



## Dolor neuropático y tratamiento Muchas preguntas en el aire

**resumen** ■ **Objetivo:** revisar las características particulares del dolor neuropático y proponer criterios adecuados de manejo y tratamiento del dolor neuropático en base a la evidencia actual. **Material y métodos:** se realizó una revisión crítica basada en la información de metanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales disponibles en Medline y en las bases de datos de la FDA y EMA, actualizada a fecha de 1 de enero 2011. **Resultados y conclusiones:** el dolor neuropático se caracteriza por una etiología muy variada y la presencia de síntomas múltiples y complejos. El tratamiento farmacológico tiene una eficacia limitada. En nuestro medio, los fármacos de primera elección son los antidepresivos tricíclicos, quedando como alternativas la gabapentina y duloxetina. Se debe iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir incrementándolas paulatinamente hasta alcanzar la dosis mínima eficaz. Se recomienda combinar el tratamiento farmacológico con medidas no farmacológicas como la reducción del estrés, la higiene del sueño y la fisioterapia.

M<sup>a</sup> MAR MALÓN MUSGO  
Médico de familia. SNS-O

JAVIER GORRICO MENDÍVIL  
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

MARÍA OTANO MARTÍNEZ  
Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario de Navarra

## Introducción

El dolor constituye uno de los motivos de consulta más frecuente. Se han propuesto numerosas definiciones del dolor, lo cual refleja la enorme dificultad para encontrar una definición exacta. Tal vez la más aceptada actualmente es la de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) que, en 1979, definía el dolor como *'una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión de tejidos, real o potencial'*<sup>1</sup>.

Se trata tanto de una sensación como de una emoción, lo que nos lleva a considerar el dolor como una experiencia subjetiva de gran complejidad en la que interactúan factores físicos y psicológicos.

Existen diferentes clasificaciones del dolor en cuanto a duración, localización, tipo, intensidad, etc. En esta revisión nos vamos a centrar en el dolor crónico y más concretamente en el dolor neuropático.

El dolor crónico puede clasificarse en tres categorías: dolor nociceptivo (el debido a un daño o enfermedad en un tejido), dolor neuropático (el secundario a una lesión o enfermedad en el sistema somatosensorial) y dolor mixto (en el que coexisten dolor nociceptivo y neuropático).

## Definición

El dolor neuropático se define como el causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso. Es una afección neurológica que aparece como consecuencia de alteraciones del sistema nervio-

so, tanto periférico 'dolor neuropático periférico' como central 'dolor neuropático central'<sup>2</sup>.

Se caracteriza por la presencia de sensaciones paradójicas con dolor como síntoma positivo dominante, combinado con disminución de la sensibilidad, secundaria a la lesión nerviosa, presencia simultánea de hipersensibilidad e hiposensibilidad. Las alteraciones sensitivas características en este tipo de dolor son hallazgos cruciales en el diagnóstico que lo diferencian de otros tipos de dolores.

La aproximación en el diagnóstico del dolor neuropático debe incluir: diagnóstico de la causa del dolor, identificación del tipo de dolor, valoración de la importancia de sus varios componentes y determinación del tratamiento adecuado (ver tabla 1).

## Etiología

La etiología del dolor neuropático es muy variada. En la mayor parte de las clasificaciones encontramos dos grandes grupos, según sea el origen del dolor (central o periférico). En la tabla 2 se describen las patologías que pueden producir este tipo de dolor, sin tener en cuenta su origen.

## Fisiopatología

Los nociceptores son las neuronas del sistema nervioso periférico responsables de la detección y transmisión de los estímulos dolorosos. De acuerdo con el diámetro, la mielinización y la velocidad

**Tabla 1.** Diferencias entre dolor nociceptivo y dolor neuropático<sup>3</sup>.

TIPO	NOCICEPTIVO	NEUROPÁTICO
Definición	Dolor causado por activación de nociceptores periféricos	Dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso
Mecanismo	Conducción fisiológica natural (nociceptor)	Generación ectópica de impulsos (membrana axonal)
Localización de los síntomas	Dolor local + dolor referido	Territorio de inervación de la vía nerviosa afectada
Cualidad de los síntomas	Sensaciones dolorosas comunes	Nuevas sensaciones desconocidas, aberrantes
Tratamiento	Eficaz, analgesia convencional	Parcialmente eficaz, antiepilépticos, antidepresivos.

**Tabla 2.** Etiologías habituales de dolor neuropático.

<b>Compresión-atrapamiento</b>	Síndrome del túnel carpiano Otros síndromes de atrapamiento nervioso Radiculopatía crónica Estenosis espinal
<b>Traumatismos</b>	Lesiones por accidentes Cirugía Síndrome de dolor regional complejo Amputación (dolor del miembro fantasma) Lesión de la médula espinal
<b>Infección</b>	Herpes zóster Mononucleosis infecciosa Síndrome de inmunodeficiencia humana adquirida (SIDA) Tabes dorsal Difteria Lepra
<b>Alteraciones metabólicas</b>	Diabetes mellitus Uremia Amiloidosis Hipotiroidismo Porfiria
<b>Isquemia - Enfermedad vascular</b>	Ictus Lupus eritematoso sistémico Panarteritis nodosa
<b>Oncológica</b>	Compresiva Infiltrativa Metastásica Paraneoplásica Yatrogénica
<b>Toxinas</b>	Fármacos quimioterápicos (vincristina, cisplatino) Otros fármacos: nitrofurantoína, isoniacida, fenitoína, hidralacina, talidomida. Metales: arsénico, plomo, oro, mercurio. Sustancias orgánicas.
<b>Deficiencias nutricionales</b>	Neuropatía alcohólica Niacina Tiamina Piridoxina
<b>Genéticas</b>	Enfermedad de Fabry Neuropatías sensitivas hereditarias.
<b>Autoinmune</b>	Esclerosis múltiple Sarcoidosis
<b>Otras</b>	Síndrome de Guillain-Barre Siringomielia Crisis epilépticas parciales sensitivas dolorosas Polineuropatía crónica progresiva o recurrente

