

Actualización terapéutica en neurociencias basada en guías de tratamiento

Dolor neuropático



Dr. Héctor Alejandro Serra / Dr. Santiago Alfredo Muñoz
Dr. Jonathan Molina

Actualización terapéutica en neurociencias basada en guías de tratamiento

Dolor neuropático

Autores:

Dr. Héctor Alejandro Serra

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Dr. Jonathan Molina

Primera Edición

Año 2021



Índice

Objetivos de la guía	05
¿Cómo se utiliza esta guía?	05
1. Guías de tratamiento	06
2. Medicina basada en la evidencia	08
3. Dolor neuropático	10
4. Neuropatía diabética periférica dolorosa	25
5. Dolor neuropático postherpético	39
6. Neuropatía trigeminal	50
7. Neuropatía central dolorosa	56
Anexos	65

Autores

Dr. Héctor Alejandro Serra

Médico (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Director de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Profesor Adjunto, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Director y Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología (UCES).

Docente de la Diplomatura en Farmacología del Dolor (UCES).

Dr. Santiago Alfredo Muñoz

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Magister en Psicofarmacología. Neuroscience Education Institute (NEI).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA).

Coordinador y Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología (UCES).

Socio fundador y Tesorero de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

Dr. Jonathan Molina

Médico (UBA)

Médico Residente de Psiquiatría, Hospital Dr. Ramón Carrillo (Malvinas Argentinas).

Cursante de la Diplomatura en Clínica Psiquiátrica y Farmacoterapia Infante Juvenil (Universidad Favaloro).

Colaborador

Dr. Alexis A. Mejías Delamano

Médico (UBA).

Médico Especialista en Psiquiatría.

Médico Especialista en Medicina de la Industria Farmacéutica (UBA).

Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente Auxiliar de Primera, 1º Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina (UBA).

Docente de la Carrera de Médico Especialista en Farmacología (UBA).

Docente de la materia Neuropsicofarmacología, Carrera de Médico Especialista en Psiquiatría y de Neurología (UBA).

Coordinador y Docente de las Diplomaturas de Psicofarmacología y Farmacología del Dolor (UCES).

Docente estable del Instituto de Psicofarmacología Aplicada (IPSA, Chile).

Socio fundador y Presidente de SANEPSI (Sociedad Argentina de Neuropsicofarmacología).

Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento es propiedad de Sciens SRL.

Sciens Editorial - Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB), Argentina. sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Los materiales publicados en *Actualización terapéutica en psiquiatría basada en guías de tratamiento* representan la opinión de sus autores, no reflejan necesariamente la opinión de la dirección o de la editorial. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial los aprueben o recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto.

Registro DNDA en trámite. Septiembre de 2021.

sciens.com.ar

Actualización terapéutica en neurociencias basada en guías de tratamiento

Dolor Neuropático

Objetivo de la guía

La práctica clínica diaria, llevada a cabo en consultorios externos, salas de internación y servicios de urgencias médicas movilizó a los autores a confeccionar una guía donde se incorpore el recurso científico y técnico, pero que no abandone la motivación esencial del médico: *el mejor cuidado del paciente*. Llevar adelante la actividad asistencial teniendo en cuenta la evidencia científica en cada una de las patologías repercute directamente en la mejoría de la calidad y seguridad de la atención médica de los pacientes.

Frecuentemente, el médico especialista se encuentra frente a diversas fuentes de bibliografía sobre terapéutica, como es el caso de libros de texto, resúmenes, consensos, trabajos científicos, simposios en

congresos y jornadas de la especialidad, donde no se especifican las razones concretas de la elección de cierto grupo farmacológico o un determinado fármaco, o, en su defecto, se realiza la sugerencia en forma muy somera. El espíritu de esta obra está basado en especificar la utilización de ciertos fármacos dentro de un mismo grupo y no otros, ya sea por su mejor eficacia, su mejor perfil de seguridad o su mayor evidencia científica.

Los colegas lectores no deben olvidar la trascendente tarea del cuidado de las personas, tan bien definida por William Osler: *"el buen médico trata la enfermedad, el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad"*.

¿Cómo se aprovecha esta actualización basada en guías terapéuticas?

Inicialmente, el lector se encontrará con una introducción a la patología a desarrollar dentro del grupo de las neuropatías dolorosas.

En segundo lugar, se encontrarán los criterios diagnósticos y los aspectos fisiopatogénicos destacados en cada tipo de neuropatía. Posteriormente, se desarrollará la clínica de cada trastorno doloroso y, finalmente, las pautas de tratamiento. Sobre este último punto, la inclusión de los algoritmos se basa en una revisión que involucra las distintas guías de tratamiento para la patología, y a esto se le agrega infor-

mación adicional actualizada que puede encontrarse en las referencias de la bibliografía al final de cada apartado. Se realizan las recomendaciones sopesando las decisiones, no solo en el grado de evidencia y efectividad clínica, sino que también se han tenido en cuenta la disponibilidad, los costos y el perfil de seguridad de los principios activos.

En el final de capítulo, se encontrarán listadas cada una de las guías que fueron usadas para llevar a cabo cada recomendación, así como también, un pequeño comentario editorial.

Guías de tratamiento

Las guías de tratamiento de las patologías neurológicas son documentos confeccionados por diferentes sociedades científicas, grupos de trabajo o instituciones de evaluación de intervenciones en salud. Teniendo en cuenta las características particulares de las neuropatías dolorosas, se incluyen guías de tratamiento confeccionadas por sociedades o asociaciones médicas de diferentes regiones geográficas (países de Europa, América Latina, Estados Unidos, Japón, Sudáfrica, etc.), para abarcar las diferentes visiones clínicas.

Dentro de las guías utilizadas en este resumen se destacan las confeccionadas por:

- La **Asociación Internacional para el Estudio del Dolor** (*International Association for the Study of Pain - IASP*) es una organización internacional con el objetivo de promover la formación en el campo del dolor. Fue fundada en el año 1985 y una de sus publicaciones más importantes es la reconocida revista *Pain*. Asimismo, desarrolla diversas guías prácticas clínicas orientadas al manejo a los diferentes tipos de dolores.

- La **Federación Europea de Sociedades Neurológicas** (*European Federation of Neurological Societies - EFNS*) es una organización que unificó a los médicos neurólogos de los distintos países de Europa. Incluye aproximadamente 45 sociedades científicas registradas y representa a más de 19.000 neurólogos europeos. Fue fundada en el año 1991 en la ciudad de Viena (Austria). Dentro de las actividades formativas y académicas se incluyen la publicación de revistas (*European Journal of Neurology*), guías prácticas de tratamiento EFNS, libros de texto sobre Manejos Neurológicos, entre otros.

- La **Sociedad Alemana de Neurología** fue fundada en el año 1842 y actualmente tiene más de 7300 miembros. Esta sociedad de profesionales médicos que trabajan en el campo de la Neurología, como así también, en la Psiquiatría, Psicoterapia y Psicósomática en Alemania.

- La **Asociación Americana de Diabetes** (*American Diabetes Association – ADA*) es una organización sin fines de lucro con sede en Estados Unidos con el objetivo de promover la educación al público y los profesionales de la salud sobre diabetes (control, prevención y cura de la enfermedad). Dentro de las publicaciones que desarrolla, se destaca guías terapéuticas sobre el dolor neuropático de origen diabético.

- La **Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas** (*Infectious Diseases Society of America – IDSA*) es una asociación médica de los Estados Unidos que representa a los médicos, científicos y otros profesionales de la salud que se especializan y dedican a las enfermedades infecciosas. Se fundó en el año 1963 en la ciudad de Arlington (estado de Virginia, EE.UU.). Actualmente tiene aproximadamente 11.000 miembros distribuidos en Estados Unidos y otros países de los diferentes continentes. El propósito de IDSA es mejorar la salud de los individuos, comunidades y sociedades por medio de la promoción de la excelencia en el cuidado de los pacientes, educación, investigación clínica y prevención de las enfermedades infecciosas. IDSA publica diversas revistas científicas (*Clinical Infectious Disease, Journal of Infectious Disease y Open Forum Infectious Disease*). Asimismo, desarrolla guías prácticas clínicas sobre el manejo de diversas patologías infecciosas.

- La **Academia Americana de Neurología (American Academy of Neurology - AAN)** es una sociedad profesional que nació en el año 1948 en la ciudad de Minneapolis (EE.UU.) y que representa a alrededor de 36.000 médicos neurólogos y neurocientíficos. Se estableció inicialmente en la Universidad de Minnesota dedicándose a la ciencia de la Neurología y promover el mejor cuidado de los pacientes con trastornos neurológicos. Dentro de las publicaciones que desarrolla la AAN, se destacan actualmente la revista científica *Neurology*, guías prácticas, consensos y organiza una reunión científica anual.

- El Capítulo de la Federación Latinoamericana de IASP denominada **FEDELAT (Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor)**. El objetivo de FEDELAT es promocionar las activi-

dades científicas relevantes relacionadas al estudio del dolor en los países Latinoamericanos. Dentro de sus actividades se incluyen la confección de guías de tratamiento del dolor y la realización de diversas actividades académicas.

- La **Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor** nació en el año 1969 en la ciudad de Tokio (Japón). Su objetivo es promover el campo de la medicina focalizada en el diagnóstico y tratamiento del dolor agudo y crónico. Posee una publicación periódica desde el año 1994 (*Journal of Japan Society of Pain Clinicians*). Desde el año 2005 forma parte del Comité Japonés de Especialidades Médicas y anualmente organiza su reunión científica.

Medicina basada en la evidencia

La **Medicina basada en la evidencia (MBE)** se define como el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia científica disponible para tomar decisiones sobre los pacientes (Prof. David Sackett). El eje central de la MBE es la evaluación de las evidencias provenientes de la investigación científica dejando de lado la intuición, la experiencia clínica no sistemática y el razonamiento fisiopatológico para tomar decisiones clínicas. La MBE considera al método científico como la mejor herramienta para conocer la realidad y expresarla de forma simple y sintética.

Los médicos actualizan su conocimiento a través de la bibliografía científica, libros y revistas especializadas que comunican los resultados y los avances de la inves-

tigación científica. Sin embargo, el volumen de estas publicaciones es totalmente inabarcable. Además, se estima que más del 90% de los artículos publicados en revistas médicas carece de solidez científica, lo que se suma a la falta de capacidad de distinguir a aquellos estudios de una metodología rigurosa, con resultados validos para la práctica cotidiana. Por estos motivos, la MBE ha estandarizado la metodología y enseñanza de las herramientas para una búsqueda eficiente y el análisis sistematizado de la bibliografía científica.

El análisis de la evidencia científica disponible permite establecer grados de recomendaciones para llevar a cabo diversos procedimientos o intervenciones (diagnósticos, terapéuticos, preventivos) e indican la forma

Cuadro 1. Clasificación de niveles de evidencia

Grado de recomendación	Niveles de evidencia	Terapia, prevención, etiología y daño
A	1a	Revisión sistemática de estudios clínicos aleatorios.
	1b	Estudio clínico aleatorio e intervalo de confianza estrecho.
B	2a	Resumen de estudios de cohortes.
	2b	Estudios de cohortes individuales. Estudios clínicos de baja calidad.
	3a	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de casos controles.
	3b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos. Estudios de cohortes y de casos y controles de mala calidad.
D	5	Opinión de expertos sin evaluación crítica explícita o basada en fisiología o en investigación teórica.

para valorar la evidencia disponible en función de diversas características del problema médico (etiología, morbilidad, complicaciones, pronóstico, curso clínico).

Las clasificaciones de los niveles de evidencia de acuerdo con el Prof. David Sackett se resumen en el cuadro 1 (Ver Cuadro 1).

Esta sistematización jerarquiza la evidencia científica en 5 niveles (del 1 a 5), siendo el nivel 1 la “mejor evidencia” y el nivel 5 “la peor evidencia”. Las recomendaciones con relación a una determinada intervención pueden deberse a la utilización de estos 5 niveles de evidencia.

Esta sistematización de la información científica ha sido ampliamente utilizada por diferentes grupos o sociedades científicas. A cada ámbito de evaluación le otorga el diseño metodológico del estudio más apropiado para poder elaborar las recomendaciones. Por ejemplo, en el caso de las terapias farmacológicas, los mejores diseños son las revisiones sistemáticas de en-

sayos clínicos controlados con una asignación aleatoria (ECCA).

En el cuadro 2 se resumen los tipos de evidencia científica y la calidad de la recomendación de tratamiento (Ver Cuadro 2).

■ **Grado de recomendación A:** las conclusiones se generan a partir de la evidencia más fuerte de la investigación científica y, por ende, son los más definitivos.

■ **Grado de recomendación B:** las conclusiones se basan en pruebas más débiles y sólo orientan.

■ **Grado de recomendación C:** consiste en conclusiones basadas en pruebas débiles, por lo que son las menos fiables de todas.

Cuadro 2. Tipos de evidencia y calidad de las recomendaciones

Tipo de evidencia	Calidad de la recomendación
Revisión sistemática de ECCA con homogeneidad o una ICCA concluyente con adecuada validez interna y externa.	A
Revisión sistemática de estudios observacionales, estudios observacionales de buena calidad, ECCA con problema de validez o extrapolaciones desde el nivel anterior.	B
Series de casos o estudios observacionales de menor calidad.	C
Opiniones de expertos sin aval científico explícito o basadas en observaciones básicas.	D

Bibliografía

1. M. Vega-de Céniga a, N. Allegue-Allegue. Medicina basada en la evidencia: concepto y aplicación. Angiología. 2009; 61 (1): 29-34.
2. Carlos Manterola, Claudia Asenjo-Lobos y Tamara Otzen. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Rev Chilena Infectol. 2014; 31 (6): 705-718.
3. Niveles de evidencia y grados de recomendación. Instituto Argentino de Medicina Basada en las Evidencias. Frecuencia MBE. Año 1, julio de 2004.

Dolor neuropático

Introducción

El **dolor** se define, de acuerdo con la IASP (*International Association for the Study of Pain* – Asociación Internacional para el Estudio del Dolor), como la experiencia sensorial y emocional desagradable en relación a un daño actual o potencial. Es un síntoma muy frecuente que puede aparecer como un síntoma único o como parte de cuadros clínicos complejos. En ciertas situaciones, el dolor será el síntoma que provoca la consulta del paciente. La mayoría de los casos de dolor (aproximadamente el 90%) se puede controlar en forma eficaz.

Dolor neuropático

En el año 1994 la IASP introdujo el término de **dolor neuropático (DNP)** como un espectro de enfermedad neurológica, asumiendo la existencia de 2 categorías muy amplias de dolor de diferente origen: el dolor nociceptivo y el dolor neuropático. El DNP es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o por una disfunción del sistema nervioso (Ver Cuadro 1).

