio y tratamiento del dolor neuropático.

País-Región: Latinoamérica.

Autores: Rey R et al⁸.

Estas recomendaciones, recientemente publicadas, intentan guiar al médico de la región en el tratamiento farmacológico inicial del DN y jerarquiza las situaciones patológicas especiales.

Primera elección: antidepresivos tricíclicos, gabapentina y pregabalina.

Segunda elección: duloxetina.

Tercera elección: opioides, tramadol y lidocaína tópica.

Situaciones especiales:

- PNDBT: primera elección antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina y duloxetina.

- Neuralgia del trigémino: primera elección carbamazepina-oxcarbacepina.

- DN agudo: primera elección opioides y tramadol.

- DN localizado: primera elección lidocaína y capsaicina tópicos.

Cómo comenzar el tratamiento del dolor neuropático

Al comenzar el tratamiento del DN es importante tener en cuenta algunas consideraciones generales.

1. El tratamiento no será curativo, sino sintomático.
2. El tratamiento debe comenzar en el momento del diagnóstico del DN.
3. La causa del dolor deberá estudiarse de forma simultánea e independiente del inicio del tratamiento. Solo muy pocas veces el tipo de DN es patognomónico de una etiología determinada, por el contrario, suele ser una manifestación común de múltiples causas.
4. Es imprescindible considerar la situación clínica general del paciente y sus comorbilidades, como patología cardiovascular, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, deterioro cognitivo, insomnio, depresión, ansiedad o convulsiones y la medicación concomitante que pueda estar recibiendo por estas u otras patologías.
5. Se recomienda comenzar el tratamiento con un fármaco de primera elección, con el debido aumento de dosis que se requiera para llegar a una respuesta aceptable o hasta la aparición de efectos adversos.
6. Es importante advertir al paciente de que los fármacos utilizados para el DN tienen otras indicaciones (como epilepsia y depresión).
7. En general, no cabe esperar una mejoría del 100%, sino que puede considerarse como aceptable una reducción del dolor de aproximadamente el 50%. Se recomienda informar bien al paciente sobre la efectividad esperada para cada caso, para no crear falsas expectativas y lograr una adecuada adherencia al tratamiento.
8. Si el tratamiento con un solo fármaco en dosis máximas fuera insuficiente y/o los efectos adversos impidieran llegar a las dosis máximas, es recomendable cambiar el fármaco o asociar al fármaco de primera elección otro

fármaco también de primera elección (con un mecanismo de acción diferente), con el correspondiente esquema de aumento de las dosis, hasta conseguir una mejoría aceptable o hasta la aparición de efectos adversos. En el proceso de cambio de un fármaco por otro, aconsejamos superponer durante un breve periodo ambos fármacos para evitar en todo momento que el paciente quede sin tratamiento. Si con dos fármacos de primera elección en dosis máximas fuera insuficiente y/o los efectos adversos impidieran llegar a las dosis máximas para cada fármaco, sería recomendable incorporar un fármaco de segunda elección o cambiar uno de los de primera elección por otro de segunda elección, hasta llegar a una mejoría aceptable.

9. En casos de falta de respuesta es recomendable asegurarse del correcto diagnóstico de DN y reevaluar sus diagnósticos diferenciales.
10. Llegados a este punto, si el dolor no mejorara significativamente sería prudente considerar la consulta a un centro especializado en el tratamiento del dolor, que proponga un abordaje multidisciplinario y la posibilidad de introducir fármacos de tercer nivel o procedimientos especializados invasivos. Mientras se espera la derivación a un centro especializado, cuando se ha tratado al paciente con fármacos de primera y segunda línea en combinación, puede ser conveniente utilizar fármacos de tercera elección.
11. Una de las preguntas más difíciles de responder es cuál será la duración del tratamiento. El tratamiento suele ser prolongado por varios meses y su duración dependerá de la causa del DN. Los descensos de dosis deberán ser paulatinos (varios fármacos son anti-epilépticos y su suspensión abrupta podría provocar convulsiones).

Desafíos futuros

Algunos temas que se vislumbran no tienen solución en la actualidad.

Si bien las características clínicas del DN en general han sido bien descritas, existe la convicción en muchos investigadores de que en un futuro no muy lejano se podrá contar con evidencia sobre qué tipo de DN responde a qué tipo de tratamiento, por ejemplo el dolor paroxístico de la NT tiene distinto aspecto clínico que el dolor de la NPH, pero sin embargo aún no contamos con evidencia suficiente como para afirmar que un tipo de DN determinado responde de una manera u otra a determinados fármacos. En los últimos años la mayoría de los ensayos han reunido distintos tipos de DN en un mismo grupo de pacientes. Se espera que en los próximos años esta diferencia sea aclarada².

Otros temas aún sin investigar son las características del DN en niños, los determinantes genéticos en el DN y los estudios comparativos de un fármaco frente a otro en el tratamiento del DN.

Conflicto de intereses

El Dr. Roberto Rey ha ejercido como orador y asesor sobre el tema del dolor neuropático en colaboración con Laboratorios Pfizer, Novartis y Valeant.

Agradecimientos

El autor agradece la colaboración de Pfizer Argentina en la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630-5.
2. Rowbotham MC. Mechanisms of neuropathic pain and their implications for the design of clinical trials. *Neurology*. 2005;65(12 Suppl 4):S66-73.
3. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain EFNS Task Force. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
4. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2011;4:345-52.
5. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85 Suppl:S3-14.
6. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain—consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2007;12:13-21.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence (2010). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/CG96.
8. Rey R, Arizaga E, Verdugo R, Vidal O, Jreige A, Juárez H, et al. Recomendaciones de la red Latinoamericana para el Estudio y Tratamiento del Dolor Neuropático. *Drugs Today*. 2011;47 Suppl B:S1-33.
9. Backonja MM, Serra J. Pharmacologic management part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Med*. 2004;5 Suppl 1:S28-47.
10. Garnock-Jones KP, Keating GM. Lidocaine 5% medicated plaster. A review of its use in Postherpetic Neuralgia. *Drugs*. 2009;69:2149-65.
11. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 2008;70:2305-13.
12. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of Neuropathic Pain: An Overview of Recent Guidelines. *Am J Med*. 2009;122(10 Suppl):S22-32.
13. Saarto P, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;4:CD005454.