**Tabla 3.** Mecanismos del dolor neuropático.

<b>Estimulación directa de las neuronas sensitivas de dolor</b>	Las neuronas sensitivas primarias que conducen las señales de dolor (nociceptores de fibras C) pueden activarse en respuesta a mecanismos de compresión o estiramiento
<b>Descarga automática de los nervios lesionados</b>	Las fibras lesionadas pueden producir descargas espontáneamente en la zona de la lesión o en focos ectópicos a lo largo del nervio lesionado. Ello se traduce en una presencia de dolor continuo y quemante, y que puede acompañarse de paroxismos de carácter lancinante, eléctrico o cortante.
<b>Desaferenciación</b>	La interrupción de la transmisión de las sensaciones desde los tejidos periféricos a través de las conexiones en la médula espinal al tronco cerebral y al cerebro. Esto puede dar lugar a la irritabilidad y descarga de los nervios y vías que están por encima de la lesión (miembro fantasma).
<b>Dolor mediado por el simpático</b>	<p>Cualquier estímulo doloroso puede inducir una actividad autonómica en relación al mismo nivel de dermatoma sensitivo de la médula espinal, dando origen a cambios regionales en la temperatura y la circulación.</p> <p>Los axones lesionados y no lesionados comienzan a expresar receptores adrenérgicos alfa y descargan en respuesta a la epinefrina y nor-epinefrina circulantes y liberadas de la médula suprarrenal o de las terminaciones simpáticas post-ganglionares.</p> <p>Los axones simpáticos desarrollan conexiones con el ganglio dorsal de la raíz, y las catecolaminas liberadas pueden estimular las fibras aferentes primarias, facilitando el dolor mantenido por el simpático</p>
<b>Activación de las fibras sensitivas A</b>	Un estímulo de baja intensidad que estimule las fibras sensitivas A $\beta$ puede desencadenar la liberación de la sustancia P en el asta dorsal de la médula, traducándose por un estímulo nociceptivo.
<b>Déficit de los mecanismos inhibitorios centrales</b>	Las fibras posteriores de la médula ejercen una influencia inhibitoria sobre los aferentes del dolor de la vía lateral

de conducción de las fibras sensitivas cutáneas, éstas se dividen en 3 grupos: A $\beta$ , A $\delta$  y C. Los nociceptores también pueden clasificarse según sus características neuroquímicas en siete grupos.

Los estudios realizados han demostrado que el dolor neuropático puede estar producido por varios mecanismos a la vez que pueden generarlo y prolongarlo en el tiempo, pudiendo involucrar tanto el sistema nervioso periférico como central. Los mecanismos del dolor neuropático son múltiples y politópicos, presentándose a lo largo de la transmisión del estímulo nociceptivo doloroso y pudiendo producirse varios de ellos a la vez en diferentes estadios de la transmisión de del dolor. En la tabla 3 se hace un resumen de los diferentes mecanismos del dolor neuropático.

### Características del dolor

En la tabla 4 se describen los fenómenos positivos y negativos, periféricos y centrales, según el sistema implicado.

### Síntomas y signos

Los pacientes con dolor neuropático presentan síntomas múltiples y complejos. Un mismo paciente puede presentar más de un síntoma que en ocasiones puede ser debido a más de un mecanismo. Habitualmente la localización de los síntomas se limita al área de inervación del nervio y son difíciles de describir. Para hacerlo se suele utilizar analogías.

**Tabla 4.** Fenómenos positivos y negativos del dolor.

	FENÓMENOS NEGATIVOS	FENÓMENOS POSITIVOS
Motor	Paresias, parálisis	Mioquimias, fasciculaciones, distonía
Sensorial	Hipoestesia, hipoalgesia, anestesia, analgesia, sordera, anosmia, amaurosis, etc.	Parestesias, disestesias, dolor, acúfenos, fotopsias, etc.
Autónomo	Vasodilatación, hipohidrosis/anhidrosis, déficit de piloerección	Vasoconstricción, hiperhidrosis, piloerección

Teniendo en cuenta el componente emocional se diferencia entre parestesia (sensación anómala no desagradable) y disestesia (sensación anómala desagradable).

Entre los síntomas espontáneos, que pueden ser continuos o paroxísticos, se distinguen:

- **Dolor urente:** sensación de quemazón.
- **Dolor lancinante:** sensación de dolor agudo de gran intensidad restringido en el espacio a un punto concreto difícil de explicar o definir.
- **Dolor profundo:** sensación de opresión que suele ser descrita como sensación de que algo aprieta con mucha intensidad en el interior.

Los síntomas provocados pueden ser:

- **Alodinia:** dolor provocado por un estímulo normalmente no doloroso
- **Hiperalgnesia:** respuesta exagerada frente a un estímulo; normalmente dolorosa.