Posteriormente, en el año 2008 el DNP se redefinió como un “*dolor que se origina como consecuencia de una lesión directa o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial*”. Esta definición reformulada permi-

tió diferenciarlo del **dolor nociceptivo (DNC)**, el cual ocurre cuando existe daño en un tejido que activa los nociceptores debido a mecanismos inflamatorios mediado por estímulos táctiles, térmicos o químicos y que, de esta manera, transmiten impulsos nerviosos a las áreas superiores de procesamiento del dolor en el sistema nervioso central (SNC). Por lo tanto, poder diferenciar el DNP del DNC es crucial para establecer la estrategia terapéutica y poder mejorar la calidad de vida del paciente. Por último, en el año 2016 se propuso un tercer término: **dolor nociplástico**. Este nuevo término permite explicar los cuadros dolorosos como las cefaleas, el síndrome de colon irritable o la fatiga crónica donde la inflamación neurogénica, es decir aquella iniciada y mantenida por los terminales nerviosos libres periféricas, tienen un rol central y los daños tisulares son escasos o poco demostrables.

Epidemiología

El DNP consiste en un problema médico discapacitante. Su prevalencia se incrementa con el envejecimiento de la población. El DNP afecta al 7-8% de la población mundial, siendo las mujeres las más afectadas (60.5% de los pacientes). El DNP aparece frecuentemente entre los 50 y 64 años de vida.

En América Latina se estima que el DNP afecta al

Cuadro 1. Diferencias entre dolor neuropático y dolor nociceptivo

	Dolor neuropático	Dolor nociceptivo
CONCEPTO	Lesión del SNC o Periférico	Activación de nociceptores
FISIOPATOLOGIA	Alteración de vías nociceptivas Ausencia de relación entre dolor y lesión	Vías nociceptivas normales Cambios periféricos y centrales
CLÍNICA	Crónico persistente Componente emocional	Agudo o crónico

2% de la población en donde 15 de cada 100 pacientes que acuden al médico por dolor, dicho dolor es de tipo neuropático.

Las causas más comunes de DNP son:

- 1) Dolor lumbar con componente neuropático.
- 2) Neuropatía diabética.
- 3) Neuralgia post herpética.
- 4) Dolor neuropático secuelar a una intervención quirúrgica.

Fisiopatología

Entre los mecanismos más estudiados para poder comprender la causa del DNP se incluyen:

- a) Neurodegeneración-apoptosis y neuroplasticidad anómala, lo que causa *rewiring* o recableado-conectividad neuronal alterado.

- b) Fagocitosis de terminales inhibitorias por la microglia, lo que genera una pérdida del control GABAérgico-opioide.

- c) Expresión génica alterada con una sobreexpresión de canales de sodio (Na⁺) y neurotransmisores excitatorios asociado a un patrón de neuroquinas fetales que mantienen la neuroplasticidad anómala.

Todo esto cursa con una hiperactividad neuronal y desensibilización central. La presencia de dolor espontáneo y paroxístico ante la ausencia de un estímulo externo es causada por la **hiperactividad neuronal**, también conocida como actividad neuronal ectópica; que se desencadena luego de una lesión nerviosa y que, al ser persistente, es la clave para mantener de manera crónica los llamados **síntomas positivos**. La hiperactividad neuronal genera un cambio en la modulación de neurotransmisores nociceptivos, en donde la fosforilación del NMDA (ácido N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido α-amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico) y la sobreexpresión de canales

Cuadro 2. Clasificación anatómica del dolor neuropático

ORIGEN CENTRAL	ORIGEN PERIFÉRICO
Accidentes cerebrovasculares	Metabólicas: diabetes mellitus, hipotiroidismo e hipovitaminosis (principalmente del complejo B)
Traumatismos craneales	Infecciosas: HIV, herpes zoster, lepra
Procesos tumorales	Neuralgia del Trigémino o neuralgia del nervio glosofaríngeo.
Cuadros inflamatorios secundarios a encefalitis o abscesos	Traumatismos espinales (principalmente a nivel cervical o lumbar).
	Secundario a una intervención quirúrgica (mastectomía o toracotomía).
	Farmacológica: antibióticos (isoniazida, nitrofurantoína, metronidazol)
	Tóxica: alcohólica, arsénico, plomo o talio.
	Síntomas paraneoplásicos.

de sodio logran disminuir el umbral necesario para la despolarización y propagación del impulso nervioso provocando dolor con estímulos que normalmente no serían dolorosos. Por otro lado, la lesión nerviosa existente disminuye el número de neuronas GABAérgicas, por lo que la inhibición en estos casos se vuelve deficiente (ya sea mediante vías nerviosas inhibitorias descendentes e interneuronas en el asta posterior de la medula espinal) dando origen al fenómeno llamado pérdida de los controles inhibitorios.

Clasificación y manifestaciones clínicas

El DNP tiene diversas formas de clasificación, pero dentro las más comunes se encuentran según su anatomía, su etiología o su distribución.

- *Anatómicamente el DNP* se clasifica como **central o periférico**; siendo de origen central si la lesión se encuentra a nivel del cerebro o médula espinal y el DNP de origen periférico si la lesión se encuentra en el nervio periférico ganglio, plexo o raíz nerviosa. Cabe destacar que el DNP periférico es más frecuente

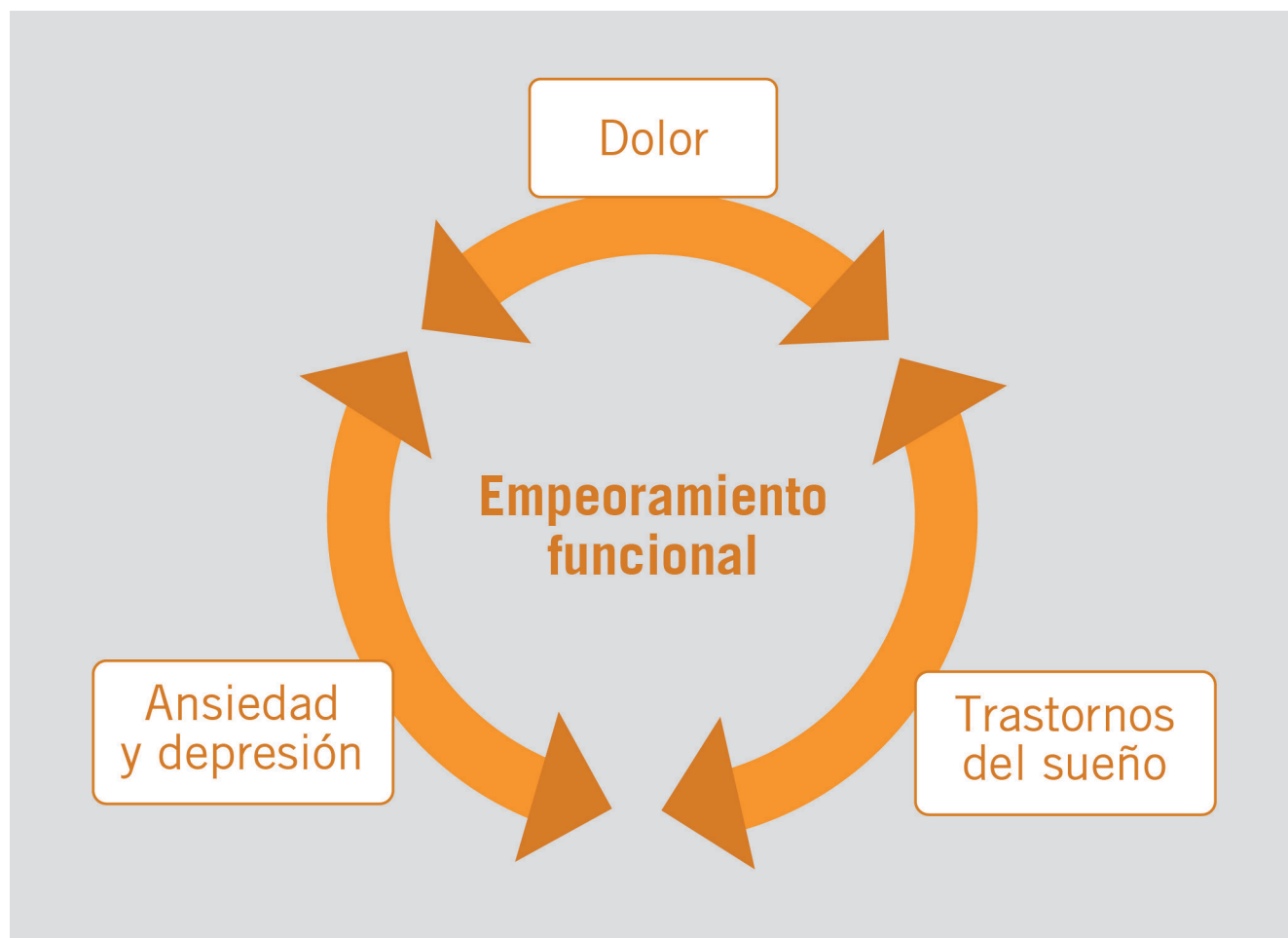
que el DNP central. Según la etiología del DNP puede ser muy variada en la medida en la que el médico tratante realiza una historia clínica exhaustiva tanto con los antecedentes heredofamiliares del paciente como con sus comorbilidades médicas actuales.

- *Según su distribución, el DNP se clasifica en localizado o difuso.*

El DNP localizado se caracteriza por abarcar área(s) consistentes y circunscritas de máximo dolor asociado con signos sensitivos positivos o negativos y/o síntomas espontáneos característicos de dolor neuropático como por ejemplo, el dolor quemante.

Los síntomas y signos del DNP pueden ser descriptos como negativos o positivos y son el resultado del daño nervioso. Entre los síntomas positivos que se observan más frecuentemente se destacan la hipersensibilidad, las parestesias y la sensación quemante o eléctrica. La hipersensibilidad puede ser de 2 tipos: la alodinia que se describe como la sensación de dolor a estímulos inocuos y la hiperalgesia que se trata de la sensación aumentada de dolor frente

Figura 1. Síntomas psiquiátricos en el contexto del dolor neuropático.



a un estímulo doloroso. Entre los síntomas negativos se incluyen la ausencia de sensibilidad en el área afectada y puede acompañarse con la alteración de la función motora.

Comorbilidades y consecuencias

El DNP se acompaña de procesos sensoriales anormales y trastornos afectivos. El dolor y los trastornos del estado de ánimo comparten mecanismos patogénicos comunes. Existen datos biológicos y de neuroimágenes que demuestran áreas cerebrales comunes en la modulación de las experiencias dolorosas y emocionales. Es importante recordar que es importante tratar un trastorno afectivo que coexiste con dolor (Ver Figura 1).

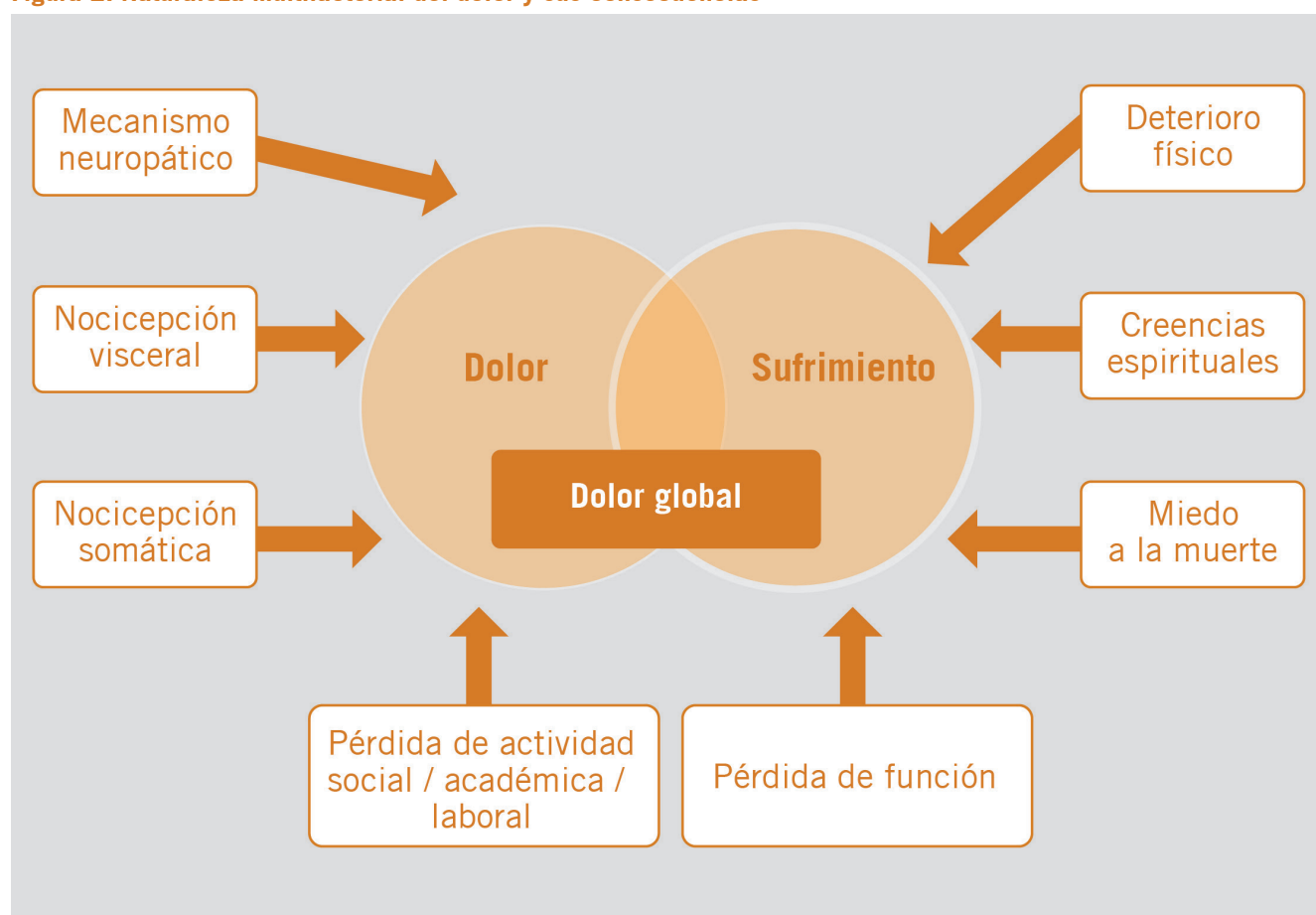
Las alteraciones psiquiátricas asociadas con el dolor incluyen:

- Disfunción de la memoria
- Deterioro cognitivo

- Disminución del apetito
- Depresión
- Anhedonia
- Interrupciones del ciclo del sueño
- Problemas familiares y/o sociales

Las regiones cerebrales más comúnmente involucradas con el dolor en los trastornos afectivos son: núcleo accumbens, la corteza prefrontal medial y la gris periacueductal. El DNP se asocia con una importante carga económica. Los pacientes con DNP experimentan una peor calidad de vida relacionada con la salud en comparación con la población general. El DNP crónico se asocia con peores niveles de calidad de vida, mayor angustia, mayor interferencia con el sueño y mayor cantidad de pérdida de días de trabajo que el dolor crónico sin componente neuropático (Ver Figura 2).

