



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO
**Manejo farmacoterapéutico del dolor
neuropático**

Autor: Julio-Alfonso Mera Berriatúa

Tutor: Luis García García

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	4
Definición y clasificación del dolor.....	5
Vías de transmisión y modulación.....	7
Tratamiento clásico del dolor	8
Dolor neuropático: Definición, causas y síntomas	10
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
CONCLUSIÓN	18
BIBLIOGRAFÍA	19

RESUMEN

El dolor, y en especial, el dolor crónico es una de las mayores afecciones en la actualidad, y además, presenta una gran diversidad de causas y tipos.

El dolor neuropático es un dolor secundario que afecta al sistema somatosensorial y que está presente en múltiples enfermedades, caracterizándose por requerir un manejo farmacoterapéutico diferente al del dolor clásico.

En función de la variedad de dolor neuropático que padezca el paciente, se empleará uno u otro tratamiento, como pueden ser los antidepresivos tricíclicos, opiáceos o anticonvulsivantes.

Adicionalmente, se pueden emplear coadyuvantes como pueden ser los suplementos alimenticios, que van a permitir que el paciente consiga controlar el dolor de la forma más óptima.

Se trata de un tipo de dolor cuya farmacoterapia está en constante investigación y desarrollo con el fin de conseguir el mejor control de la sintomatología posible para cada tipo de paciente.

ABSTRACT

The pain and specially, the chronic pain is currently one of the biggest conditions. Besides, it shows a great variety of causes and forms.

The neuropathic pain is a secondary pain that affects the somatosensory system and it is present in multiple variety of diseases. In addition, the pharmacotherapeutical management of the neuropathic pain is quite different to the more usual "classic" pain.

In function of the type of neuropathic pain, the appropriate treatment can be rather different. Thus, we can use tricyclic antidepressants, opiates or anticonvulsants drugs.

Additionally, we can use adjuvants such as dietary supplements, which will allow the patient to control the pain in an optimum way.

Nowadays, neuropathic pain is a condition which pharmacotherapy is constantly evolving and in constant development, being the final purpose to achieve the best control of the symptomatology possible in each patient.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

El dolor puede ser definido como aquella experiencia sensorial y emocional asociada con daños reales o potenciales o aquella descrita en términos de dichos daños. El dolor tiene una connotación individual y sufre de la influencia de experiencias previas. Esta definición tiene en consideración la subjetividad del fenómeno doloroso y permite el entendimiento de importantes factores que lo determinan.⁽¹⁾

Podemos clasificar el dolor atendiendo a diferentes criterios:

- **Duración:** Se habla de dolor agudo o rápido cuándo este se percibe inmediatamente después del estímulo doloroso y no va acompañado de un componente psicológico intenso, mientras que el dolor lento no empieza hasta pasado un mínimo de 1 segundo y va creciendo con lentitud a lo largo de varios segundos y en ocasiones hasta minutos.
- **Patogenia:**
 - **Neuropático:** Producido por una estimulación directa del Sistema Nervioso Central (SNC) o de las vías periféricas. Es punzante, quemante y acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia.
 - **Nociceptivo:** Relacionado con la estimulación de receptores del dolor.
 - **Psicógeno:** Relacionado con el ambiente psico-social.
- **Localización:** Se denomina dolor somático cuando hay una excitación anormal de los receptores del dolor de localización periférica (piel, músculos, articulaciones, ligamentos o hueso). Es un dolor localizado y punzante que se irradia siguiendo el trayecto de las vías nerviosas.
El dolor visceral en cambio, se produce por la excitación anormal de receptores del dolor viscerales, siendo un dolor con mala localización, continuo y profundo que puede irradiarse por amplias zonas.
- **Curso:** Se denomina continuo cuando este es persistente e irruptivo cuando hay un pico de dolor transitorio en pacientes con un dolor de fondo ya estable.
- **Intensidad:** Puede ser leve, moderado o severo, en función del nivel de interferencia con las actividades cotidianas del paciente.⁽²⁾

Vías de transmisión y modulación

Debemos comenzar hablando del proceso de **transducción**, que se entiende como aquel proceso por el cual el estímulo doloroso se convierte en señal eléctrica en los nociceptores. Estos responden a diferentes noxas térmicas, mecánicas o químicas; la liberación periférica de neurotransmisores permitirá el clásico “reflejo axónico”, que origina cambios periféricos que son reconocidos como indicadores de dolor: enrojecimiento, hinchazón...