## Diagnóstico

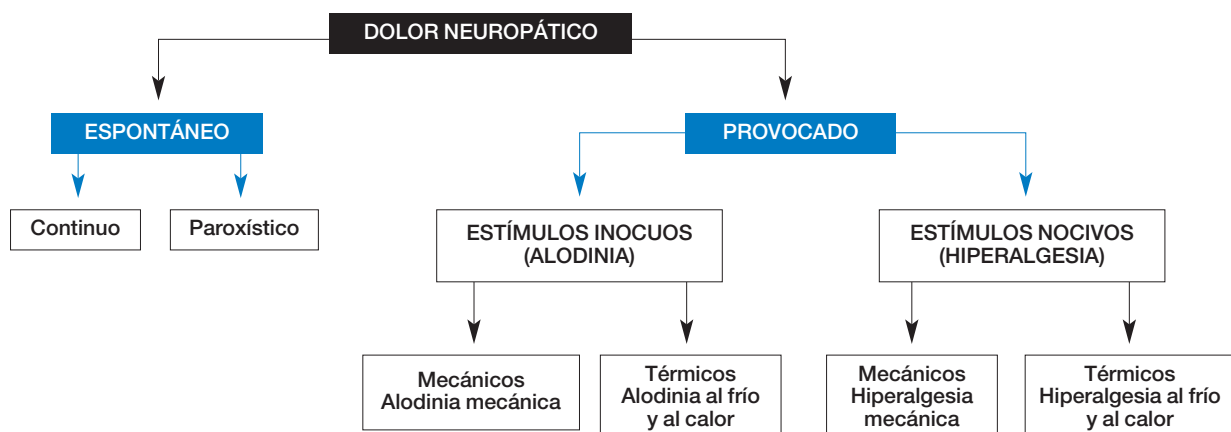
El diagnóstico de dolor neuropático supone todo un desafío en la práctica clínica, puesto que el do-

lor es esencialmente una experiencia subjetiva y, con las pruebas tradicionales, solo podemos obtener un marcador indirecto de dolor neuropático.

En la literatura médica no hay datos suficientes que permitan hacer una recomendación específica para el diagnóstico de dolor neuropático. Es esencialmente clínico y se fundamenta en la historia clínica y en el examen físico del paciente. Las pruebas de laboratorio, los estudios de imagen y de electrofisiología pueden ser de ayuda pero, en ningún caso, pueden ser determinantes. Con estas técnicas no identifican más del 10-20% de los pacientes con diagnóstico clínico de dolor neuropático.

Para valorar la intensidad del dolor debemos recurrir a las escalas de valoración verbal, numérica o visual-analógica. La más utilizada es la escala visual-analógica (EVA), en la que el paciente debe valorar su dolor marcando una señal en una línea horizontal, donde '0' es ausencia de dolor y '10' el máximo dolor imaginable.

Existen una serie de cuestionarios estandarizados (*Neuropatic pain questionnaire, Pain detect, ID-*

**Gráfico 1.** Signos y síntomas del dolor neuropático.

*pain, DN4*) basados en la descripción que hace el paciente sobre sus síntomas. Se trata de una serie de escalas de fácil cumplimentación por parte del paciente y que tienen como finalidad evaluar la probabilidad de que el dolor esté dominado por mecanismos neuropáticos. En la práctica habitual no se suelen utilizar de rutina.

La exploración física debe incluir la valoración del sistema nervioso sensitivo, motor y somato-sensorial. La evaluación sensitiva, a partir de los dermatomas cutáneos, debe identificar el déficit en función de la distribución cutáneo-nerviosa. Para ello podemos recurrir a maniobras sencillas como aplicar un trozo de algodón o lana sobre la piel, pinchazos con un alfiler, aplicar un diapason sobre un reborde óseo o articulación y aplicar un estímulo térmico (objeto de metal con una temperatura entre 10-20°C).

Las respuestas deben clasificarse en *respuesta normal, disminuida o aumentada*. Los estímulos evocados (fenómenos positivos) se clasifican en *alodínicos e hiperalgésicos* según las características dinámicas o estáticas de los estímulos. Además, debemos valorar la función motora a través de la fuerza, tono y reflejos, y el sistema nervioso autónomo en función de la temperatura, sudoración y trastornos tróficos. En algunos casos concretos, también podemos recurrir a exámenes complementarios como estudios de conducción nerviosa, electromiografía o pruebas de imagen que nos pueden ayudar a confirmar el diagnóstico clínico, pero los resultados negativos no excluyen el mismo.

### Tipos de dolor neuropático

En el concepto de dolor neuropático se incluye una gran cantidad de patologías y con diversos enfoques terapéuticos. En esta revisión nos centraremos únicamente en el dolor periférico y, más concretamente, en aquellos tipos de dolor que con más frecuencia se presentan en nuestro me-

dio (tabla 5). Por ello, no se consideran mononeuropatías secundarias a compresión, atrapamiento, traumatismo o las que tienen un tratamiento más definido (férulas, ortesis, cirugía...)<sup>4</sup>.

### Neuropatía diabética

La neuropatía diabética es una de las complicaciones más comunes de la DM de larga evolución, de manera que puede afectar a más del 50% de la población diabética<sup>5</sup>. Se distinguen dos patologías diferenciadas como son la polineuropatía sensitivo-motora y la neuropatía diabética autonómica.

### Polineuropatía sensitivo-motora

Es la variedad más frecuente. Se trata de una polineuropatía sensitivo-motora, simétrica de evolución insidiosa y progresiva. Los síntomas iniciales más frecuentes son entumecimiento, hormigueo, pinchazos o ardor en los pies. Es muy típica la exacerbación nocturna del dolor que se alivia al caminar. Cuando progresa sigue una distribución en guante o calcetín, con el tiempo se acompaña de debilidad distal y ausencia de reflejos, así como una pérdida distal de la sensibilidad a los estímulos punzantes, a la temperatura, al contacto y a la vibración. El mal control glucémico es el mayor factor de riesgo. Se asocia con el desarrollo de retinopatía y nefropatía diabética.