Figura 2. Naturaleza multifactorial del dolor y sus consecuencias



Diagnóstico

El diagnóstico del DNP, a pesar de no contar con signos patognomónicos, se basa en la realización de una historia clínica profunda evaluando antecedentes heredofamiliares, comorbilidades y un examen físico del paciente (con la finalidad de efectuar un diagnóstico diferencial de DNP periférico vs DNP central). Existen múltiples cuestionarios validados para determinar la presencia o ausencia de dolor de tipo neuropático (LANSS, DN4, Pain DETECT, ID Pain). Estos cuestionarios se basan en el reporte verbal de las características del dolor (por ejemplo, la disminución de la sensibilidad, presencia de sensación quemante y eléctrica). Además, se pueden obtener datos complementarios que aporten al diagnóstico al solicitar estudios de laboratorio para evaluar los niveles de glucemia y electrolitos. También se puede realizar

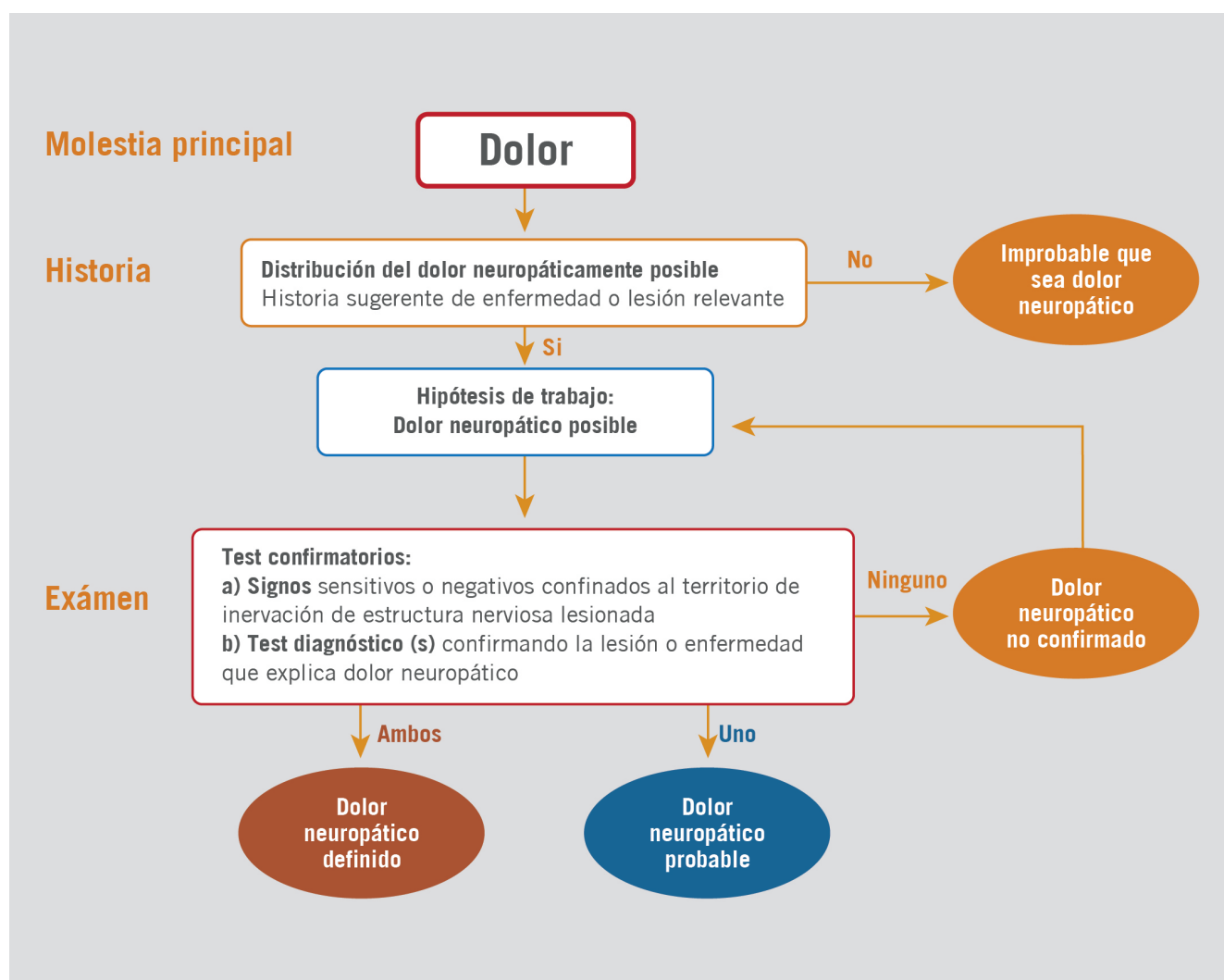
tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RMN) con el propósito de evaluar causas centrales de DNP, estudios de electrofisiología y biopsias de nervios periféricos (Ver Figura 3).

Tratamiento

El tratamiento del dolor neuropático es multidisciplinario. El manejo terapéutico del DNP debe constituir un proceso fluido, cuyo objetivo es la reducción del dolor, la mejoría funcional y de la calidad de vida del paciente. El tratamiento debe ser multimodal, teniendo en cuenta todas las alternativas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas). Esta estrategia multimodal incluye la educación de los pacientes, la implementación de medidas de rehabilitación, fisioterapia y actividad física y la terapia psicológica.

Dentro de los grupos terapéuticos destacados en la

Figura 3. Algoritmo de evaluación del dolor neuropático.



terapia farmacológica del DNP se incluyen principalmente los **gabapentinoides** (pregabalina, gabapentin), los **antidepresivos duales** (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina) y algunos **antidepresivos tricíclicos** (destacándose la amitriptilina).



Anticonvulsivantes

Pregabalina / Gabapentin

Uno de los grupos terapéuticos con mayor aval científico en diversas guías de tratamiento internacionales son los gabapentinoides (pregabalina, gabapentin).

La **pregabalina** es un fármaco antiepiléptico que se destaca por tener una potente acción analgésica, ansiolítica y anticonvulsivante. Posee una estructura química similar al GABA (ácido gamma aminobutírico), pero carece de efectos sobre los receptores de dicho neurotransmisor inhibitorio. Asimismo, tampoco parece imitar a nivel fisiológico el rol de GABA en el organismo humano. El mecanismo de acción de pregabalina se basa en la unión a la subunidad $\alpha 2\gamma$ del canal de calcio de las neuronas presinápticas. Como consecuencia, hay un menor número de canales expuestos para ser activados por los potenciales de acción. Esto genera una reducción de la entrada de calcio, una menor liberación de glutamato y sustancia P y una reducción en la excitabilidad celular postsináptica en la vía espinotalámica. Asimismo, como la subunidad $\alpha 2\gamma 1$ *per se* es un receptor a trombospondina (una neuroquina fetal responsable de la neuroplasticidad anómala) la pregabalina impide el desarrollo de tal neuroplasticidad lo que la posiciona como un fármaco de elección en estas entidades nosológicas (Ver Figura 4).

Como consecuencia de la reducción del influjo de calcio en las células nociceptivas, se produce una disminución de la liberación de neurotransmisores excitatorios (como por ejemplo, glutamato, noradrenalina y sustancia P) que se traduce en una disminución de la excitabilidad neuronal patológica o anómala en distintas áreas del sistema nervioso (SN) relacionadas con patologías como el dolor neuropático, la epilepsia o la ansiedad.

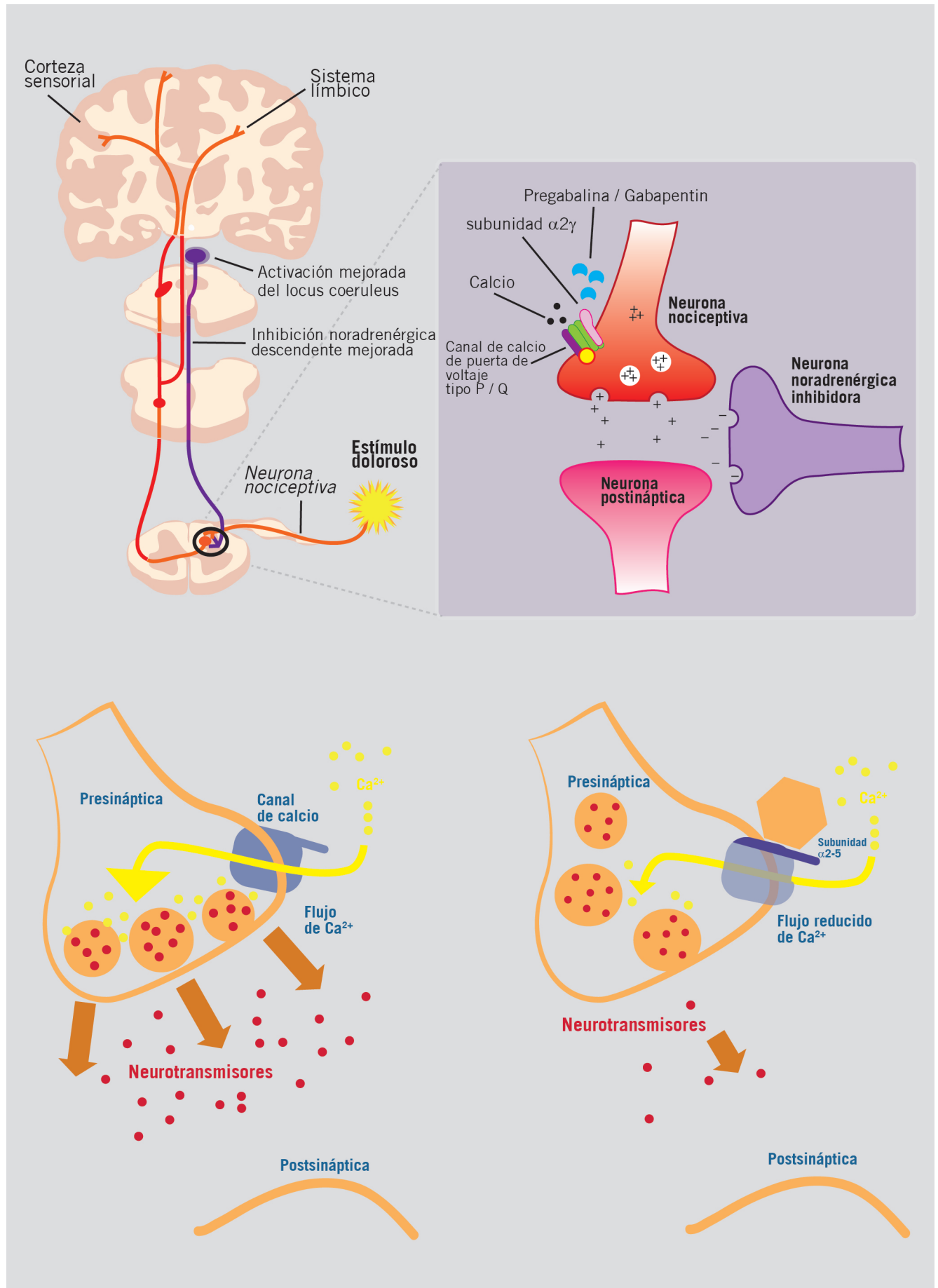
La pregabalina se caracteriza por tener diversas indicaciones terapéuticas:

- 1) Tratamiento de las crisis epilépticas parciales en pacientes adultos (en forma coadyuvante)
- 2) Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG)
- 3) Tratamiento de la fibromialgia
- 4) Tratamiento del dolor central y periférico en la neuropatía diabética y post herpética
- 5) Tratamiento del dolor asociado a lesión de la medula espinal.

Desde el aspecto farmacocinético, la pregabalina se destaca por el escaso metabolismo hepático, que no genera inducción ni inhibición del sistema enzimático CYP y prácticamente no tiene unión a proteínas plasmáticas. Por ende, es de esperarse que no ocurran interacciones con otras drogas a nivel hepático ni a nivel de la etapa de distribución. En relación con la posología de la pregabalina, es común que se inicie con precaución a dosis de 75 mg por día, pero la dosis efectiva mínima recomendada es 150 mg/día para el tratamiento del dolor neuropático. Esto debe sopesarse con la tolerabilidad del paciente, ya que, a mayores dosis, existe una mayor probabilidad de que se pueda producir algún tipo de efecto adverso. Cabe destacar que las mejores respuestas terapéuticas al dolor de los pacientes se han visto con una dosis de 600 mg/día de pregabalina.

El **gabapentin** es un análogo del GABA que fue desarrollado inicialmente para el tratamiento de la espasticidad. Al agregar un anillo ciclohexano a la estructura del GABA se logró que la molécula adquiriera una mayor liposolubilidad y sea capaz de atravesar más fácilmente la barrera hematoencefálica (BHE) y

Figura 4. Mecanismo de acción analgésica de pregabalina y gabapentin.



llegar al SNC. El gabapentin fue aprobado por primera vez en el año 1993 por parte de FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento adyuvante de las crisis parciales complejas en pacientes mayores de 12 años, con dosis hasta de 1.800 mg por día.

Al igual que pregabalina, gabapentin carece prácticamente de metabolismo hepático y su vida media corta (5-7 horas) condiciona que su posología conste de 3 tomas diarias.



IMPORTANTE

Es importante recordar las siguientes características sobre **pregabalina y gabapentin**:

- Puede aparecer sedación y mareo durante el inicio del tratamiento con pregabalina y gabapentin, ante esto se sugiere titular su dosis para evitar dichos efectos adversos.
- Si la sedación se hace presente al iniciar el tratamiento con pregabalina o gabapentin, se sugiere rotar la toma a la noche o dosificar la mayor cantidad de la dosis diaria por la noche.
- Es importante recordar que la mínima dosis de pregabalina para el tratamiento del dolor neuropático es de 150 mg/día y puede dividirse en 2 tomas para mejorar la tolerabilidad.
- La pregabalina no es metabolizada, tiene una vida media entre 5 y 7 horas y es eliminada solamente por vía renal.
- Gabapentin no debe ser tomado hasta 2 horas después de la administración de un antiácido.

A diferencia de la pregabalina, gabapentin posee indicaciones terapéuticas más acotadas:

1) Terapia combinada en las crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria en adultos y niños desde los 6 años en adelante.

2) Monoterapia en crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes desde los 12 años en adelante.