La **transmisión** es el proceso que tiene lugar a continuación. La información de la periferia es transmitida a la médula espinal, luego es conducida al tálamo y finalmente a la corteza cerebral. Esta es transmitida a través de dos tipos de neuronas nociceptivas aferentes primarias:

- Fibras C, que son fibras no mielinizadas, de menos de 1,5 μm de diámetro y que conducen a 0,5- 2 m/segundo, transmiten información nociceptiva mecánica, térmica, química y son mayoritarios.
- Fibras A δ ; son fibras mielinizadas delgadas, de 1 a 5 μm , conducen a 2-20 m/segundo; responden a estímulos mecánicos de alta intensidad, por lo cual son llamadas mecanorreceptores de umbral alto; algunas de estas fibras responden a estímulos térmicos.⁽³⁾

En la transmisión de la señal intervienen neurotransmisores específicos:

- Glutamato: Es el principal aminoácido excitatorio del SNC y participa en los procesos de transmisión nociceptiva a nivel espinal, siendo el principal responsable de la transmisión sináptica rápida. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada en su mayor parte a través de receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y kaínico). La activación de los receptores NMDA juega un papel importante en la neurotransmisión excitatoria y la plasticidad sináptica del SNC. La señal glutamatérgica está involucrada en los procesos de generación y mantenimiento de los estados de hiperalgesia (respuesta exacerbada al estímulo nocivo) y alodinia (disminución del umbral doloroso).⁽⁴⁾
- La sustancia P (SP): es un neuropéptido miembro de la familia de las taquicininas, cuya acción se ejerce mediante la unión al receptor neurocinina-1, un receptor acoplado a proteínas G. La SP se sintetiza en el cuerpo celular de los

nervios periféricos y posteriormente se distribuye en el sistema nervioso central y periférico, también se produce en células no neuronales como células endoteliales, macrófagos, granulocitos, linfocitos y células dendríticas. Este neuropéptido es un potente mediador de la inflamación neurogénica que está involucrado en el eje neuroinmune y en reacciones inflamatorias de distintos órganos y sistemas.⁽⁵⁾

Las fibras nerviosas aferentes primarias en el asta dorsal espinal hacen sinapsis con la neurona de segundo orden. Dichas fibras viajan en el tracto de Lissauer, localizado en la sustancia gris del asta dorsal espinal; la misma está dividida anatómicamente en 6 capas o láminas (lámina I, II, III, IV, V, VI), cada una de las cuales recibe tipos específicos de fibras aferentes nerviosas.

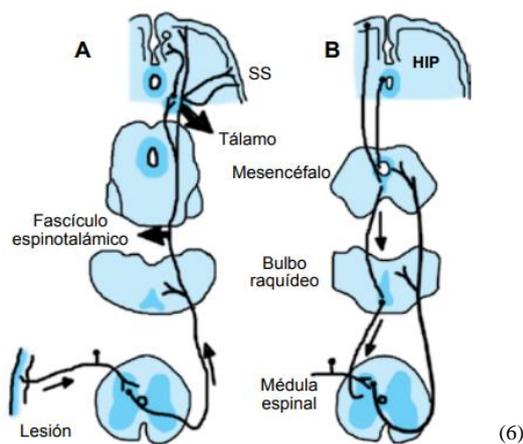


Figura 1: A) Transmisión del dolor, B) Modulación del dolor

El haz neoespinotalámico es la vía primaria de la señal del dolor rápido ya que discrimina los diferentes aspectos del dolor. El haz paleoespinotalámico transmite el dolor lento, crónico; la percepción emocional no placentera viaja a través de esta vía, siendo la SP el neurotransmisor más importante de la misma.

La **modulación** implica los cambios que ocurren en el SN al recibir un estímulo nociceptivo. Este mecanismo permite que la señal recibida en el asta dorsal sea inhibida, de forma que la señal a los centros superiores es modificada.

Este sistema está conformado por neuronas intermedias (interneuronas) dentro de la capa superficial de la médula espinal y tractos neuronales descendentes que pueden inhibir la señal del dolor.

Las acciones de los sistemas moduladores descendentes en el proceso nociceptivo en la médula espinal son complejos: las monoaminas pueden activar diferentes tipos de receptores localizados en las vías aferentes primarias, neuronas de la médula espinal e interneuronas excitatorias o inhibitorias.

La serotonina, norepinefrina (noradrenalina) y la dopamina pueden ejercer tanto acciones antinociceptivas como pronociceptivas, en función del tipo de receptores involucrados, el lugar de acción en la médula espinal y la interacción entre las vías monoaminérgicas descendentes y las señales neuroquímicas locales por adenosina, opioides endógenos y óxido nítrico.

Por lo tanto en la acción antinociceptiva mediada por estos neurotransmisores puede deberse a la activación interneuronas que liberan opioides en el asta dorsal espinal o a la inhibición de la liberación de transmisores del dolor en las señales aferentes nociceptivas. ⁽⁶⁾.

Tratamiento clásico: analgésicos

El tratamiento del dolor se ha realizado clásicamente con dos grupos de fármacos: los que actúan a nivel de SNC (opioides) y los que actúan a nivel periférico (AINES y otros analgésicos).

- Opioides: Los receptores opioides son receptores acoplados a proteínas G de tipo Gi/o, inhibiendo la adenilato ciclasa y disminuyendo el contenido intracelular de AMP cíclico. Esto origina una apertura de los canales de potasio, lo que provoca una hiperpolarización celular a nivel postsináptico e inhibición de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo la liberación de neurotransmisores a nivel presináptico. El conjunto de estos efectos conduce a una inhibición de la excitabilidad neuronal.