### Neuropatía diabética autonómica

Aparece alrededor de 10 años después de haber comenzado la diabetes y evoluciona con lentitud. Puede afectar a diversos órganos y sistemas:

### Cardiovascular

Es probablemente la causa principal de una mayor incidencia de muerte súbita y de isquemia miocárdica silente. Los síntomas más frecuentes

**Tabla 5.** Tipos de dolor neuropático más frecuentes y descripción.

TIPO DE DOLOR	SÍNTOMAS	PREVALENCIA
Neuropatía diabética (más frecuente: polineuropatía periférica)	Entumecimiento, hormigueo, distribución en guante, calcetín	50% en la población con diabetes
Neuropatía post herpética	Quemazón, picor, calambre Se localiza en el dermatoma afectado	7-27% en población con herpes zoster activo. Se incrementa con la edad
Neuralgia del trigémino	Repentino, intenso, paroxístico, generalmente a un lado de la cara	5-8 casos/100.000 pacientes-año Se incrementa con la edad

son la taquicardia en reposo y la hipotensión ortostática.

### Genitourinaria

Se puede producir disfunción vesical que se manifiesta como disuria y urgencia miccional. También puede darse disfunción eréctil, que tal vez sea el síntoma inicial más frecuente.

### Gastrointestinal

Los síntomas más frecuentes son retraso del vaciamiento gástrico, con distensión, dolor abdominal y diarrea, sobre todo nocturna.

### Función sudomotora

Puede darse una disminución de la sudoración en extremidades inferiores con hiperhidrosis compensadora en el tronco.

### Neuralgia postherpética

Constituye la complicación más frecuente del zoster. Se cree que el dolor es causado por una inflamación y lesión viral de las fibras aferentes primarias de los nervios sensitivos y de la médula espinal. Según el tiempo de duración la podemos clasificar en: aguda (< 30 días posteriores al rash), subaguda (< 120 días) y persistente (> 120 días).

La probabilidad de desarrollar neuralgia postherpética aumenta con la edad. La incidencia en menores de 20 años es de 1 caso / 1000 pacientes-año. Esta incidencia aumenta en 5-10 veces en paciente mayores de 80 años y es más común en pacientes con cáncer o infección VIH.

Las manifestaciones clínicas del dolor de la neuralgia postherpética son muy variables. Tal vez la quemazón es la más frecuentemente citada. Normalmente suele presentarse un dolor continuo intenso y punzante aunque, otras veces, se manifiesta como alodinia<sup>6</sup>.

### Neuralgia del trigémino

Es un trastorno de la porción sensitiva del nervio. El dolor suele ser unilateral y se percibe en más del 95 % de los casos en las ramas II y III. Es un dolor muy intenso de inicio y final súbito y de breve duración. Suele durar desde unos segundos hasta, como máximo, 1 ó 2 minutos y se repite varias veces al día, intercalando intervalos sin dolor.

*El diagnóstico se basa en la historia clínica y en el examen físico*

Se describe como lancinante, punzante o eléctrico y puede aparecer de forma espontánea o por el estímulo sobre zonas sensibles denominadas zonas gatillo, localizadas generalmente en el labio, la mejilla o la nariz.

### Tratamiento farmacológico

La dificultad del tratamiento viene dada por la heterogeneidad de los mecanismos del dolor neuropático y la frecuente coexistencia de factores psicológicos y emocionales. Es frecuente que los pacientes presenten simultáneamente ansiedad y depresión. Se hace fundamental explicar el tratamiento y los posibles efectos secundarios para incrementar la confianza del paciente. También es conveniente evitar las expectativas poco realistas en cuanto a la eficacia y tolerancia del tratamiento, ya que muchas veces los resultados obtenidos son reducciones moderadas del dolor. En la práctica clínica, esta complejidad requiere muchas veces de un abordaje multidisciplinar.

### Neuralgia del trigémino

Hay pocos estudios sobre la eficacia de los diferentes tratamientos y, además, son a corto plazo. El tratamiento de elección es la carbamazepina<sup>7</sup> con un NNT = 1,9 para la disminución del dolor y NNT = 2,6 para el dolor crónico. La eficacia disminuye con el paso de los años y se requiere aumentar la dosis o cambiar o adicionar nuevos fármacos<sup>8</sup>.

La carbamazepina presenta una farmacocinética compleja y puede producir graves efectos adversos que hay que considerar (alteraciones del sistema hematopoyético y del sistema nervioso central), especialmente en ancianos (NNH = 3,7). Como tratamientos de segunda línea podría considerarse la oxcarbacepina, aunque parte de sus ensayos no han sido publicados. En pacientes refractarios podría estar indicada la lamotrigina o la intervención quirúrgica. No hay evidencia basada en ensayos clínicos bien diseñados de que otros

*El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas y hay que incrementarlas poco a poco*

fármacos diferentes a los antiepilépticos sean eficaces en esta indicación<sup>9</sup>.

### Neuropatía diabética y neuralgia postherpética

Las diferentes recomendaciones sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico coinciden en señalar a los antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), los antiepilépticos (gabapentina y pregabalina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (principalmente duloxetina) como los tratamientos de primera elección<sup>10,11,12</sup>. Dentro de los tratamientos de segunda y tercera línea podemos destacar el uso tópico de lidocaína o capsaicina (en algunas situaciones), los opioides mayores y el tramadol<sup>11,12</sup>.

A continuación vamos a revisar someramente cuál es la evidencia que hay en los diferentes tratamientos. A la hora de considerar la eficacia de los fármacos, hay que tener en cuenta que la mayor parte de los ensayos son a corto plazo (menos de 3 meses), con un pequeño tamaño muestral, que una reducción del dolor del 30% es aceptada como significativa<sup>13</sup> y que un porcentaje importante de los pacientes no experimentan mejoría. Por ello, los valores de NNT hay que contextualizarlos. En la práctica diaria se observa que el tratamiento farmacológico no resuelve el dolor ni lo mejora significativamente en un importante número de pacientes.