3) Tratamiento del dolor neuropático periférico y la neuralgia postherpética, en adultos.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina Duloxetina / Venlafaxina

Otro de los grupos terapéuticos con demostrada eficacia en el tratamiento del DNP son los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)**, también denominados antidepresivos duales. Dentro de este grupo se destacan la duloxetina y venlafaxina. *Cabe destacar que la duloxetina es el único antidepresivo dual con aprobación regulatoria para el tratamiento de pacientes adultos con neuropatía diabética periférica.*

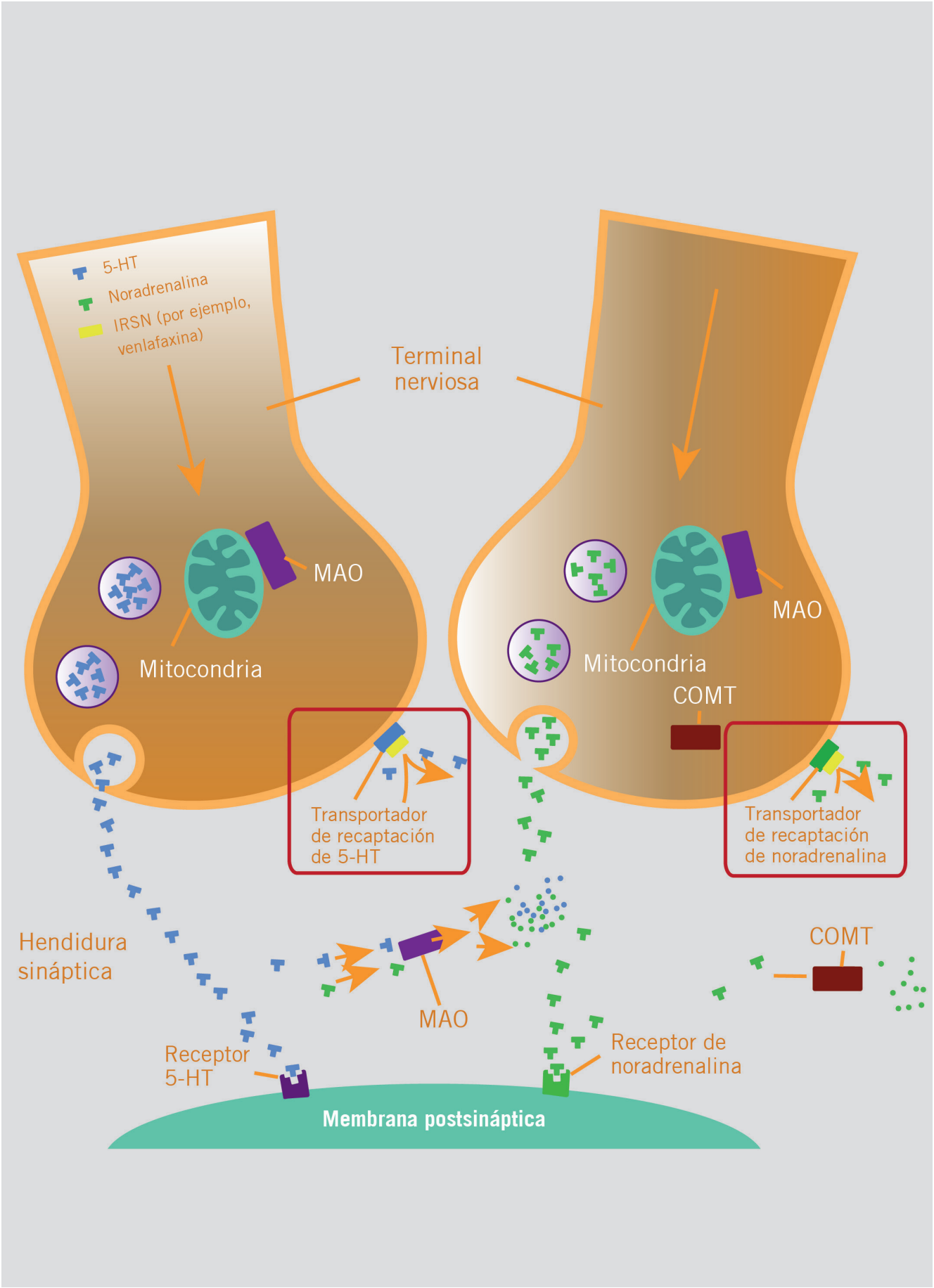
La **duloxetina** es un antidepresivo dual aprobado en el año 2004 por FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Un mes después logró la aprobación para el tratamiento de la neuropatía diabética por la misma autoridad sanitaria. Se caracteriza por tener una vida media de 12 horas, una absorción digestiva saturable y cinética lineal. Aparte de actuar como inhibidor de la recaptación de 5-HT y NA, también inhibe en forma débil la recaptación de dopamina (DA). Dentro de los efectos terapéuticos de la duloxetina, se destaca su eficacia para tratar

Cuadro 3. Posología de pregabalina y gabapentin en el dolor neuropático

PREGABALINA	GABAPENTIN
150-600 mg/día en 2 tomas diarias	900 – 1800 mg/día en 3 tomas diarias

Gabapentin pudo demostrar una reducción mayor al 30% solamente en neuralgia post herpética y en la neuropatía diabética dolorosa.

Figura 5. Mecanismo de acción de los IRSN.



los dolores físicos de los pacientes que padecen de depresión.

Las indicaciones terapéuticas de duloxetina son:

- 1) Tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) en adultos.
- 2) Tratamiento de la fibromialgia.
- 3) Tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (TAG).
- 4) Tratamiento de la neuropatía diabética periférica.
- 5) Tratamiento del dolor musculoesquelético crónico.

En Europa, duloxetina además posee indicación terapéutica aprobada para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (EMA, *European Medicines Agency*). Por otro lado, venlafaxina tiene un perfil farmacodinámico particular. De acuerdo con la dosis utilizada, se puede observar diferentes efectos terapéuticos (acción inhibitoria de la recaptación de 5-HT a dosis inferiores a 150 mg/día y acción dual sobre 5-HT y NA con dosis superiores a 150 mg/día).

Cabe destacar que a la actualidad venlafaxina carece de indicación terapéutica aprobada para el tratamiento del dolor neuropático.

La duloxetina y venlafaxina actúan mediante la inhibición selectiva de la recaptación tipo I de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NA). Duloxetina efectúa dicha inhibición a dosis bajas (60 mg por día), mientras que venlafaxina lo realiza a partir de los 150 mg/día (a dosis menores prevalece la inhibición de la recaptación de serotonina), especialmente en las terminales medulares de las vías descendentes de control doloroso supraespinal originadas en el núcleo del rafe magnocelular y en el locus coeruleus, respectivamente. En pacientes con neuropatía periférica de tipo diabética, la duloxetina es efectiva en dosis de 60 a 120 mg/día; mientras que dosis menores a 60 mg/día no han mostrado efectividad en los pacientes con diagnóstico de neuropatía diabética.

Es importante recordar que alguna de las contraindicaciones del uso de los antidepresivos duales se incluye la falla hepática severa, el deterioro de la función renal severa y la hipertensión arterial no controlada. Independientemente de las contraindicaciones, duloxetina no presenta, o en su defecto posee en muy pocos casos, el desarrollo de efectos adversos de tipo cardiovascular.

Con respecto a **duloxetina**, es importante recordar que:

- Al ser un antidepresivo dual, si es administrado por la noche puede generar que el paciente padezca de una reducción de las horas totales de sueño por la acción noradrenérgica durante la noche. Se puede invertir la toma de la droga hacia una administración preferentemente diurna, si es posible.
- Si esto no es posible, la administración de pregabalina podría ayudar de 2 maneras: por un lado como coadyuvante en el manejo del dolor neuropático y, por otro lado, como un fármaco que permite lograr una mejoría de la continuidad del sueño.
- Se recomienda efectuar controles de la presión arterial de forma regular para poder chequear si se desarrolla un incremento de las cifras de presión arterial, así como también, un seguimiento estrecho de los pacientes con hipertensión arterial (HTA).
- Se recomienda utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática.

Antidepresivos tricíclicos

El tercer grupo terapéutico avalado por diversas guías terapéuticas son los **antidepresivos tricíclicos (ATC)**. Dentro de los ATC, se destaca la amitriptilina (también denominada proheptidina). Este antidepresivo con estructura química de amina terciaria fue

Respecto a **venlafaxina** es relevante recordar:

- La venlafaxina puede producir un síndrome de discontinuación, en forma similar que los ISRS de vida media más corta, como es el caso de la paroxetina.
- La venlafaxina debe ser utilizada con precaución en los pacientes hipertensos debido a la posibilidad de generar un aumento de las cifras de tensión arterial, dosis dependiente, como consecuencia de su acción pro-adrenérgica a nivel de los vasos sanguíneos.

aprobado en el año 1960. La amitriptilina es un potente antidepresivo con propiedades sedativas que actúa mediante la inhibición del mecanismo de la bomba responsable de la recaptación de NA y 5-HT en las neuronas adrenérgicas y serotoninérgicas, respectivamente. Se encuentra indicada para el tratamiento del TDM, la bulimia nerviosa, enuresis nocturna (cuando se descartó patología orgánica), dolor crónico neuropático y neuralgia post herpética. Es de destacar que la amitriptilina es el antidepresivo más cardiotoxico, epileptógeno y peligroso en los casos de sobredosis. Genera efectos sedativos que condiciona su administración preferentemente por la noche.

Lo que se postula como mecanismo de los ATC que produciría la analgesia es el mismo explicado para la duloxetina, es decir, la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), el cual ayudaría en las vías descendentes que inhiben el dolor. A esto se puede agregar otro mecanismo de acción basado en la inhibición de los canales de sodio, lo cual ayudaría a inhibir las descargas ectópicas.

Con respecto a la dosificación, se sugiere comenzar el tratamiento titulando la dosis de cada principio activo en particular mientras se evalúa al paciente, ya

sea por el efecto analgésico buscado como también por los efectos adversos que se pueden encontrar. Asimismo, se recomienda en la tercera edad utilizar bajas dosis, especialmente al inicio del tratamiento.

La dosis usual ronda entre 25 y 75 mg/día y la dosis total puede ser dividida en 2 o 3 tomas. A pesar de las contraindicaciones de este grupo terapéutico y el perfil de efectos adversos, los ATC se encuentran catalogados por su eficacia como una **opción terapéutica de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático de cualquier etiología**.

Los análisis de las diversas guías terapéuticas confirman la eficacia de los ATC en el manejo del dolor neuropático, pero también debe ser recalcado que los ensayos clínicos que existen son de un número pequeño de participantes (n).

Analgésicos tópicos

Un fármaco aprobado para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa (NPDD) es la **capsaicina en parche 8%**. La capsaicina (trans-8-metil-N-valinil-6-nonenamida) es un componente de los pimientos picantes que activa de forma continua el receptor vanilloide 1 de los canales de potencial receptor transitorio (TRPV1, sus siglas en inglés). Los parches se aplican durante 30 a 60 minutos en el área dolorosa. Esta preparación de capsaicina en dosis altas produce la sobreestimulación y desensibilización de los terminales nerviosos de la piel, que se tornan incapaces de responder a estímulos nociceptivos. Luego de una hora de la aplicación del parche se obtiene analgesia local hasta por 3 meses, con un efecto máximo después de 1 o 2 semanas.

Otro fármaco aprobado para el tratamiento de la NPDD es la **lidocaína en parche al 5%**. Esta formulación posee una baja absorción sistémica y presenta una excelente tolerabilidad del anestésico local (efectos adversos locales como reacciones dermatológicas leves). Por este motivo se la tiene en cuenta como primera opción en los pacientes de edad avanzada (especialmente cuando existe preocupación de efectos adversos del SNC con medicaciones orales).

Cannabinoides

Se realiza una mención especial para los fármacos cannabinoides, teniendo en cuenta el interés que genera su utilización, o no, en gran cantidad de las patologías que involucra a médicos especialistas en Neurología y Psiquiatría. A la luz de la evidencia ac-



IMPORTANTE

Es importante recordar que los **antidepresivos tricíclicos**:

- No deben ser prescritos en pacientes con diagnóstico de glaucoma de ángulo estrecho o hiperplasia prostática benigna (HPB) clínicamente significativa.
- El riesgo de caídas en ancianos es mayor debido a la hipotensión ortostática que generan.
- El umbral de seguridad clínica es bajo en los casos de sobredosis.
- Se debe considerar realización de un electrocardiograma (ECG) basal al paciente antes de iniciar el tratamiento.
- Recordar los efectos adversos de grupo: sedación, boca seca, alteraciones cognitivas, aumento de peso corporal, constipación, hipotensión ortostática.

tual, *los fármacos cannabinoides no pueden ser recomendados para el tratamiento del dolor neuropático de ninguna etiología* debido al pequeño efecto y su elevada tasa de efectos adversos. Por lo tanto, el uso fuera del prospecto (*off label*) de los fármacos cannabinoides aprobados debe ser reconsiderado a la luz de las nuevas evidencias, en casos individualizados, ante la falla de múltiples opciones terapéuticas anteriores y desde un punto de vista terapéutico de tipo multimodal.

Reseña del análisis de las guías terapéuticas

En los materiales analizados, a diferencia de otras patologías, se pudo analizar criterios más uniformes a la hora de realizar la división en recomendación de primera, segunda o tercera línea. **La mayoría de las guías propone a la pregabalina, gabapentin, duloxetina y los antidepresivos tricíclicos como la primera línea de tratamiento.**

Al momento no se cuenta en la República Argentina con la lidocaína en parches, el criterio de los autores fue incluirlas para poder brindar el conocimiento a los colegas para lograr usarla eventualmente.

En torno a la tercera línea de tratamiento, se recomienda el uso de la toxina botulínica y los fármacos opioides, es importante tomar en cuenta que la toxina botulínica posee una dificultad de acceso por parte de los pacientes y su administración se debe llevar a cabo por médicos especializados, algo repetido en varias bibliografías consultadas.

En torno a los opioides, cabe destacar su efectividad a la hora de su utilización como analgésicos en el dolor neuropático, siendo necesario sopesar la relación costo/beneficio de su utilización, debido a los conocidos efectos adversos fuera y dentro del SNC.

A continuación, se desarrollan las principales guías internacionales de tratamiento del dolor neuropático:

- 1) *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*
- 2) *Sociedad Alemana de Neurología*
- 3) *Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor*
- 4) *Guía Clínica para el manejo del Dolor Neuropático (BMC Anesthesiology)*

La guía de tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático de la **Federación Europea de Sociedades de Neurología (European Federation of Neurological Societies - EFNS, 2010)** sugiere como primera línea de tratamiento del dolor neuropático a: pregabalina, gabapentin, antidepresivos tricíclicos, duloxetina, venlafaxina y parches de lidocaína. Cabe destacar la inclusión de la venlafaxina como primera línea de tratamiento del DNP. Esto estaría basado en algunos estudios clínicos sobre el potencial antinociceptivo de este principio activo, utilizándose como un agente antinociceptivo. Sin embargo, lamentablemente los estudios clínicos incluidos en la evaluación son de pequeño tamaño, por lo que esta recomendación no pudo ser extrapolada en todas las guías de tratamiento.

En torno a la segunda línea de tratamiento, esta guía divide a los opioides en fuertes y débiles por su interacción con los receptores. Dentro de la recomendación en esta línea de tratamiento se incluye al tramadol, un agonista puro no selectivo de los receptores opioides μ , δ y κ , con una mayor afinidad por los receptores μ .

La **Guía de diagnóstico y terapia no intervencionista del Dolor Neuropático de la Sociedad Alemana de Neurología (2020)** recomienda dentro de la terapia psicofarmacológica de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático a los anticonvulsivantes pregabalina y gabapentin, los antidepresivos tricíclicos y a la duloxetina. En segunda línea se recomienda los parches de lidocaína, que por el momento no se cuenta en el mercado farmacéutico de la República Argentina. Es de especial utilidad para el tratamiento de la neuralgia postherpética y especialmente en ancianos, debido a la baja exposición sistémica de la lidocaína. Los fármacos de tercera línea sugeridos por la guía incluyen a los opioides y la toxina botulínica.

Existen una serie de principios activos que la guía alemana no recomienda para su utilización o, en su defecto, no los recomienda como primera opción:

1) Carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, venlafaxina: no puede ser recomendada para el tratamiento del dolor neuropático por la baja evidencia científica, *pero podría ser útil en algunos casos individuales*.