Los receptores opioides pueden emparejarse con otros sistemas de segundos mensajeros como puede ser la activación de la cascada de fosforilaciones que conduce a la activación de MAPK (cinasa de la proteína activada por mitógenos) o

la cascada de la fosfolipasa C, provocando la formación de inositol trifosfato y de diacilglicerol.

La analgesia producida por los opioides es intensa, constante y dependiente de la dosis. Es útil por tanto para los dolores por exceso de nocicepción, pero también para los dolores de tipo neuropático. La acción es independiente de la existencia de inflamación y se traduce por un aumento del umbral nociceptivo independientemente del estímulo empleado. Los opioides se clasifican en función de su efecto analgésico máximo en agonistas puros (ej. morfina), con un efecto importante, y en agonistas parciales (ej. buprenorfina), con una menor eficacia analgésica.

Serán la segunda línea terapéutica en el dolor neuropático⁽⁷⁾.

- Antiinflamatorios no esteroídicos (AINEs; ibuprofeno, ácido acetil salicílico (AAS), naproxeno...): Su principal mecanismo de acción es la inhibición de la actividad ciclooxigenasa (COX), enzima que convierte el ácido araquidónico que se encuentra en las membranas celulares en endoperóxidos cíclicos inestables. Estos compuestos finalmente se transforman en prostaglandinas y tromboxanos, implicados en los mecanismos de la inflamación, el dolor y la fiebre. Además, la COX existe en distintas isoformas, que en función del fármaco se inhibirá selectivamente o indistintamente y de forma reversible o irreversible. Los AINEs han demostrado no resultar útiles en el dolor neuropático.⁽⁸⁾
- Paracetamol: se cree que aumenta el umbral del dolor inhibiendo la síntesis de prostaglandinas, mediante el bloqueo de la actividad COX (específicamente la COX-3) en el SNC. Sin embargo, el paracetamol no inhibe de forma significativa las diferentes COXs en los tejidos periféricos. Además, el paracetamol estimula la actividad de las vías serotoninérgicas descendentes que bloquean la transmisión de las señales nociceptivas a la médula espinal procedentes de tejidos periféricos.⁽⁸⁾

Dolor neuropático

Podemos definir el dolor neuropático como aquel dolor crónico que surge de forma secundaria a una lesión o enfermedad, afectando al sistema somatosensorial.

Se caracteriza por no requerir de un estímulo directo de los receptores del dolor para que se manifieste, por lo que es considerado como una enfermedad neurológica. A su vez, este dolor puede ser de origen periférico (lesiones del nervio periférico, plexos nerviosos o raíces medulares dorsales) o central (lesiones en médula espinal o cerebro). Es importante diferenciar este dolor del dolor nociceptivo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	DOLOR NEUROPÁTICO	DOLOR NOCICEPTIVO
Causa	Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios mal adaptativos del SN	Daño a tejido actual o potencial
Descriptor	Lancinante, urente, punzante	Agudo, palpitante, presión
Déficit sensorial	Frecuente: adormecimiento, parestias	Infrecuente: si está, no tiene distribución metamérica
Déficit motor	Puede haber déficit si hay nervios afectados. Distonias y espasticidad si hay lesiones del snc o periféricas (síndrome dolor regional complejo)	Puede haber debilidad por dolor
Hipersensibilidad	Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos	Poco común, salvo en territorio vecino a la lesión
Carácter	Es frecuente la irradiación distal	Irradiación es poco común y en general proximal a lesión
Paroxismos	Exacerbaciones frecuentes e impredecibles	Poco comunes, asociados a actividad
Signos autonómicos	Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis, en 30-50% de pacientes	Poco común

Adaptado y traducido Cohen S. and Mao J. *BMJ* 2014;348:f7656 (7).

Figura 2: comparación del dolor neuropático y nociceptivo.⁽⁹⁾

La sintomatología específica del dolor neuropático dependerá de fenómenos fisiopatológicos asociados a factores personales y del medioambiente. Se caracteriza por presentar tanto síntomas positivos como negativos:

- Síntomas negativos: Son el primer indicativo de que se ha producido un daño en el sistema somatosensorial; cursan con pérdida de sensibilidad que puede deberse a trastornos en la transducción, conducción o transmisión. Se puede encontrar hipoalgesia, hipoestesia o termohipoalgesia entre otros.
- Síntomas positivos: Son la respuesta a fenómenos neuroplásticos al dañarse el nervio. A su vez, estos síntomas se clasifican en:

- Síntomas espontáneos: Como dolor espontáneo (persistente, urente), disestesias (sensaciones anormales desagradables) y parestesias (hormigueo, no desagradable).
- Síntomas evocados: Incluye alodinia (respuesta dolorosa a un estímulo no doloroso), hiperalgesia (respuesta exagerada a un estímulo doloroso) e hiperpatía (respuesta retardada y explosiva a cualquier estímulo doloroso).