## Tratamientos de primera línea

### Antidepresivos tricíclicos

Han demostrado ser eficaces en la reducción del dolor neuropático, tanto en pacientes diabéticos como en pacientes con neuralgia postherpética<sup>14</sup> con unos NNT frente a placebo en torno a 3 (ver tabla 6). La mayor parte de los ensayos evaluaron la eficacia de la amitriptilina. El 20% de participantes que recibían antidepresivos se retiraron debido a los efectos adversos intolerables. Los efectos

adversos de los antidepresivos tricíclicos incluyen somnolencia, boca seca, visión borrosa, estreñimiento y retención urinaria. Entre los efectos adversos graves destacan arritmias y bloqueo cardíaco. El número necesario para dañar (NNH) hasta retirarse del estudio por los efectos adversos de la amitriptilina fue de 28 (IC95%, 17,6-68,9).

Es muy importante realizar un correcto manejo de la medicación. Se debe comenzar con dosis bajas, preferentemente antes de acostarse, y subir las dosis poco a poco durante 6-8 semanas para disminuir la incidencia de efectos adversos. Es recomendable utilizar la mínima dosis eficaz. La eficacia de la medicación se debe evaluar tras, al menos, 2 semanas a dosis plenas.

### Gabapentina y pregabalina

Una revisión<sup>15</sup> encontró 2 estudios en neuralgia postherpética y 7 estudios en neuropatía diabética en los que se comparaba la gabapentina frente a placebo. Los valores de NNT para el alivio efectivo de dolor oscilaron entre 3 y 4 (tabla 6). Se observó un mayor porcentaje de abandonos en el grupo tratado con gabapentina.

En otra revisión<sup>16</sup> se observó que la pregabalina fue superior al placebo en la mejora del dolor neuropático. Con la dosis de 600 mg/día, los valores de NNT para obtener al menos un 50% de alivio del dolor sobre el valor inicial (beneficio significativo) oscilaron entre 3 y 4 (tabla 6). Los principales efectos adversos observados fueron somnolencia (15%-25%) y mareos (27%-46%). Entre el 18% y 28% interrumpió el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos. Los autores concluyen que una minoría de pacientes tendrá beneficios significativos con pregabalina. La mayor parte de los enfermos no obtendrá beneficio alguno, experimentará mejoras triviales o abandonará el tratamiento debido a los efectos adversos.

No hay ensayos en los que se compare gabapentina frente a pregabalina. En una revisión sobre la pregabalina y la gabapentina<sup>17</sup>, se concluye que el cociente beneficio/riesgo de la pregabalina es similar al de gabapentina, pero es un fármaco mucho más caro.

### Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina o IRNS (venlafaxina y duloxetina)

La duloxetina sólo se ha evaluado frente a placebo en pacientes diabéticos con neuropatía perifé-



rica dolorosa. La dosis de 60 mg diarios fue más efectiva que el placebo a corto plazo (12 semanas), con un NNT en torno a 6 para una reducción del dolor del 50%<sup>18</sup>. Los episodios adversos fueron frecuentes, con un efecto dependiente de la dosis. El número necesario para dañar (NNH) hasta interrumpir el tratamiento fue de 17 (IC95%, 12-50). No hay ensayos a largo plazo ni frente a otros comparadores.

La venlafaxina cuenta con tres estudios. Uno de ellos fue realizado en mujeres con mastectomía. Otro ensayo, de diseño cruzado y tan solo cuatro semanas de duración, comparó los efectos del fármaco respecto a imipramina o placebo. La venlafaxina obtuvo peores resultados que la imipramina y no resultó ser superior a placebo. El tercer ensayo se desarrolló en pacientes con polineuropatías. En este caso la venlafaxina no fue estadísticamente mejor que placebo. En una revisión sistemática<sup>14</sup> se evaluó el efecto conjunto de los tres ensayos. El NNT observado fue de 3 (IC95%, 2-5) para la mejora del dolor. El NNH para retirarse del estudio por efectos adversos fue de 16 (IC95%, 8-436). No está claro si es coherente extrapolar los datos del primer estudio al resto de la población con dolor neuropático, especialmente al no verse replicados sus resultados en los dos estudios posteriores.

### Tratamiento de primera elección

No hay ensayos bien realizados en los que se comparen entre sí estos tratamientos. Por ello, sólo se pueden establecer comparaciones indirectas lo que ofrece una evidencia de baja calidad<sup>10</sup>. En la evaluación conjunta (antidepresivos tricíclicos, IRNS, gabapentina y pregabalina) realizada por la Agencia Canadiense de Tecnologías de la Salud<sup>10</sup>, los antidepresivos tricíclicos obtuvieron

*El tratamiento de primera elección son los antidepresivos tricíclicos*

los mejores resultados de eficacia (NNT = 3-6), mientras que los IRNS mostraron ser los menos eficaces. Tras considerar los costes en Canadá, concluyen que el tratamiento de primera elección deben ser los antidepresivos tricíclicos.

En la guía del NICE<sup>11</sup> se concluye que los tratamientos de primera elección deberían ser los antidepresivos tricíclicos, la pregabalina y la duloxetina. En este informe se consideran los costes de los medicamentos para NHS. Un motivo de controversia fue que este informe evaluó la amitriptilina sólo en su uso a dosis altas. También fue motivo de crítica la inclusión de la pregabalina y no considerar la gabapentina, por lo que va a ser reevaluado<sup>19</sup>.