2) Lacosamida, fenitoína, levetiracetam, milnacipram, ISRS, mirtazapina, ácido alfa lipoico, antagonistas del receptor NMDA, AINES, inhibidores de la COX 2, paracetamol, o baclofeno: no pueden ser recomendados para el tratamiento del dolor neuropático dada su falta de evidencia al momento.

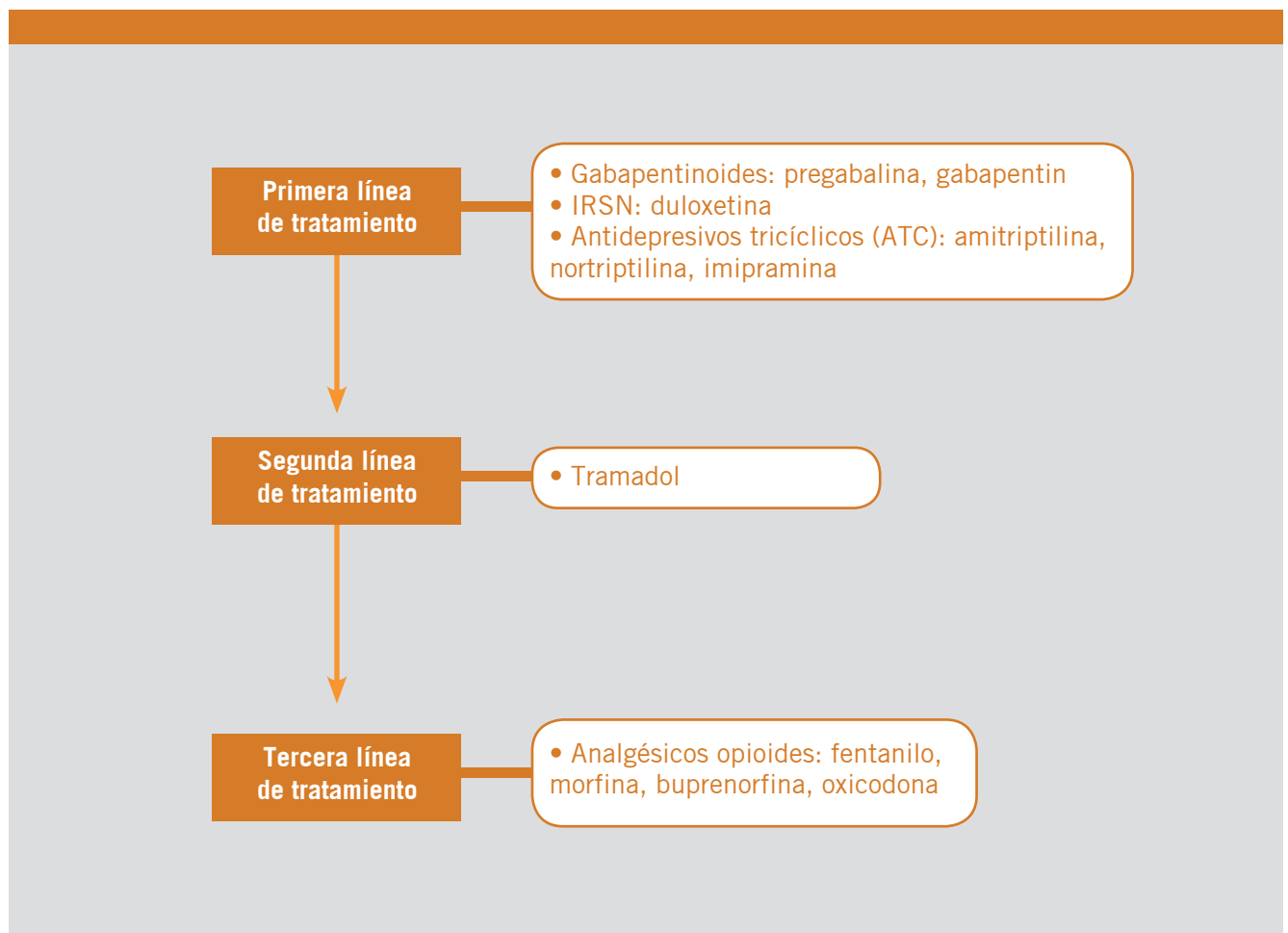
La **Guía de la Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2016)** sugiere 3 líneas de tratamiento del dolor neuropático. Como opciones de primera elección se

incluyen los gabapentinoides (pregabalina, gabapentin), el antidepresivo duloxetina y los ATC (amitriptilina, imipramina, nortriptilina). La segunda línea de tratamiento se basa en la administración de tramadol y como tercera opción terapéutica a los analgésicos opioides (fentanilo, morfina, oxicodona, buprenorfina).

La **Guía Clínica para el manejo del Dolor Neuropático publicada en la revista *BMC Anesthesiology*** segmenta las recomendaciones terapéuticas en niveles de primera y segunda línea. Dentro de la primera línea se sugiere la utilización de pregabalina, gabapentin, bajas dosis de antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos duales duloxetina y venlafaxina. Mientras tanto, como segunda línea de tratamiento del DNP sugiere la administración de la lidocaína tópica (parches) y los fármacos opioides.

La diferenciación dentro de la tercera línea de tratamiento, en torno a otras guías analizadas, es la utilización de antiepilépticos y bloqueantes del receptor

Cuadro 4. Algoritmo terapéutico de la Guía de Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático (Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor, 2016).



NMDA. Los fármacos antiepilépticos (FAE) carbamazepina, lamotrigina, y oxcarbazepina han mostrado resultados positivos para el tratamiento del dolor neuropático en estudios clínicos de pequeño tamaño. Los bloqueantes de los receptores glutamatérgicos NMDA son memantina y dextrometorfano, siendo necesario destacar que el nivel de evidencia no es tan fuerte. Finalmente, la cuarta línea de tratamiento incluye a los fármacos cannabinoides. Si bien presentan una moderada mejoría del dolor, los efectos adversos con su utilización no constituye un tema menor. Se sugiere realizar el mismo análisis costo/

beneficio que con los fármacos opiáceos.

Un aspecto importante de destacar en el uso clínico habitual es la elección de fármacos aprobados para el tratamiento del dolor neuropático (o cada uno de sus subtipos) por parte de las autoridades sanitarias de cada país o región (por ejemplo, FDA en Estados Unidos, EMA en la comunidad europea y la ANMAT en la República Argentina). En el cuadro 5 se resumen las indicaciones terapéuticas aprobadas de los diferentes fármacos abarcados en esta actualización basada en guías terapéuticas (Ver Cuadro 5).

Cuadro 5. Indicaciones terapéuticas aprobadas por las principales autoridades sanitarias internacionales.

Fármaco	Grupo terapéutico	Autoridad sanitaria	Indicación terapéutica
Pregabalina	Antiepiléptico	FDA, EMA	Neuropatía periférica diabética dolorosa Neuropatía postherpética dolorosa Neuropatía postlesión medular
Gabapentin		FDA EMA, TGA	Neuropatía postherpética dolorosa Dolor neuropático
Carbamazepina		FDA, EMA	Neuralgia del nervio trigémino
Duloxetina	IRSN	FDA, EMA	Neuropatía diabética periférica dolorosa
Capsaicina en parche 8%	Agonista del receptor TRPV1	FDA MA	Neuropatía diabética periférica dolorosa Dolor neuropático periférico
Lidocaína en parche 5%	Anestésico local	FDA	Neuropatía diabética periférica dolorosa

FDA= Food and Drug Administration (EE.UU.), EMA= European Medicines Agency (Unión Europea), TGA= Australian Therapeutic Goods Administration

Modificado de Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. Practical Pain Management. 2013.

Bibliografía

1. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
2. Harrison, Kasper, Braunwald, et al. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill-Interamericana. Año 2006, 16° edición.
3. Finnerup NB, Kuner R and Jensen T. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiol Rev. 2021, 101(1): 259-301.
4. Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Pain. 2016, 157: 1382-86.
5. Machelska, Celik MO. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences and epigenetics. F1000Re-

search. 2016, 5: 2743.

6. Doth AH, Hansson PT, Jensen M, et al. The burden of neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis of health utilities. *Pain*. 2010; 149(2):338–44.
7. Meyer-Rosberg K, Burckhardt CS, Huizar K, et al. A comparison of the SF-36 and Nottingham Health Profile in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2001; 5(4):391–403.
8. Smith BH, Torrance N, Bennett M, et al. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain*. 2007; 23(2):143–9.
9. Dermanovic D, Hrabac P, Skegro D, et al. The impact of neuropathic pain and other comorbidities on the quality of life in patients with diabetes. *Health Qual Life Outcomes*. 2014; 12(1):171.
10. Inoue S, Taguchi T, Yamashita T, et al. The prevalence and impact of chronic neuropathic pain on daily and social life: A nationwide study in a Japanese population. *Eur J Pain*. 2017; 21(4): 727–37.
11. Aloisi AM, Berlincioni V, Torta R, et al. The role of gender, psycho-social factors and anthropological-cultural dimensions on pain in neurorehabilitation. Evidence and recommendations from the Italian Consensus Conference on Pain in Neurorehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2016; 52(5):730–40.
12. Muñoz Santiago, Mejías Delamano Alexis, Molina Jonathan, et al. Estado actual del tratamiento del dolor neuropático. *Psicofarmacología*. 2021, 21: 125.
13. Galer BS, Ganas A and Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000, 47, 123-28.
14. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2):162–73.
15. GerardoCorrea-Illanes. Neuropathic pain, clasification and management for general practitioners. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2014, 25(2): 189-99.
16. Snyder Matthew, Gibbs Lawrence and Lindsay Tammy. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. *Am Fam Physician*. 2016, 94: 227-34.
17. Szok Délia, Tajti János, Nyári Aliz, et al. Therapeutic approaches for peripheral and central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology*. 2019, 1-13.
18. Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. *Practical Pain Management*. 2013
19. Bates D, Schultheis C, Hanes M, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine*. 2019, 20: S2-S12.
20. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. *Revue Neurologique*. 2019, 175: 46-50.
21. Liampas Andreas, Reksatina Martina, Vadalouca Athina, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther*. 2020.
22. Mazzoglio MJ, Mejías Delamano A, Muñoz S, et al. *Psicofarmacología en esquema para el equipo interdisciplinario de salud mental*. Editorial Impresiones Buenos Aires. 2016. Segunda edición.
23. Eroglu C, Allen NJ, Susman MW, et al. Gabapentin receptor $\alpha 2\gamma 1$ is a neuronal thrombospondin receptor responsible for excitatory CNS synaptogenesis. *Cell*. 2009, 139: 380-92.
24. Sheena Derry S, Rice A, Cole P, et al. Capsaicina tópica (alta concentración) para el dolor neuropático crónico en adultos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
25. Parra Soto CE, Miñana Barrios M, Jimenez Salas B, et al. Tratamiento del dolor neuropático localizado postquirúrgico con parche de capsaicina al 8%. *Ocronos*. 2020, Vol. III. N° 5.
26. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013.
27. Cavalli Eugenio, Mammana Santa, Nicoletti Ferdinando, et al. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2019, 33: 1-10.
28. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology*. 2010, 17: 1113-23.
29. Schlereth Tanja. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Neurological Research and Practice*. 2020, 2: 16.
30. Deng Yunkun, Luo Lei, et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiology*. 2016, 16:12.
31. Acevedo JC, Amaya A, León Casasola O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Neuropathic Pain: Consensus of a Group of Latin American Experts. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*. 2009, 23(3): 261-81.
32. SED-SEMERGEN-SemFYC-SEMG. Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. Masterline División editorial. Año 2016.
33. IASP. NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group). Pharmacological management of Neuropathic Pain. 2010, vol XVIII, issue 9.
34. American Society of Anesthesiologists Task Force and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology*. 2010, 112: 1-1.
35. Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care. National Health Services (NHS), United Kingdom. 2018
36. Dworkin R, Johnson R, Breuer J, et al. Recommendations for the management of Herpes Zoster. *Clinical Infectious Diseases*. 2007, 44: S1-26.
37. Kamerman PR, Finnerup NB, De Lima L, Haroutounian S, Raja SN, Rice ASC, Smith BH, Treede RD. Gabapentin for neuropathic pain: An application to the 21st meeting of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines for the inclusion of gabapentin on the WHO Model List of Essential Medicines. DOI:10.6084/m9.figshare.3814206.v2, 2016.

Neuropatía diabética periférica dolorosa

Introducción

El dolor en los pacientes con neuropatía diabética periférica es una condición clínica muy frecuente. Asimismo, la neuropatía diabética (ND) es la complicación crónica más prevalente de la diabetes mellitus (DM). Afecta aproximadamente al 30% de los pacientes con diagnóstico de DM que son hospitalizados y al 25% de los pacientes ambulatorios. Consiste en una manifestación clínica tardía de la enfermedad no controlada o de larga evolución.

Es muy importante el reconocimiento precoz y el apropiado manejo terapéutico de los pacientes diabéticos con neuropatía por diversos motivos:

- 1) La neuropatía diabética constituye un diagnóstico de exclusión
- 2) Existen diversas opciones terapéuticas para el manejo sintomático de esta condición clínica.
- 3) Hasta el 50% de las neuropatías diabéticas periféricas puede ser asintomáticas.

Definición y clasificación

La neuropatía diabética es una enfermedad de los nervios periféricos, en donde existe una compleja interacción de diferentes tejidos (pequeños y grandes

vasos sanguíneos) y diversos tipos de fibras nerviosas (grandes y pequeñas). Asimismo, existe una participación compleja de mecanismos que incluyen la hiperglucemia, valores plasmáticos alterados de hemoglobina glicosilada (HbA1c), hiperlipidemia, obesidad, hipertensión arterial (HTA) y la edad avanzada.

Epidemiología y evolución

La incidencia de neuropatía es mayor en individuos con DM tipo 2 (6.100 por cada 100.000 personas/año) que en aquellos que presentan DM tipo 1 (2.800 por cada 100.000 personas/año). La neuropatía diabética es un trastorno neurodegenerativo del sistema nervioso periférico (SNP) que afecta preferentemente a los axones sensoriales, axones autónomos y, por último y en menor medida, a los axones motores. La neuropatía diabética progresiva implica la retracción y la “muerte” de los axones sensoriales terminales en la periferia, con una preservación relativa de los cuerpos celulares. Aunque la neuropatía diabética no se considera principalmente una neuropatía desmielinizante, las células de Schwann suelen ser dañadas por la hiperglucemia crónica, y los casos más graves de ND poseen características de desmielinización.

Las neuropatías se pueden clasificar en:

NEUROPATÍA DIABÉTICA SIMÉTRICA	NEUROPATÍA DIABÉTICA ASIMÉTRICA
Neuropatía simétrica distal	Mononeuropatía craneal
Neuropatía distal de fibras pequeñas	Mononeuropatía de las extremidades y del tronco
Neuropatía autonómica diabética	Neuropatía radiculoplexus
Gangliopatía autonómica autoinmune	
Neuropatía inducida por el tratamiento	

Imagen 1. Comparación entre neuronas saludables y neuronas en pacientes con diabetes mellitus.