Por último, destacar que el dolor neuropático se asocia a las siguientes patologías:

- Patologías de origen periférico: Neuralgia post-herpética, radiculopatías, neuropatía diabética, neuralgia del trigémino, dolor fantasma, injuria post-traumática y neuropatía por VIH.
- Patologías de origen central: Esclerosis múltiple, siringomielia, lesión medular y mielitis.(9)

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo una revisión bibliográfica sobre el dolor neuropático, describiendo los mecanismos empleados y focalizándose en el abordaje farmacoterapéutico del mismo.

METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos como PUBMED, ScienceDirect, SciELO, Google Scholar, y libros como Farmacología Florez y Fisiología Guyton. Para realizar la búsqueda, se han empleado descriptores tanto en inglés como en español : "*Neuropathic pain*", "*dolor neuropático*", "*pharmacology*", "*treatment*" y combinaciones de ellos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para explicar el manejo farmacoterapéutico del dolor neuropático, es importante establecer que existen tres líneas de tratamientos, siendo la primera la más ampliamente utilizada y la más efectiva en la mayor parte de los pacientes. Estas líneas serían las siguientes:

- Primera línea: Antidepresivos tricíclicos, ligandos de canales de calcio, inhibidores selectivos de la recaptación de aminas (serotonina y/o noradrenalina), y el anestésico local lidocaína administrado de forma tópica.
- Segunda línea: Opioides y tramadol. Estos medicamentos pueden ser de primera línea en algunas circunstancias. También se incluye lidocaína intravenosa.
- Tercera línea: Anticonvulsivantes, antidepresivos, antagonistas NMDA, capsaicina tópica, cannabinoides.⁽¹⁰⁾

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos tricíclicos han sido ampliamente utilizados en el manejo del dolor neuropático durante 30 años. Para tres estudios realizados en el tratamiento de la neuralgia post-herpética, el índice NNT (acrónimo de “número necesario para tratar” del inglés “*number needed to treat*”) es de 2,3 (IC 1.7-3.3). El índice NNT representa el número de pacientes a tratar para que un paciente alivie su dolor, por lo que un número bajo nos indica una mayor eficacia del tratamiento.

La imipramina, amitriptilina y clomipramina causan una inhibición no selectiva de la recaptación de serotonina y noradrenalina, mientras que la desimipramina y la maprotilina son relativamente selectivos de la recaptación de NA, teniendo estos últimos una menor eficacia (NNT 3,4 frente a 2,0; respectivamente).⁽¹¹⁾

Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS difieren de los ATC en que inhiben de forma específica la recaptación de serotonina pero no de NA. En dos de tres estudios realizados, se encontró un mayor efecto en el tratamiento de la neuropatía diabética que con el uso de placebo, siendo el citalopram (NNT de 7,7) eficaz para el dolor lacerante, mientras que la paroxetina resultó ser el más completo, ya que es capaz de aliviar tanto el dolor estable como el lacerante (NNT 2,9).⁽¹¹⁾

Por lo tanto, los resultados de éste y otros estudios para la neuropatía diabética indican que los fármacos con una inhibición balanceada de ambos NT pero sin los efectos post-sinápticos y “*quinidina-like*” de los ATC, serían tan eficaces como los ATC y además mejor tolerados.⁽¹¹⁾

Ligandos de canales de calcio

Sus principales representantes son gabapentina y pregabalina; su mecanismo de acción se basa en su unión a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes, disminuyendo la liberación de glutamato, norepinefrina y sustancia P.

La pregabalina (PGB) presenta un mejor perfil farmacológico que su predecesor, la gabapentina, por lo que actualmente es el fármaco de elección del grupo.

En varios modelos animales de dolor, la PGB ha demostrado eficacia con dosis más bajas que la gabapentina. Experimentalmente se ha demostrado que reduce la alodinia estática, la alodinia dinámica, y la hiperalgesia térmica⁽¹²⁾.

La neuralgia postherpética (NPH), dolor persistente en el dermatoma donde se ha manifestado un cuadro agudo de herpes y que dura más allá de tres meses una vez desaparecidas las lesiones dérmicas es un buen modelo experimental para probar la efectividad de los fármacos frente al dolor patológico de tipo neuropático y por ello, junto con la neuropatía diabética, son los dos modelos obligatorios en los que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige que cualquier fármaco demuestre eficacia para obtener la indicación en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Se han realizado varios estudios, aleatorizados, doble ciego y con placebo que demuestran la efectividad y la seguridad de la PGB. Se han publicado ya los resultados de tres estudios.