Teniendo en cuenta la ausencia de ensayos comparativos, los datos frente a placebo en cuanto a eficacia y seguridad, los costes en el SNS y la existencia de dosis bajas de los antidepresivos tricíclicos en España, los fármacos de elección deberían ser los antidepresivos tricíclicos. En el caso de pacientes no respondedores o si existe alguna contraindicación, la gabapentina podría ser una alternativa, quedando la duloxetina como la siguiente opción de tratamiento. En la tabla 7 se muestra la dosificación adecuada de los principales fármacos indicados en el tratamiento del dolor neuropático.

**Tabla 6.** Número necesario de pacientes a tratar para disminuir en un caso el dolor neuropático frente a placebo. Datos de ensayos clínicos a corto plazo.

INDICACIÓN	PRINCIPIO ACTIVO	NNT (IC95%)
Dolor neuropático diabético o postherpético	Antidepresivos tricíclicos	3,6 (3-4,5)
	Amitriptilina	3,1 (2,5-4,2)
	Desipramina	2,6 (1,9-4,5)
	Imipramina	2,2 (1,7-3,22)
Dolor neuropático diabético	Gabapentina	2,9 (2,2-4,3)
	Pregabalina	3,9 (3,1-5,1)
	Duloxetina	6,0 (5-10)
Dolor neuropático postherpético	Gabapentina	3,9 (3-5,7)
	Pregabalina	5,6 (3,5-14)

## Tratamientos de segunda línea

### Tramadol

Los ensayos son a corto plazo y con pocos pacientes. En una revisión sistemática<sup>20</sup> se halló que en un metanálisis de tres de los ensayos que comparaban el tramadol con placebo (269 participantes), el número necesario para alcanzar al menos un 50% de alivio del dolor fue de 4 (IC95%, 3-8). Todos los ensayos midieron el alivio del dolor durante períodos similares de tiempo (4-7 semanas) y se observó que el mayor beneficio se obtuvo en las cuatro primeras semanas. No hay datos a medio-largo plazo.

Se ha comparado en un ensayo frente a morfina y en otro frente a clomipramina, pero no se pueden establecer conclusiones acerca de su eficacia relativa. A pesar de la breve duración de los ensayos, los efectos adversos observados fueron frecuentes, con un número necesario para dañar de 8 (IC95%, 6-17).

### Opioides

Un reciente metanálisis<sup>21</sup> mostró que, en los ensayos a medio plazo (9 de ellos con una duración media de 28 días y una mediana de 57 pacientes), se observaba una disminución del dolor de 13 puntos en una escala del 0 al 100. La significación clínica no está clara al suponer una reducción entre el 20% y el 30% del dolor basal. Los episodios adversos registrados con opiáceos fueron frecuentes y se produjeron más abandonos en el grupo de los opioides que en el placebo (11% frente a 4%).

Los resultados de los ensayos a muy corto plazo (24 horas) son contradictorios. Por ello, no se debe utilizar la administración de opiáceos a muy corto plazo como una herramienta predictiva para decidir el posible inicio de tratamiento con opiáceos a medio plazo.

Se requieren ensayos clínicos a largo plazo que evalúen la disminución del dolor, la mejora de la calidad de vida y la seguridad (incluyendo el potencial de adicción).

En los pacientes con opioides se debe monitorizar la eficacia y seguridad del tratamiento más rigurosamente que con otros fármacos.

### Terapia tópica: lidocaína o capsaicina

No se puede recomendar el uso de parches de lidocaína como tratamiento de primera línea al existir pocos estudios, realizados solo frente a placebo y con datos discordantes en cuanto a su eficacia<sup>22</sup>. Algunas revisiones consideran que la lidocaína podría ser un tratamiento de rescate en pacientes con dolor neuropático muy localizado que no toleren o no hayan respondido a la terapia oral<sup>11</sup>.

La capsaicina, ya sea como aplicación repetida de una crema de dosis baja (0,075%) o como aplicación única de un parche de dosis alta (8%), es un tratamiento que produce numerosas irritaciones cutáneas. Hasta un tercio de los pacientes abandonan el tratamiento<sup>23</sup>. Las estimaciones de su eficacia no son coherentes y presentan diversos problemas metodológicos<sup>24</sup>. Se puede considerar como un tratamiento de tercera línea en pacientes con neuralgia postróptica<sup>12</sup>. El tratamiento con parches de capsaicina a dosis altas administrado una vez al día ha demostrado su eficacia a corto plazo pero no hay datos a largo plazo. Esto es especialmente importante al haberse detectado en las biopsias de piel una denervación epidérmica por la capsaicina asociada a una pérdida de funcionalidad y sensación dolorosa<sup>12</sup>.

### Sesgo de publicación

Este sesgo, muy documentado en la bibliografía científica, también se ha constatado en el tema

**Tabla 7.** Dosificación de los principales fármacos indicados en el dolor neuropático.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA
Amitriptilina	10 mg (mejor en la cena)*	75 mg (150 mg en algunos pacientes)
Nortriptilina**	25 mg	75-100 mg (25 mg / 6-8h)
Gabapentina	300 mg, seguido de 300-600 mg / 8h	3.600 mg / día***
Pregabalina	150 mg (75 mg / 12h)	600 mg (300 / 12h)
Duloxetina	60 mg	120 mg

\*En algunos pacientes se podría empezar por la dosis de 25 mg.

\*\* No tiene la indicación de dolor neuropático.

\*\*\* Se recomienda que trascurren al menos tres semanas hasta alcanzar estas dosis

del dolor neuropático. Con motivo de un juicio al laboratorio propietario del Neurontin (gabapentina) por realizar promoción del fármaco en usos fuera de indicación, han salido a la luz numerosos estudios no publicados en los que la gabapentina no fue tan eficaz<sup>17</sup>. Al añadir estos datos a los estudios ya publicados, se observó que la eficacia disminuía en un 15% respecto al valor anterior. El nuevo NNT obtenido fue de 6-8 y el porcentaje de pacientes que presentaban efectos adversos aumentaba, con un NNH = 8.