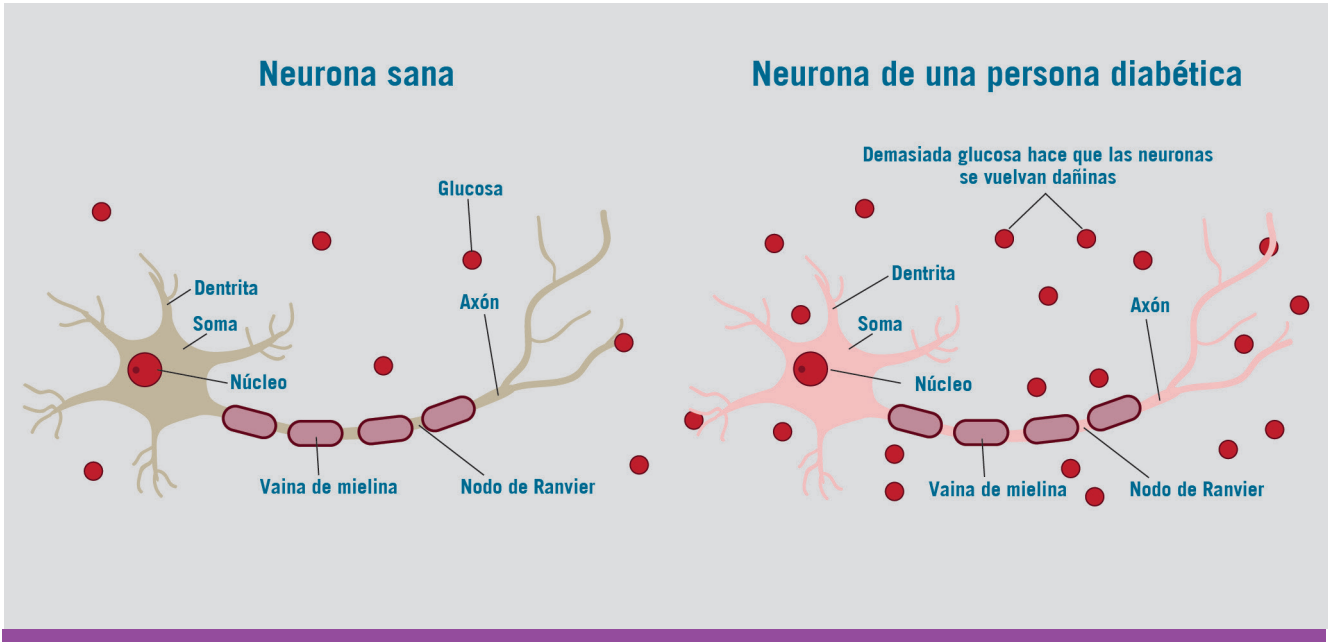
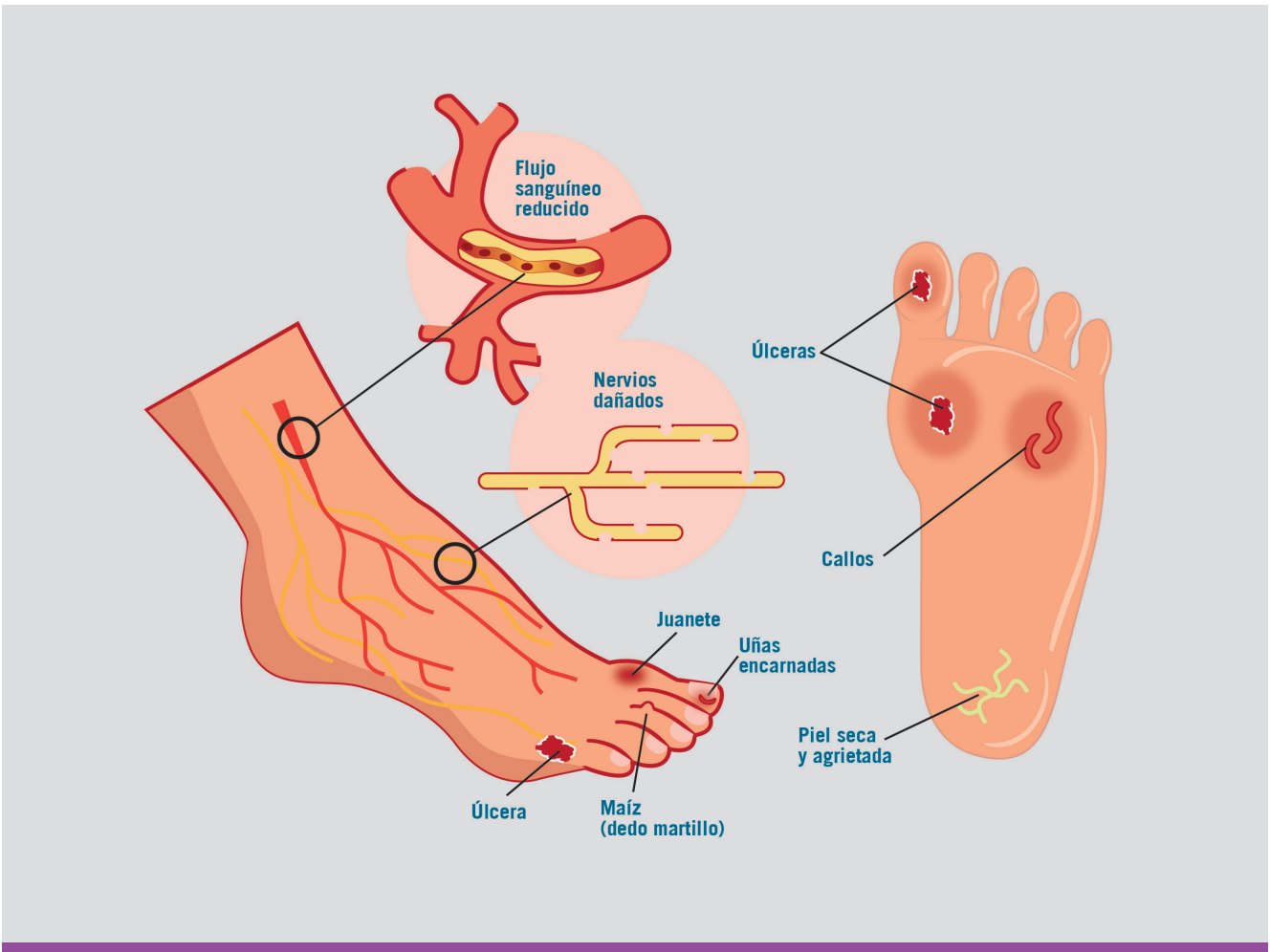


Imagen 2. Fisiopatología de la neuropatía diabética



En los primeros 10 años de la diabetes, la mayoría de los pacientes no presentan indicios de neuropatía. Después de 10 a 20 años de enfermedad, existe una proporción creciente de pacientes con neuropatía leve y un número modesto con neuropatía clínica. Sin embargo, incluso entonces, la mayoría de los pacientes no posee una neuropatía o solo presenta una neuropatía subclínica. La percepción propioceptiva y vibratoria están particularmente afectadas. Existe una fase temprana de la neuropatía, que dura aproximadamente unos 5 años, cuando los cambios tienden a ser más reversibles.

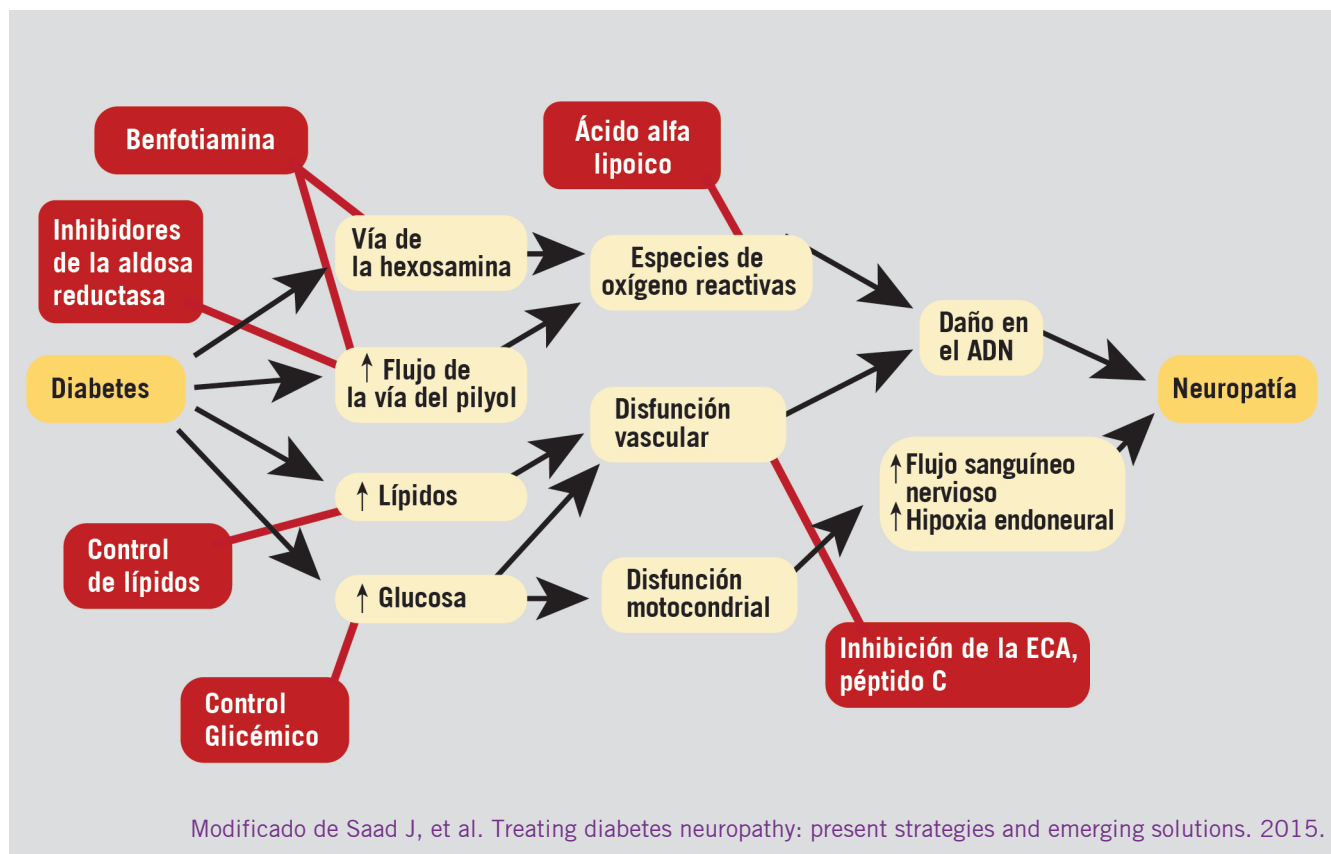
La fisiopatología de la ND involucra los axones, células de Schwann, vasos pequeños y grandes, así como también, un grado variable de cambios inflamatorios. Se evidencia una reducción de la densidad de las fibras mielinizadas del nervio periférico en la neuropatía sensorial diabética y existe un aumento progresivo de la pérdida de fibras durante el transcurso de la diabetes. Aparte de la pérdida de axones, se ha sugerido que una manifestación clave de la axonopatía es la degeneración de los ejes terminales de los nervios periféricos, lo que resulta en una pérdida

de fibras nerviosas epidérmicas y una terminación inapropiada de las terminaciones nerviosas.

Fisiopatogenia

En las células de Schwann, las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (NGRD) y los axones, tanto la glucosa como los ácidos grasos producen la generación de NADH y FADH a través de la glucólisis y el ciclo del ácido tricarboxílico (glucosa) y la β -oxidación (ácidos grasos). Cuando los ácidos grasos de cadena larga (AGCL) se transportan a las células de Schwann para la β -oxidación, cada ciclo de β -oxidación forma una molécula de acetil-CoA, que ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico. Sin embargo, durante la sobrecarga de sustrato (glucosa) de la diabetes, el sistema de transporte se satura y las moléculas de acetil-CoA se convierten en acilcarnitinas. La acumulación de acilcarnitinas es tóxica para las células de Schwann y las NGRD, lo que se suma a la lesión del sistema nervioso en la neuropatía diabética. Las acilcarnitinas acumuladas se liberan de las células de Schwann y pueden inducir la degeneración axonal, lo que produce una disfunción mitocondrial y una respuesta de

Gráfico 1. Fisiopatología de la neuropatía diabética periférica



estrés desadaptativa en las células de Schwann.

En la diabetes, durante el exceso de carga de sustrato (glucosa), la fosforilación oxidativa falla, lo que genera la pérdida de la producción de ATP y aumento de los niveles de ROS, que posteriormente conduce a la insuficiencia mitocondrial y daño metabólico y oxidativo de las células de Schwann y las NGRD. Las mitocondrias disfuncionales producen energía insuficiente y pierden la capacidad de conducir normalmente hacia abajo de los axones, lo que promueve aún más la alteración y lesión axonal.

La hiperglucemia conduce al metabolismo de la glucosa a través de las vías del poliol y la hexosamina, lo que genera un aumento de las ROS e inflamación, respectivamente, en gran parte debido a la lesión mitocondrial que contribuye a la disfunción continua del sistema nervioso. La hiperglucemia genera la glicación de numerosas proteínas estructurales y funcionales para producir productos finales de glicación avanzada (AGE). Los AGE dan como resultado una alteración o pérdida de la función proteica e interactúan con el receptor específico de AGE (RAGE) para modificar la expresión génica y la señalización intracelular y promover la liberación de moléculas proinflamatorias y radicales libres. Al mismo tiempo, el exceso de ácidos grasos libres catabolizados por la β -oxidación en respuesta a la hiperlipidemia puede dañar el SNP, particularmente a las células de

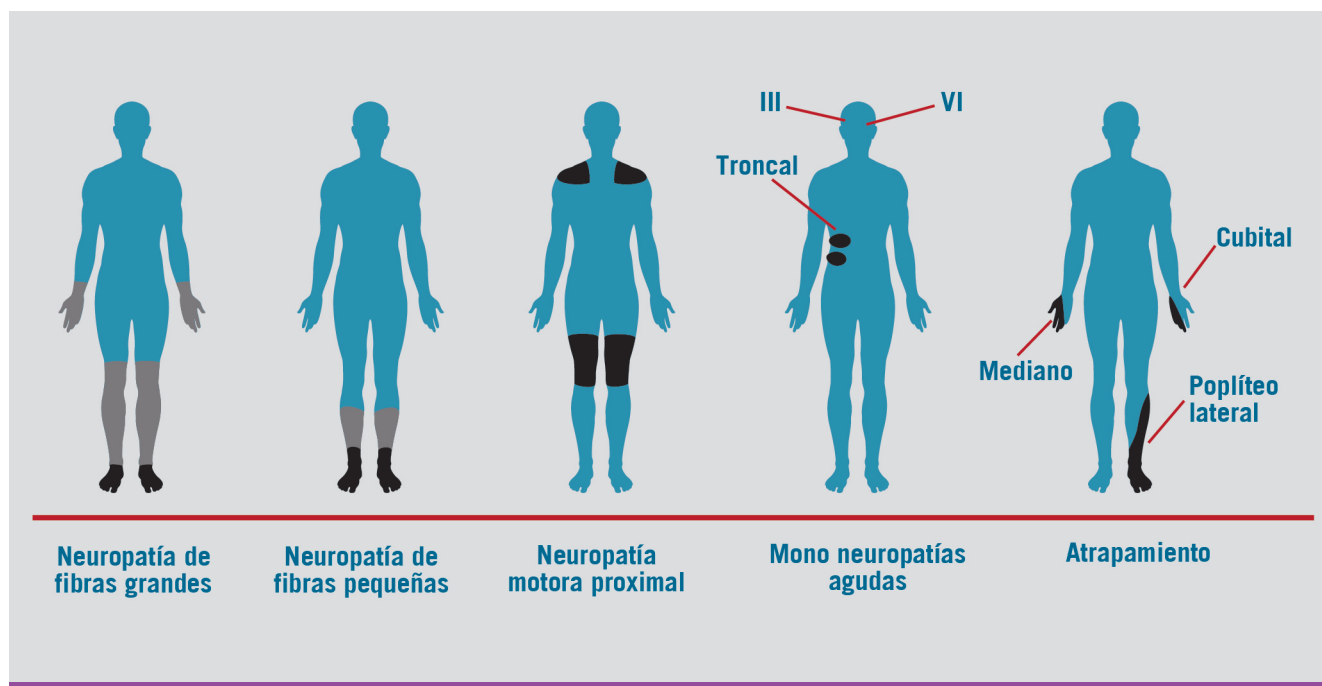
Schwann, a través de la generación de ROS e inflamación sistémica y local por medio de la activación de macrófagos, con la posterior producción de citoquinas y quimioquinas.