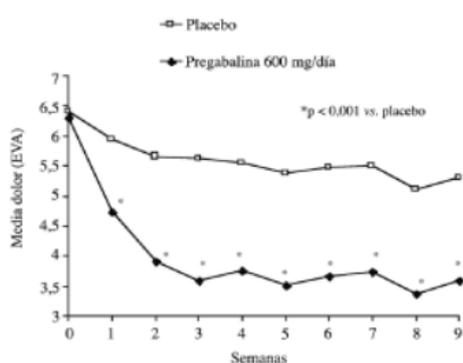


Figura 3. PGB 600 mg/día vs placebo.⁽¹²⁾

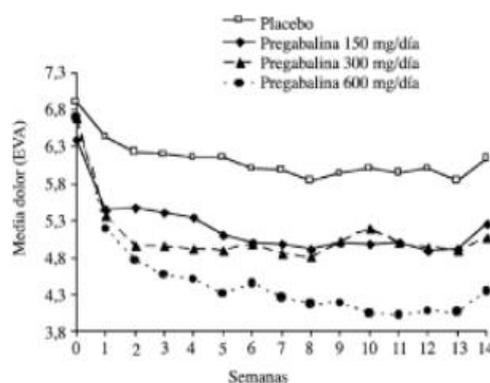


Figura 4. Reducción del dolor por PGB. ⁽¹²⁾

Los pacientes, que tenían una media de dolor de 6,6 en la escala EVA (escala visual analógica; que varía entre 0 –sin dolor- hasta 10 –el peor dolor imaginable-) fueron evaluados con dosis fijas de 75, 150, 300 y 600 mg/día en tres tomas diarias. La eficacia

frente al placebo se demostró de forma significativa a partir de 150 mg/día de forma dosis dependiente, hasta reducir la escala EVA a valores por debajo de 4 (Fig. 4).

En el caso de la neuropatía diabética dolorosa, que se manifiesta comúnmente como una neuropatía periférica, se han realizado hasta la fecha seis estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo en pacientes portadores de neuropatía diabética dolorosa. En cinco de estos estudios se utilizaron dosis fijas de PGB y en uno se usaron dosis variables. Se excluyeron pacientes con HbA1c > 11% y estos presentaban una intensidad basal de 6,5 en la escala EVA.

En todos los trabajos, coincidiendo con los resultados obtenidos en NPH, se demostró eficacia estadísticamente significativa frente a placebo a partir de 150 mg/día. Al igual que en los enfermos con NPH, la eficacia de la PGB mostró beneficio con diferencia estadísticamente significativa frente a placebo ($p < 0,01$) en todas las dosis estudiadas por encima de 150 mg/día, con un comportamiento dosis dependiente.⁽¹²⁾

Lidocaína tópica

Los anestésicos locales aplicados tópicamente pueden aliviar el dolor de carácter neuropático a través de la reducción de las descargas ectópicas de nervios somáticos superficiales en áreas de dolor localizada. Los anestésicos locales bloquean los canales de sodio que están anormalmente activados en los nervios periféricos lesionados, suprimiendo así su actividad anormal y espontánea que puede iniciar o mantener estados de dolor neuropático.

Un estudio con 40 pacientes portadores de neuropatías periféricas focales diversas demostró una diferencia significativa en las puntuaciones de dolor después de una semana del uso del parche de lidocaína al 5%, con un NNT (número necesario para tratar) de 4,4 para reducción del dolor en un 50%. Katz y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorizado con 332 pacientes portadores de NPH. A las de 3 semanas de la aplicación del parche de lidocaína al 5%, observaron una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor neuropático entre los grupos de tratamiento y placebo: un 65,8% de los pacientes dijeron tener un alivio del dolor en la primera semana y un 77% relataron una mejoría en la calidad de vida. Apenas un 14% presentaron un leve eritema local.⁽¹³⁾

Opioides

El uso de opioides para el tratamiento del dolor neuropático es controvertido debido a la adicción que provocan y a la creencia generalizada de que este tipo de dolor no responde bien a los opioides.

En meta-análisis realizados para estudios a corto plazo han producido resultados mixtos, en los que la mitad de ellos indican una mejor eficacia que el placebo, no ocurre así en los realizados para estudios a medio plazo, que indican siempre una mayor eficacia que el placebo, pero estos son pocos y cortos.

En los estudios a medio plazo, que van desde los 8 días a las 12 semanas, se empleó morfina, levorfanol y dihidrocodona, en dosis de 5 a 300 mg equivalentes a morfina vía oral. El 57% de los pacientes que recibieron opioides alcanzaron como mínimo un alivio del 33% del dolor base, mientras que solo el 34% de los que recibieron placebo.⁽¹⁴⁾

En el caso concreto del tramadol (analgésico dual con actividad opioide débil e inhibidor de la recaptación de norepinefrina y serotonina), en seis estudios aleatorizados, doble ciego y empezando con dosis de 100 mg/día hasta 400 mg/día, en tres de los estudios a medio plazo y para pacientes con dolor neuropático moderado o severo obtuvieron un alivio del dolor base del 50% en el 53% de los casos frente al 30% del placebo en la escala PGIC.⁽¹⁵⁾

Lidocaína intravenosa

Está descrito el uso endovenoso de lidocaína en el tratamiento del dolor neuropático. Aunque es escasa la literatura existente en cuanto a su aplicación en la NPH, Baranowski y cols. demostraron que dosis de 1 mg.kg⁻¹ de lidocaína endovenosa conseguía reducir el dolor y la alodinia referidos por pacientes afectados de NPH, cuando se comparaba con el placebo.