Otro ejemplo es el ensayo (DPN-040) que aparece en el informe de evaluación de la EMA<sup>25</sup> sobre la pregabalina. En este estudio se comparaba pregabalina 600 mg frente a placebo y, además, incorporaba un tercer brazo con amitriptilina 75 mg. Este estudio tampoco ha sido publicado y sus resultados mostraron que la amitriptilina fue estadísticamente superior al placebo en la disminución del dolor a las 8 semanas pero no así pregabalina. El porcentaje de abandonos fue del 28% con pregabalina y del 26% con amitriptilina.

#### TERAPIA COMBINADA: ¿PRIMERA LÍNEA, SEGUNDA O QUIÉN SABE?

No hay ningún ensayo de suficiente calidad metodológica que nos permita saber si un paciente se puede beneficiar más de empezar el tratamiento con una terapia combinada o si, ante el fracaso del fármaco de elección en monoterapia, estaría indicado cambiar a otro fármaco o utilizar una combinación.

No disponemos de datos que nos confirmen una mejor respuesta de los pacientes con una terapia combinada, pero sí que se ha constatado un incremento de la incidencia de efectos adversos. Por ello, actualmente no se puede recomendar la terapia combinada como inicio del tratamiento.

La futura aparición de ensayos bien realizados, con un tamaño muestral adecuado, un tiempo de seguimiento suficiente y unas variables principales apropiadas, nos permitirán conocer cuál es el lugar en la terapéutica de las diferentes terapias combinadas.

#### Prevención del dolor neuropático postherpético

No hay ningún tratamiento preventivo que haya demostrado reducir la prevalencia de la neuralgia

*Es importante  
combinar el tratamiento  
farmacológico con otras  
medidas*

postherpética, aunque algunos tratamientos parece que podrían disminuir la duración o la gravedad de los síntomas<sup>26,27</sup>:

Antivirales (aciclovir, valaciclovir, fanciclovir y brivudina). Si se utilizan en las primeras 72 horas, han demostrado disminuir la duración del rash cutáneo y del dolor agudo, así como modestas reducciones de la duración de la neuralgia postherpética. Cuanto antes se inicie el tratamiento mayor es su eficacia.

Los corticoides, administrados durante 21 días, no disminuyeron la prevalencia ni la gravedad de la neuralgia postherpética.

Hay un pequeño ensayo<sup>28</sup> (72 pacientes, mayores de 60 años), en el que los autores afirman, en un análisis por protocolo, que el tratamiento con amitriptilina 25 mg durante 90 días fue superior a placebo en disminución del dolor postherpético a los 6 meses, NNT = 5. Con los datos aportados en el ensayo, no está claro que fuera estadísticamente significativo ( $p = 0,051$ ), ni tampoco se realiza el análisis por ITT. No se ha realizado ningún otro ensayo, desde 1997, para poder confirmar estos datos.

El riesgo de presentar una neuralgia postherpética aumenta mucho con la edad y con la gravedad de los síntomas al comienzo del brote del herpes. Se ha propuesto la regla del 50-50-50, que consiste en tratar con antivirales a los pacientes con más de 50 años, cuando han transcurrido menos de 50 horas del comienzo de la erupción y cuando hay 50 o más lesiones vesiculosas<sup>26</sup>. Los pacientes que cumplen estos criterios son los que se beneficiarían del tratamiento, junto a los que tienen afectación oftálmica, en los que siempre hay que prescribir tratamiento antiviral. Otros autores<sup>29</sup> consideran que se debe tratar con antivirales a los mayores de 50 años si llevan menos de 72 horas del comienzo de la erupción.

## Tratamiento no farmacológico

Hay muy pocos ensayos de calidad que hayan evaluado la eficacia de los diferentes tratamientos no farmacológicos. Debido a la relativa eficacia de los medicamentos, se suele recomendar que el tratamiento no farmacológico se incluya siempre como parte del plan terapéutico del dolor neuropático<sup>8</sup>.

De forma general, la reducción del estrés, la higiene del sueño y la fisioterapia pueden ayudar en el manejo del dolor.

## Neuralgia del trigémino

Los pacientes refractarios al tratamiento farmacológico son candidatos al tratamiento quirúrgico (decompresión microvascular o procedimientos ablativos). La mayor parte de los estudios son observacionales. Una revisión sistemática encontró que, basándose en comparaciones indirectas, la descompresión microvascular podría tener un efecto analgésico más prolongado<sup>30</sup>.

## Neuropatía diabética

Los TENS (*transcutaneous electrical nerve stimulation*) podrían ser eficaces en algunos pacientes con neuropatía diabética<sup>31</sup>. Se ha probado también la eficacia del ácido alfa lipóico en un pequeño ensayo<sup>32</sup> que no evaluaba la mejora del dolor. Este ensayo no se ha reproducido ni se ha realizado ningún otro similar, por lo que no hay evidencia de su eficacia. Tampoco está probada la eficacia de procedimientos quirúrgicos de descompresión múltiple de nervios periféricos<sup>33</sup>.

## Neuropatía postherpética

No hay estudios de la eficacia de los TENS en esta patología, ni de la acupuntura. En un pequeño estudio se vio una mejoría a muy corto plazo con la crioterapia (masaje con hielo)<sup>34</sup>. Las intervenciones quirúrgicas (electroestimulación talámica, electrocoagulación de la raíz dorsal), tienen un importante riesgo de causar déficits neurológicos<sup>34</sup>.