La hiperglucemia y dislipidemia, junto con la alteración de la señalización de la insulina, producen varias alteraciones patológicas en las neuronas, la glía y las células vasculares que pueden provocar disfunción nerviosa y, en última instancia, neuropatía, la cual incluye daño del ADN, estrés del retículo endoplásmico (RE), disfunción mitocondrial, neurodegeneración y pérdida de la señalización neurotrófica, pudiéndose desencadenar la activación de macrófagos.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la neuropatía diabética se caracterizan por la presencia de entumecimiento, hormigueo, dolor y debilidad e inestabilidad, que comienzan distalmente (en los dedos de los pies) y se extienden proximalmente y luego a los dedos de las extremidades superiores cuando los síntomas de las extremidades inferiores llegan a las rodillas. Frecuentemente, los pacientes presentan una neuropatía predominantemente de fibras pequeñas en las primeras etapas del curso de la neuropatía o cuando se les diagnostica la etapa previa de la diabetes mellitus (prediabetes) y tienen síntomas dolorosos distales de diversos tipos (ardor, lancinante) que son de mayor

Gráfico 2. Tipos de neuropatías en los pacientes con diabetes mellitus



magnitud en reposo. La lesión de las fibras nerviosas grandes suele ocurrir más tarde en el curso de la enfermedad.

Los hallazgos clínicos de la ND consisten en la pérdida de la sensibilidad al pinchazo, la temperatura (principalmente el frío), la vibración y la propiocepción en una distribución de “calcetín y guante”. Estas modalidades sensoriales se prueban inicialmente mediante la aplicación del estímulo sensorial a una región donde se esperan respuestas normales. Las sensaciones de pinchazo y temperatura están mediadas por la transmisión de la sensibilidad por medio de las pequeñas fibras nerviosas, mientras que la sensación de vibración y propiocepción están mediadas por las grandes fibras nerviosas.

La pérdida de los reflejos del tobillo ocurre al inicio de la neuropatía diabética, por lo tanto, el examen inicial debe incluir la evaluación de las pruebas de reflejos. Posteriormente, se evidencia una debilidad de los músculos pequeños del pie y dorsiflexores. Aunque muchos pacientes notan la presencia de debilidad, el mayor grado de debilidad en el examen físico solamente se observa en las últimas etapas de la ND avanzada. La disfunción neurológica temprana en las extremidades superiores debe hacer sospechar al médico evaluador una mononeuropatía o un diagnóstico alternativo.

Diagnóstico

La neuropatía diabética se caracteriza por la presencia de síntomas y/o signos de disfunción del nervio periférico en pacientes con diagnóstico de dia-

betes mellitus después de descartar otras etiologías. Por lo general, la presencia de síntomas o signos de disfunción nerviosa confiere mayor certeza sobre el diagnóstico que presenta el paciente evaluado, aunque las anomalías en la velocidad de conducción nerviosa de las extremidades inferiores y las amplitudes nerviosas sensoriales y motoras evaluadas en los estudios de conducción nerviosa proporcionan más evidencia aún. Para la gran mayoría de los pacientes, el diagnóstico de neuropatía diabética se basa únicamente en la historia clínica y el examen y no se necesitan pruebas adicionales.

Tratamiento

Actualmente existen diversas líneas de tratamiento principales en el dolor neuropático en pacientes con neuropatía diabética periférica. Inicialmente, se debe optar y brindar la posibilidad de elegir al paciente entre un tratamiento farmacológico o una terapia no farmacológica.

A continuación se desarrollan las principales guías internacionales de tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa:

- 1) *International Association for the Study of Pain (IASP)*
- 2) *European Federation of Neurological Societies (EFNS)*
- 3) *National Health Services (NHS)*
- 4) *Sociedad Alemana de Neurología*
- 5) *American Academy of Neurology (AAN) / American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine (AANEM)*
- 6) *American Diabetes Association (ADA)*
- 7) *Capítulo de la Federación Latinoamericana de IASP (FEDELAT)*
- 8) *Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor*
- 9) *Guía Práctica para el manejo del Dolor Neuropático de Sudáfrica.*

La Guía del Manejo Farmacológico del Dolor Neuropático de la **Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain - IASP, 2010)** recomienda como terapia de primera elección la administración de:

a) Fármacos antiepilépticos (pregabalina y gabapentin): la dosis efectiva de pregabalina es de 150-600 mg/día y de 1.800 a 3.600 mg por día de gabapentin. La pregabalina se administra 2 veces por día en comparación con las 3 veces diarias de gabapentin.

Reseña del análisis de las guías

Desde el análisis de la clínica de la neuropatía periférica diabética dolorosa sumado a las distintas guías terapéuticas consultadas, ha habido avances en las estrategias farmacológicas nuevas en el manejo de esta patología. *Existen 3 grupos terapéuticos que se aconsejan como primera línea de tratamiento: gabapentinoides, antidepresivos IRSN y antidepresivos tricíclicos.* Dentro de los antidepresivos es relevante posicionar a aquellos principios activos con indicación terapéutica aprobada, como es el caso de la duloxetina y la amitriptilina.

Ambos gabapentinoides requieren de titulación de dosis individual, pero el periodo es más breve para el caso del tratamiento con pregabalina (aumento de dosis de 75 mg cada 3 días).

b) **Antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, imipramina, clomipramina, nortriptilina, desipramina): el tratamiento debe iniciarse a dosis bajas (una sola dosis a la noche) y luego titularse la misma de acuerdo a la tolerabilidad del paciente. La dosis recomendada varía en forma interpersonal (por ejemplo, de 25 a 150 mg de amitriptilina o equivalente), siendo la dosis promedio 75 mg/día de amitriptilina por la noche.

c) **Antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina** (duloxetina, venlafaxina de liberación extendida): la dosis efectiva de duloxetina oscila entre los 60 y 120 mg/día, iniciándose con 30 mg/día para evitar efectos adversos tales como las náuseas y, luego de una semana, titular a 60 mg/día. Por otro lado, la dosis efectiva de venlafaxina es elevada (rango entre 150 y 225 mg/día). Cabe destacar que la formulación de liberación extendida de venlafaxina es mejor tolerada que la formulación de liberación inmediata (principalmente por los efectos adversos gastrointestinales).

La segunda y tercera línea de tratamiento de la NDPD incluye a los fármacos opioides fuertes (mor-

fina, oxicodona, metadona) y el tramadol. Esta sugerencia se basa en el hecho que los fármacos opioides inducen una hiperalgesia (aumento de la sensibilidad al dolor y puede potencialmente agravar el dolor pre-existente en los pacientes) en aquellos pacientes tratados en forma prolongada. Cabe destacar que las dosis necesarias para alcanzar la eficacia terapéutica analgésica pueden ser más elevadas respecto de las dosis para calmar el dolor nociceptivo. Con respecto a tramadol, el tratamiento debe ser comenzado a dosis bajas, especialmente en los pacientes de edad avanzada, a dosis de 50 mg/día y luego titular de acuerdo con la tolerabilidad del paciente. Se ha evidenciado que la dosis efectiva oscila entre los 200 y 400 mg por día (Ver Cuadro 1).

La guía de tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático de la **Federación Europea de Sociedades de Neurología (European Federation of Neurological Societies - EFNS, 2010)** recomienda como opciones terapéuticas de primera línea la administración de pregabalina, gabapentin, los antidepresivos IRSN (duloxetina y venlafaxina) y los antidepresivos tricíclicos (nivel de recomendación A). Dentro de las opciones de segunda línea, el tramadol (grado de recomendación A) se recomienda para los pacientes que presentan una exacerbación del dolor (pudiendo optar por la combinación de tramadol más paracetamol) o en aquellos pacientes en los que coexiste dolor no

Cuadro 1. Grados de recomendación de las opciones terapéuticas y fármacos recomendados como primeras líneas de tratamiento. Guía del Manejo Farmacológico del Dolor Neuropático de IASP (2010)

Grado de recomendación A	Grado de recomendación B	Grado de recomendación C	1 ^{ra} línea de tratamiento	2 ^{da} o 3 ^{ra} línea de tratamiento
Duloxetina Pregabalina Gabapentin ATC Venlafaxina XR Gabapentin + morfina Tramadol Tramadol + paracetamol Oxicodona	Dextrometorfano Toxina botulínica Combinación gabapentin + venlafaxina	Carbamazepina Fenitoína	Duloxetina Pregabalina Gabapentin ATC Venlafaxina XR	Tramadol Opioides fuertes (morfina, metadona, oxicodona)

neuropático. La tercera línea de tratamiento se basa en la administración de fármacos opioides fuertes, debido a los inconvenientes respecto a la seguridad clínica largo plazo (potencialidad de adicción y abuso) (Ver Cuadro 2 y Gráfico 1).

Las **Guía de Manejo del Dolor Neuropático en la Atención Primaria del Servicio de salud Nacional del Reino Unido (National Health Services - NHS (2018))** sugiere como terapia de primera elección la administración de analgésicos (paracetamol, ibuprofeno, codeína fosfato) en aquellos pacientes que responden satisfactoriamente a analgésicos simples. En caso de falta de respuesta terapéutica, se administra como tratamiento de segunda elección amitriptilina a dosis bajas (10-25 mg/día), administrada a la noche y titulando hasta lograr la dosis de 75 mg/día si se la tolera adecuadamente y se evalúa la respuesta terapéutica a las 6-8 semanas. En caso de ausencia de una reducción significativa del dolor, como opción de tercera línea se efectúa la administración de gabapentin (dosis objetivo de 600 mg/día) y se evalúa la respuesta a los pacientes a las 6-8 semanas. En caso de falta de disminución significativa del dolor, se puede administrar *duloxetina*, *pregabalina* o *tramadol* (durante periodos breves de tiempo) como opciones terapéuticas de cuarta línea.

Esta guía destaca en los casos de pacientes trastornos del sueño o alteraciones del estado de ánimo, la consideración de tratamiento con antidepresivos tricíclicos, terapia cognitivo conductual (TCC) y estrategias de restauración del sueño.

La **Guía Sociedad Alemana de Neurología (2019)** recomienda como terapia de primera elección la administración de los *gabapentinoideos* (pregabalina y gabapentin). Se recomienda las dosis de 1200-3600 mg/día de gabapentin (dividida en 3 tomas diarias) y 300-600 mg/día de pregabalina (dividida en 2 tomas diarias). Asimismo, los antidepresivos tricíclicos (ATC) también se sugieren como opción terapéutica de primera línea, teniendo en cuenta la evaluación riesgo/beneficio debido a los efectos adversos de este grupo de fármacos, las interacciones medicamentosas y la toxicidad cardíaca. La duloxetina también se encuentra recomendada como terapia de primera elección. La dosis efectiva es de 60 a 120 mg por día. Se sugiere la administración al inicio de la terapia una dosis de 30 mg de duloxetina por la mañana y luego de 7-14 días aumentar la dosis a 60 mg/día (hasta la dosis máxima de 120 mg/día), como dosis matutina única. La duloxetina se encuentra aprobada en Alemania para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, como así también, para el tratamiento del trastorno depresivo y el trastorno de ansiedad generalizada (TAG). Por otro lado, esta guía no recomienda la administración de venlafaxina en los pacientes con NDPD debido a la falta de información científica suficiente.

Las opciones terapéuticas de segunda elección incluye la capsaicina tópica. El parche de capsaicina 8% contiene 179 mg del principio activo y se aplica en el área dolorosa del cuerpo durante un máximo de 60 minutos, pudiéndose aplicar hasta 4 parches en forma simultánea. El tratamiento se puede repetir

Cuadro 2. Grados de recomendación de las opciones terapéuticas. Guía de tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la EFNS (2010)

Grado de recomendación A	Grado de recomendación B	Grado de recomendación C
Duloxetina Pregabalina, gabapentin ATC Venlafaxina XR Tramadol (solo o combinado con paracetamol), oxicodona	Dextrometorfano Toxina botulínica Combinación gabapentin / venlafaxina	Carbamazepina Fenitoína

Modificado de Attal N, et al. European Journal of Neurology. 2010, 17: 1113-23.