Se cree que la lidocaína administrada por vía intravenosa, ejerce su efecto analgésico bloqueando los canales de sodio tanto a nivel central como periférico. Así se ha postulado que reduce la hiperexcitabilidad de las fibras mielínicas y amielínicas. Además daría lugar a un bloqueo de la conducción en los axones aferentes lesionados y

la disminución de la liberación de la noradrenalina en las fibras nerviosas simpáticas adyacentes.⁽¹⁶⁾

Anticonvulsivantes

El término anticonvulsivante es un término poco específico para denominar una serie de compuestos originalmente empleados para el tratamiento de convulsiones epilépticas, pero que poseen una gran cantidad de mecanismos de acción.

Muchos de estos fármacos han demostrado reducir las descargas ectópicas que surgen de los extremos de los nervios y de las raíces ganglionares de las neuronas mediante el bloqueo de canales de sodio.

La **fenitoína** ha demostrado ser útil para el tratamiento de la neuropatía diabética en un estudio aleatorizado y doble placebo, con un NNT de 2,1, pero ha demostrado ser ineficaz en otros estudios. Actualmente, su uso se encuentra limitado debido a sus graves efectos secundarios y complicado perfil farmacocinético, siendo reemplazada por otros fármacos.

La **carbamazepina** y **oxcarbazepina** presentan evidencia respaldadas por múltiples estudios en el uso como tratamiento del dolor neuropático. Una revisión de 20 ensayos clínicos aleatorizados (McQuay et al. 1995), encontró que alrededor del 70% de los pacientes con neuralgia del trigémino se benefició del uso de carbamazepina (NNT 2,6) y que además, el agente produjo una reducción del dolor en pacientes con neuropatía diabética comparado con placebo (NNT 3,3).

Debido al mejor manejo de los efectos secundarios, la oxcarbazepina es ahora el fármaco de referencia en el tratamiento de la neuralgia del trigémino severa.

La **lamotrigina** es un fármaco más nuevo que probablemente actúa estabilizando una conformación inactivada-lenta del canal de sodio y suprimiendo la secreción de glutamato por la neurona presináptica. Ha sido demostrada su eficacia como complemento en el tratamiento de la neuralgia del trigémino (NNT 2,1), además de ser efectiva en el dolor neuropático central con una reducción del 30% del dolor.⁽¹⁷⁾

Antagonistas NMDA

Los antagonistas del receptor NMDA de glutamato son conocidos por reducir la hiperexcitabilidad neuronal y reducir el dolor, siendo útiles la amantadina y la ketamina para el dolor post-quirúrgico en pacientes con diferentes tipos de cáncer, en porcentajes del 40-47%, superando al placebo. ⁽¹⁸⁾

Capsaicina

La capsaicina interacciona con el receptor vaniloide VR1 de las fibras sensitivas tipo C, un canal-receptor no selectivo de cationes con alta permeabilidad para el ión calcio.

Va a actuar favoreciendo la liberación e inhibiendo la síntesis y transporte axonal de la sustancia P, produciendo una ulterior depleción de la misma en el SNP y el SNC.

La aplicación tópica de capsaicina al 0,075% ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor disestésico, constituyendo una alternativa terapéutica en este tipo de dolor, que tiene como ventajas los efectos secundarios poco importantes y la inexistencia de interacciones medicamentosas. ⁽¹⁹⁾

Cannabinoides

El sistema cannabinoide es uno de los sistemas endógenos que pueden modular la percepción del dolor. Se ha demostrado que la ligadura parcial del nervio ciático activa vías descendentes antinociceptivas, relacionadas con la activación del "nucleus reticularis gigantocellularis pars alpha". En este sentido, el receptor CB1 interviene como mediador de la inhibición del sistema, activándose como respuesta a una respuesta dolorosa crónica.

Se ha visto que la modulación descendente puede ser bloqueada por la microinyección del antagonista cannabinoide SR141716 y que la administración en ratas de agonistas cannabinoides han reducido las respuestas mediadas por fibras C de las neuronas espinales en ratas operadas pero no en las que presentan daños nerviosos.

Además, hay datos que apoyan el papel que pueden desempeñar los receptores CB2, pues la administración de agonistas de forma sistémica o tópica es capaz de revertir la hipersensibilidad tanto térmica como táctil inducida por la constricción nerviosa. ⁽²⁰⁾

Suplementos dietéticos

Diferentes estudios doble ciego y controlados con placebo han demostrado la eficacia del **ácido α -lipoico** (ALA) en la neuropatía diabética.

La suplementación oral con ALA en dosis de 600 mg durante tres semanas, resultaron en la normalización de los niveles de los metabolitos de óxido nítrico (NO), así como en la mejora de los síntomas clínicos y señales electrofisiológicas de neuropatía.

Se conoce que el ALA actúa disminuyendo la glicosilación proteica e incrementando la actividad de la ATPasa Na^+/K^+ . Además, es capaz de reducir la peroxidación lipídica.