## Conclusiones

El dolor de origen neuropático es muy complejo y, en la actualidad, supone uno de los mayores desafíos en el manejo del dolor crónico.

Los mecanismos del dolor neuropático son múltiples, pudiendo coexistir más de uno en el mismo paciente.

El diagnóstico es esencialmente clínico basado en la historia clínica y el examen físico del paciente.

Antes de comenzar el tratamiento es conveniente explicar el mismo, así como los posibles efectos secundarios. Evitar

expectativas poco realistas en cuanto a eficacia y tolerancia.

El tratamiento de primera elección son los antidepresivos tricíclicos, quedando como alternativas la gabapentina y duloxetina. Iniciar el tratamiento a dosis bajas e ir incrementando paulatinamente hasta alcanzar la dosis mínima eficaz.

Se recomienda combinar el tratamiento farmacológico con medidas no farmacológicas.

## Bibliografía

1. International Association for the Study of Pain. The Subcommittee on Taxonomy Classification of Chronic Pain. *Pain Suppl.* 1986;3:S1-226
2. Ralf Baron, Andreas Binder and Gunner Wasner. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurology* 2010;9(8): 807-19.
3. Catafau S. Tratado de dolor neuropático. Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana; 2006
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. NICE technology appraisal guidance 159. Oct. 2008. Available at: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12082/42367/42367.pdf>
5. Solomon Tesfaye, Andrew J.M. Boulton, Peter J. Dyck, Roy Freeman, Michael Horowitz, Peter Kempler et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments *Diabetes Care* 2010; 33(10):2285-2293.
6. Robert H. Dworkin. Post-herpetic neuralgia. *Herpes* 13 Supplement 1 2006. Available at: [http://www.ihmf.com/journal/download/13s1dworkin\(21a\)13s21a.pdf](http://www.ihmf.com/journal/download/13s1dworkin(21a)13s21a.pdf)
7. Attal N, Gruccu G, Baron R, Haanpää M et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.
8. Navigating the maze of drug therapy for neuropathic pain. *NPSNews* 2008; 60 (October)
9. Yang M, Zhou M, He L, Chen N, Zakrzewska JM. Non-antiepileptic drugs for trigeminal neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 1. Art. No.: CD004029. DOI: 10.1002/14651858.CD004029.pub3.
10. Iskedjian M, Einarson TR, Walker J H, Jovey R, Moulin D. Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
11. Neuropathic pain. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 96. [www.nice.org.uk/guidance/CG96](http://www.nice.org.uk/guidance/CG96) (accessed 23/08/2010).
12. Dworkin R, O'Connor A, Audette J, Baron R et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin proc.* 2010;85(suppl.3): S3-S14
13. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP) Guidelance on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain. CMP/EW/252/03 European Medicines Agency (accessed 23/08/2010)
14. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepresivos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
15. Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
16. R Andrew Moore, Sebastian Straube, Philip J Wiffen, Sheena Derry, Henry J McQuay. Pregabalina para el dolor agudo y crónico en adultos (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 3 Art no. CD007076. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
17. Gabapentina for pain. New evidence from hidden data. *Therapeutics Letter.* 75 2010;9 July-December
18. Michael PT Lunn, Richard AC Hughes, Philip J Wiffen. Duloxetina para el tratamiento de la neuropatía dolorosa o el dolor crónico (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 4 Art no. CD007115. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. Why pregabalin? *DTB* 2010;48:61
20. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
21. Eisenberg E, McNicol E, Carr DB. Opiáceos para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
22. Khaliq W, Alam S, Puri N. Lidocaína tópica para el tratamiento de la neuralgia posherpática (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
23. Najwa ZH, Warfield CA and Crovo DG. Post-herpetic neuralgia. *UpToDate* (accessed January 2011)
24. Sheena Derry, Rosalind Lloyd, R Andrew Moore, Henry J McQuay. Capsaicina tópica para el dolor neuropático crónico en adultos (Revision Cochrane traducida). En: *Biblioteca Cochrane Plus* 2009 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.

[update-software.com](http://update-software.com). (Traducida de *The Cochrane Library*, 2009 Issue 4 Art no. CD007393. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

25. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Lyrica®. DCI: pregabalina. Disponible en URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000546/WC500046600.pdf) (accessed 9/02/2011)

26. Mounslley AL, Matteh LG and Slawson DC. Herpes zoster and post-herpetic neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician*. 2005; 72: 1075-80

27. Johnson RW. Zoster-associated Pain: What is Known, Who is at Risk and How Can it be Managed? *Herpes* 2007; 14: S30-S34.

28. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of post-herpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manag* 1997;13:327-331.

29. Holten KB Treatment of Herpes Zoster *Am Fam Physician*. 2006;73(5): 882-884

30. Gronseth, G, Cruccu, G, Alksne, J, et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of

trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183.

31. Dubinsky RM, Miyasak J. Assessment: efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010; 74: 173-76.

32. Ziegler, D, Ametov, A, Barinov, A, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care* 2006; 29:2365.

33. Chaudhry, V, Stevens, JC, Kincaid, J, So, YT. Practice Advisory: utility of surgical decompression for treatment of diabetic neuropathy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66:1805.

34. Bajwa ZH, Warfield CA and Crovo DG. Post-herpetic neuralgia. UpToDate (accessed 02/03/2010)





**Servicio Navarro de Salud**  
Osasunbidea



**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

**T** 848429047

**F** 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**COMITÉ DE REDACCIÓN**

**Presidenta**

Cristina Ibarrola Guillén

**Vocales**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M<sup>a</sup> Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

**Coordinador**

Juan Erviti López

**WEB**

[www.bit.navarra.es](http://www.bit.navarra.es)