En el caso de la L-Carnitina y la Acetil-L-Carnitina (ALC), son de especial interés en la neuropatía asociada al VIH, ya que los antirretrovirales causan una deficiencia de estas sustancias.

Un estudio con 21 pacientes VIH-positivos consiguió una mejora sintomática de la neuropatía en un 76% de los pacientes, con la administración de 1500 mg dos veces al día durante 33 meses.

Se cree que la ALC es capaz de contrarrestar el daño mitocondrial que ejercen los fármacos antirretrovirales, facilitando el transporte de ácidos grasos a través de la mitocondria y mejorando su catabolismo.⁽²¹⁾

Fisioterapia y rehabilitación física.

En el caso de la **neuropatía diabética**, que cursa con degeneración de las fibras A δ y C durante los periodos de hiperglucemia, se ha demostrado que las rutinas de ejercicio son un gran coadyuvante al tratamiento médico, pues incrementan la circulación micro y macrovascular, mejoran la función endotelial, reducen la vasoconstricción y aumentan la resistencia cardiorrespiratoria entre otros.⁽²²⁾

Tres importantes estudios han demostrado que el ejercicio aeróbico y de resistencia durante diez semanas, consigue reducir la intensidad del dolor, medida en la EVA.⁽²²⁾

En el caso del dolor neuropático **periférico**, como la neuralgia del trigémino, se emplea fisioterapia, terapia ocupacional y otras terapias que incluyen el movimiento y los estímulos termales y eléctricos para promover la funcionalidad física. La combinación

de estas terapias en estados iniciales de la enfermedad han demostrado una reducción del dolor en la escala EVA. (22)

CONCLUSIONES

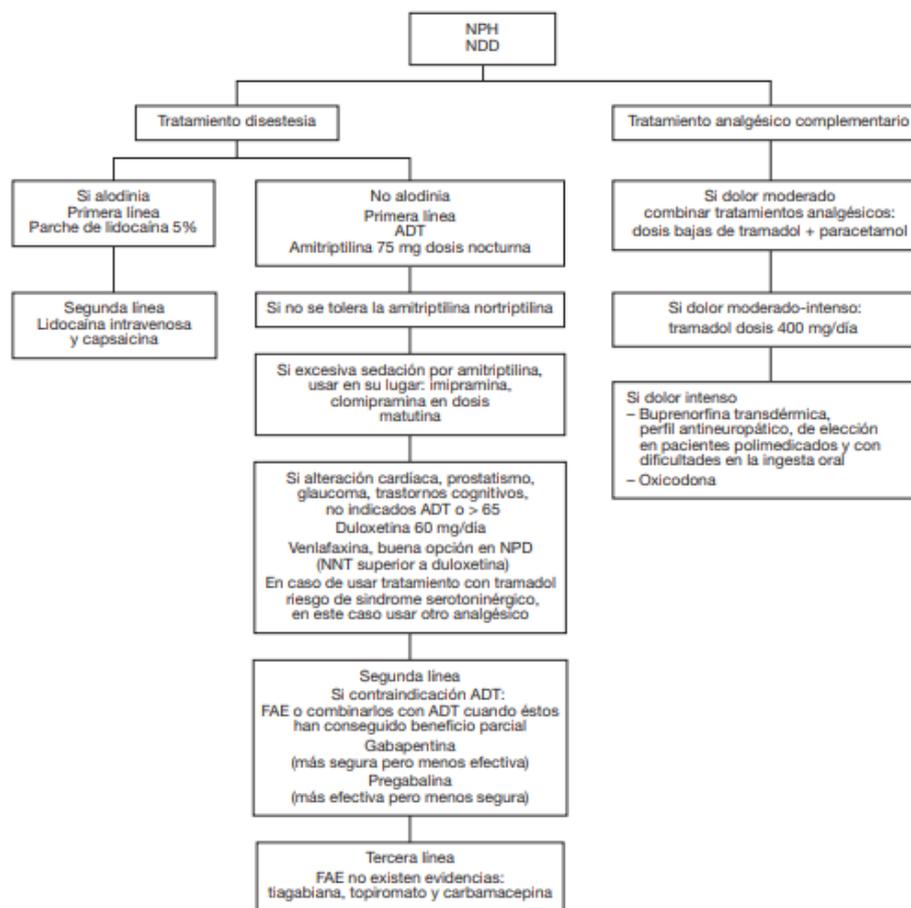


Figura5. Algoritmo de tratamiento de la NPH y de la neuropatía diabética dolorosa (NDD). (23)

Se entiende el dolor neuropático como una afección multifactorial y, que, por lo tanto, tiene un manejo farmacoterapéutico complejo y adaptado a cada paciente.

En casos de alodinia se emplearán la lidocaína y la capsaicina, en cambio, cuando no está presente, la primera línea serán los antidepresivos tricíclicos, seguido del inhibidor selectivo duloxetina, gabapentina-PGB y por último los anticonvulsivantes, pudiéndose emplear concomitantemente los opioides, así como el tramadol.

Al ser un dolor que está asociado a múltiples enfermedades, la farmacoterapia y el manejo de este tipo de dolor están en constante desarrollo con la investigación de nuevos grupos farmacoterapéuticos como los cannabinoides y la de suplementos dietéticos que pueden ayudar en el manejo de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S: Afferent pain pathways: a neuroanatomical review, *Brain Res* 1000:40, 2004.
2. Puebla Díaz F.. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)* [Internet]. 2005 Mar [citado 2018 Mar 31] ; 28(3): 33-37. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=es.
3. Jaime Wilfredo Zegarra Piérola. Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Med Per* [Internet] 2007 [citado Mar 31 2018]; 24(2);105-108. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v24n2/a07v24n2>
4. Neira F., Ortega J. L.. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2004 Mayo [citado 2018 Mar 31] ; 11(4): 48-60. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000400005&lng=es.
5. Rosa Elda Barbosa-Cobos, María Teresa Ramos-Cervantes, Alberto De Montesinos-Sampedro, Diana Casandra Rodríguez-Ballesteros, Sigfrid Leonardo García-Moreno-Mutio, Joel Jaimes-Santoyo et al. Sustancia P en la inflamación articular. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet] 2015 [citado Mar 31 2018]; 82(1): 49-54. Disponible en:<http://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2015/ju151h.pdf>
6. Benarroch EE: Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance, *Neurology* 71:217, 2008.
7. Fletcher D. Pharmacologie des opioïdes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)[Internet], Anesthésie-Réanimation, 36-371-A-10, 2011[citado 5 abr 2018].
8. Flórez, J.: FARMACOLOGÍA HUMANA. 4º edic. , Editorial Masson-Salvat Medicina 4º o 5º edición – 2001.
9. Dra. Maritza Velasco. Dolor neuropático. *Rev. Med. Clin. Condes.* [Internet] 2014; 25(4) 625-634.
10. Sandra Flórez MD, Marta León MD, Marcela Torres MSc. Felipe Reyes Juan Camilo Serpa, Ana María Ríos. Pharmacological Management of Neuropathic pain. *Rev. Col. Anest* [Internet] 2009-2010; Vol. 37- No. 4: 356-372.
11. Søren H. Sindrup, Troels S. Jensen . Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an iñdate and effect related to mechanism of drug action. [Internet] 1999 May. [Citado 2018 Abr 21]; (83): 389-400. Disponible en: <http://bibliomed.bib.uniud.it/utenti/adelisa.deflavii/dol.pdf>
12. González-Escalada J. R.. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2005 Abr [citado 2018 Abr 21] ; 12(3): 169-180. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000300006&lng=es.
13. Flores Murilo Pereira, Castro Anita Perpetua Carvalho Rocha de, Nascimento Jedson dos Santos. Analgésicos tópicos. *Rev. Bras. Anestesiol.* [Internet]. 2012 Apr [cited 2018 Apr 21] ; 62(2): 248-252. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942012000200010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942012000200010>.
14. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006146. DOI: 10.1002/14651858.CD006146.pub2.
15. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.pub4.
16. Longás J., Girón J. A., Martínez-Ubieto J., Lafuente F., Pérez-Alfranca C., Cuartero J.. Lidocaína endovenosa como coadyuvante en el tratamiento inicial de la neuralgia postherpética: Bases fisiopatológicas del uso de anestésicos locales en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp.*

- Dolor [Internet]. 2005 Dic [citado 2018 Abr 21] ; 12(8): 485-490. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462005000800003&lng=es.
17. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain*. 2002;6:61–68.
 18. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998;75:349-354.
 19. Vidal M. A., Calderón E., Román D., Pérez-Bustamante F., Torres L. M.. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2004 Jul [citado 2018 Abr 29] ; 11(5): 306-318. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000500007&lng=es.
 20. P. Goya, a, N. Jagerovic, L. Hernandez-Folgado and M.I. Martin. Cannabinoids and neuropathic pain. *Mini reviews in Medicinal Chemistry* [Internet]. 2003 [citado 2018 Abr 30]; (3): 159-165. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Laura_Hernandez-Folgado/publication/9062243_Cannabinoids_and_Neuropathic_Pain/links/55cdd41508ae502646a4c158.pdf
 21. Kathleen A. Head, Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies [Internet] 2006 [citado 2018 Abr 30] *Altern Med Rev* 11 (4): 294-329. Disponible en: <https://web.archive.org/web/20120913105245/http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/11/4/294.pdf>
 22. Souza Juliana Barcellos de, Carqueja Cristiane Lima, Baptista Abrahão Fontes. Physical rehabilitation to treat neuropathic pain. *Rev. dor* [Internet]. 2016 [cited 2018 May 05] ; 17(Suppl 1): 85-90. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000500085&lng=en. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160056>.
 23. J.R. González-Escaladaa,*, M.J. Rodríguezb, M.A. Cambac , A. Portolésd y R. López. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2009. ;16(8):445-467.