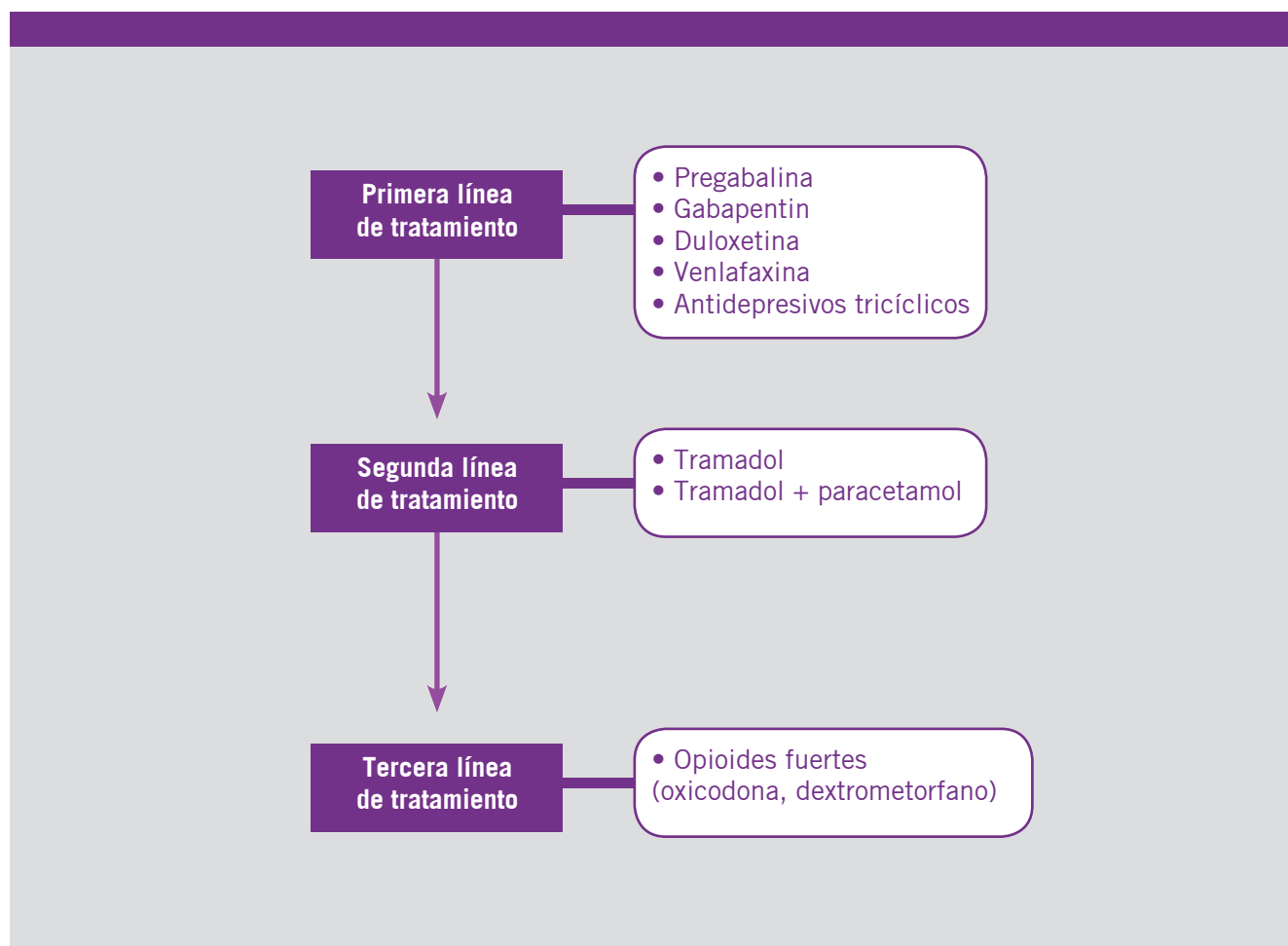
cada 90 días. La eficacia es similar a las formulaciones orales con una buena tolerabilidad demostrada.

La tercera opción de tratamiento esta conformada por los fármacos opioides y la toxina botulinica. De los fármacos opioides, la guía alemana recomienda la administración de tramadol, un agonista de baja potencia de los receptores opioides μ (mu) y que actúa también como inhibidor de la recaptación de nora-drenalina (NA) y otros agentes opioides de elevada potencia. Por otro lado, la toxina botulínica puede ser considerada como terapia de tercera línea (50 a 200 unidades de toxina onabotulinum A), teniendo en cuenta que no se encuentra aprobada para esta indicación terapéutica (ver Cuadro 3).

La **Guía Práctica de la Academia Americana de Neurología (American Academy of Neurology - AAN)** junto **Asociación Americana de Medicina Neuromuscular y Electrodiagnóstico (American Association of Neuromuscular**

and Electrodiagnostic Medicine – AANEM, 2011) recomienda que a los pacientes con NDPD se le ofrezca como tratamiento de primera elección la pregabalina (grado de recomendación A). Con un grado de recomendación menor (B), se sugiere la administración de gabapentin, valproato de sodio, duloxetina, venlafaxina, amitriptilina, dextrometorfano, morfina, tramadol, oxicodona, capsaicina y dinitrato de isosorbide. Con respecto a los antidepresivos mencionados, esta guía destaca que no existe información suficiente que permita recomendar un fármaco por sobre otros. Sin embargo, para optimizar la respuesta terapéutica en determinados pacientes, se recomienda la adición de venlafaxina en aquellos pacientes tratados con gabapentin (grado de recomendación C). La misma situación se evidencia con los fármacos opioides: no se puede recomendar uno en particular por sobre el resto.

Gráfico 3. Algoritmo terapéutico de la neuropatía diabetica dolorosa. Guía de tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la EFNS (2010).



Cuadro 3. Líneas de tratamiento y dosis de los psicofármacos usados en la terapia de la neuropatía diabética dolorosa. Guía de diagnóstico y manejo del dolor neuropático de la Sociedad Alemana de Neurología (2019)

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis máxima	Línea de tratamiento
Pregabalina	300 mg/día	600 mg/día	1
Gabapentin	1.200 mg/día	3.600 mg/día	1
Amitriptilina	10 mg/día por la noche	150 mg/día	1
Duloxetina	60 mg/día	120 mg/día	1
Capsaicina en parche	1 parche (179 mg)	4 parches (716 mg)	2
Tramadol	50 mg, cada 4 a 6 horas	100 mg, cada 6 horas (máximo de 400 mg/día)	3

Modificado de Snyder M, et al. Am Fam Physician. 2016, 94: 227-34.

Cuadro 4. Grados de recomendación y dosis recomendadas de las opciones terapéuticas. Guía práctica de AAN (2011)

Grupo terapéutico	Fármaco	Rango de dosis recomendada	Grado de recomendación
Gabapentinoide	Pregabalina	300-600 mg/día	A
IRSN	Duloxetina	60-120 mg/día	B
	Venlafaxina	75-225 mg/día	
ATC	Amitriptilina	25-100 mg/día	
Gabapentinoide	Gabapentin	900-3.600 mg/día	
Antiepiléptico	Valproato sódico	500-1.200 mg/día	
Opioide	Dextrometorfano	400 mg/día	
	Morfina	120 mg/día (titulación)	
	Tramadol	210 mg/día	
	Oxicodona	37-120 mg/día	

Modificado de Bril V, et al. Muscle Nerve. 2011.

La **Guía de Neuropatía Diabética de la Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association - ADA, 2017)** considera que el inicio del tratamiento sintomático de los pacientes con neuropatía diabética dolorosa se basa en la administración de pregabalina o duloxetina (grado de recomendación A). Asimismo, otra opción terapéutica de primera elección es la gabapentin, pero en este caso es necesario tener presente las comorbilidades médicas y las interacciones medicamentosas (grado de recomendación B).

Otro grupo farmacológico efectivo en la terapia de la neuropatía dolorosa diabética son los antidepresivos tricíclicos (aunque no poseen aprobación regulatoria por parte de FDA para esta indicación). Sin embargo, en el caso de ser elegidos por el profesional médico, deben ser usados con precaución debido al elevado riesgo de efectos adversos serios (grado de recomendación B). Cabe destacar que la guía de la ADA no recomienda el uso de opioides (tramadol, tapentadol) como fármacos de primera o segunda elección para el manejo del dolor en pacientes con neuropatía diabética debido a los riesgos elevados de adicción y otras complicaciones clínicas (grado de recomendación E).

La **Guía Consenso para el diagnóstico y manejo del Dolor Neuropático del Grupo de Expertos del Capítulo de la Federación Latinoamericana del IASP (FEDELAT, 2009)** sugiere diversas opciones terapéuticas organizadas en 4 grupos farmacológicos (A, B, C y D), de acuerdo con su perfil de eficacia. Cuando se inicia el tratamiento, se pueden utilizar diferentes combinaciones de fármacos dependiendo de disponibilidad y perfil de tolerabilidad de los fármacos y la respuesta terapéutica que se alcance. Esta guía destaca que la elección analgésica debe ser individualizada teniendo en cuenta el efecto beneficioso, los efectos potenciales sobre las comorbilidades clínicas de los pacientes, los efectos adversos y la acción analgésica rápida cuando se requiere un alivio del dolor en forma rápida.

Los fármacos del grupo A son de primera elección, en caso de falta de respuesta terapéutica se agrega un fármaco del grupo B. Cuando existe falta de respuesta con los fármacos del grupo B, se recomienda reemplazar los ATC por algún fármaco del grupo C. Si no se obtiene una respuesta terapéutica con los fármacos antidepresivos IRSN, se agrega un fármaco del grupo D.

Cuadro 5. Grados de recomendación de las opciones terapéuticas. Guía de Neuropatía Diabética de la Asociación Americana de Diabetes (ADA, 2017)

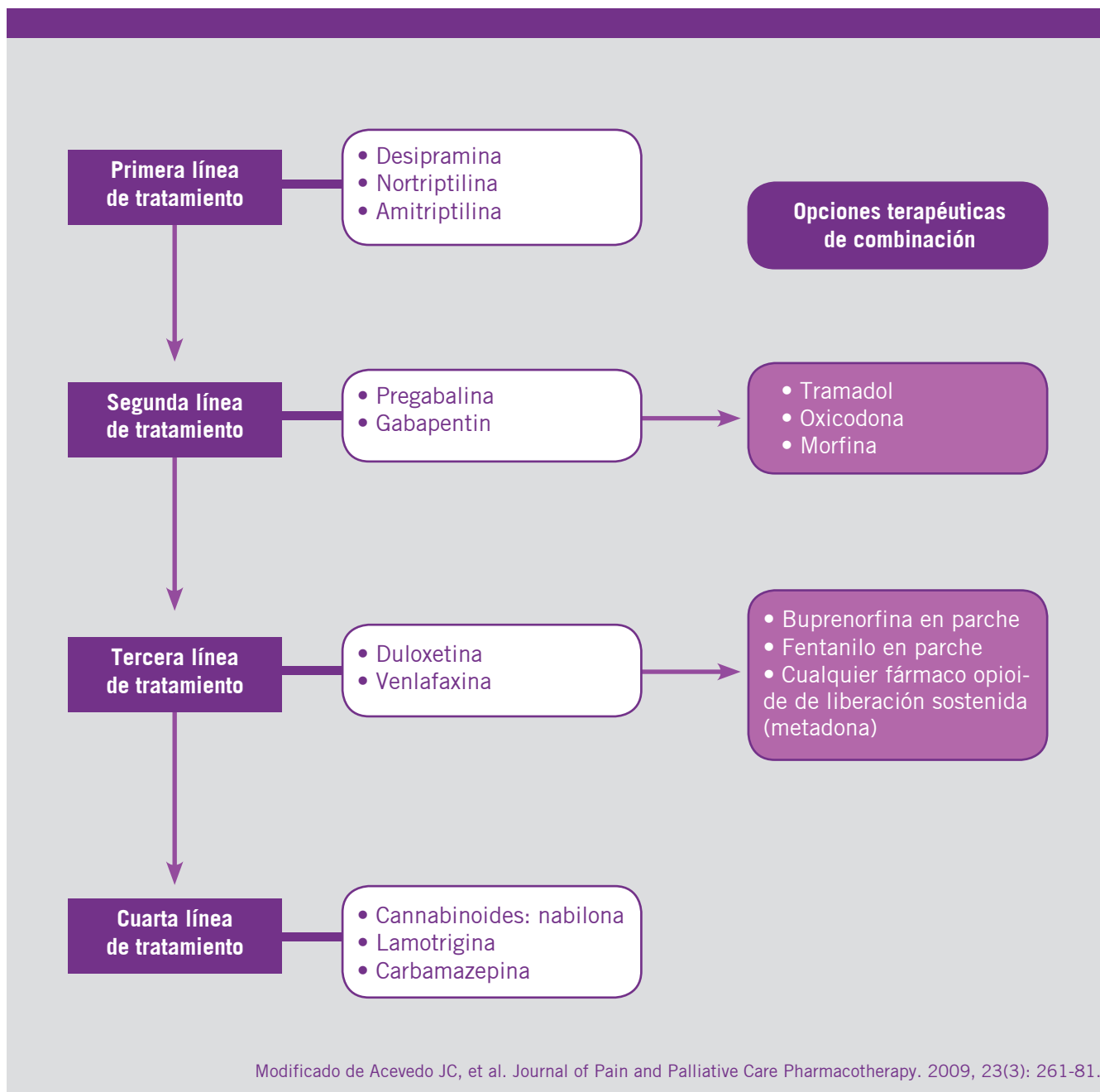
Grupo terapéutico	Fármaco	Rango de dosis recomendada
Gabapentinoide	Pregabalina	A
IRSN	Duloxetina	A
Gabapentinoide	Gabapentin	B
ATC	Amitriptilina	B
	Desipramina	B
	Imipramina	B
	Nortriptilina	B
Opioide	Tramadol	E
	Tapentadol	E

• **Grupo A:** incluye los antidepresivos tricíclicos, en orden de preferencia descendente: desipramina (25 a 75 mg, una vez al día), nortriptilina (25-75 mg, una vez al día) o amitriptilina (25 mg, una vez al día). Los ATC imipramina y amitriptilina en dosis adecuadas presentan la mayor eficacia terapéutica.

• **Grupo B:** pregabalina (dosis de inicio de 75mg, aumentando a 150 mg/día, dosis máxima de 600 mg/día), gabapentin (dosis de inicio de 300 mg/día, aumentando a 600 mg/día, dosis máxima de 1800 mg).

• **Grupo C:** duloxetina (dosis de inicio de 30 mg/día, dosis de mantenimiento de 60 mg/día), venlafaxina (dosis de inicio de 37,5 mg/día, aumentando a 75 mg/día, dosis máxima de 225 mg/día). Estos antidepresivos poseen una eficacia moderada pero un perfil de seguridad clínica más favorable y menos contraindicaciones que los ATC. Asimismo, se los considera una alternativa terapéutica para aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Gráfico 4. Algoritmo terapéutico de la neuropatía diabética dolorosa. Guía Consenso de FEDELAT (2009)



• **Grupo D:** carbamazepina (rango de dosis de 200 a 600 mg/día), lamotrigina (dosis de inicio de 100 mg/día hasta la dosis de mantenimiento de 200 mg/día, una vez al día), cannabinoides como la nabilona (0,5 mg, dos veces por día).

La **Guía Práctica de farmacoterapia del Dolor Neuropático de la Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018)** recomienda 3 líneas de farmacoterapia en la neuropatía diabética dolorosa. La primera línea de tratamiento incluye 3 grupos terapéuticos:

- 1) **Gabapentinoides:** pregabalina, gabapentin
- 2) **Antidepresivos IRSN:** duloxetina
- 3) **Antidepresivos tricíclicos:** amitriptilina, imipramina, nortriptilina

De estos, solamente pregabalina y duloxetina están aprobados en Japón para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. Asimismo, pregabalina es el único analgésico aprobado para el tratamiento de ambos tipos de neuropatías (periférica y central). Por su lado, la duloxetina no solo está aprobada para el tratamiento de la polineuropatía diabética dolorosa en Japón, sino también para diversas patologías dolorosas (lumbalgia crónica, osteoartritis, fibromialgia) y la depresión mayor. Cabe destacar que gabapentin no se encuentra aprobado para el tratamiento de ninguna neuropatía en Japón. Con respecto a los ATC, solamente la amitriptilina se encuentra aprobada para el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa.

La segunda línea de tratamiento de la NDPD se basa en la administración de tramadol, un analgésico opioide débil, debido al bajo riesgo de problemas

Gráfico 5. Algoritmo de farmacoterapia del dolor neuropático. Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018)

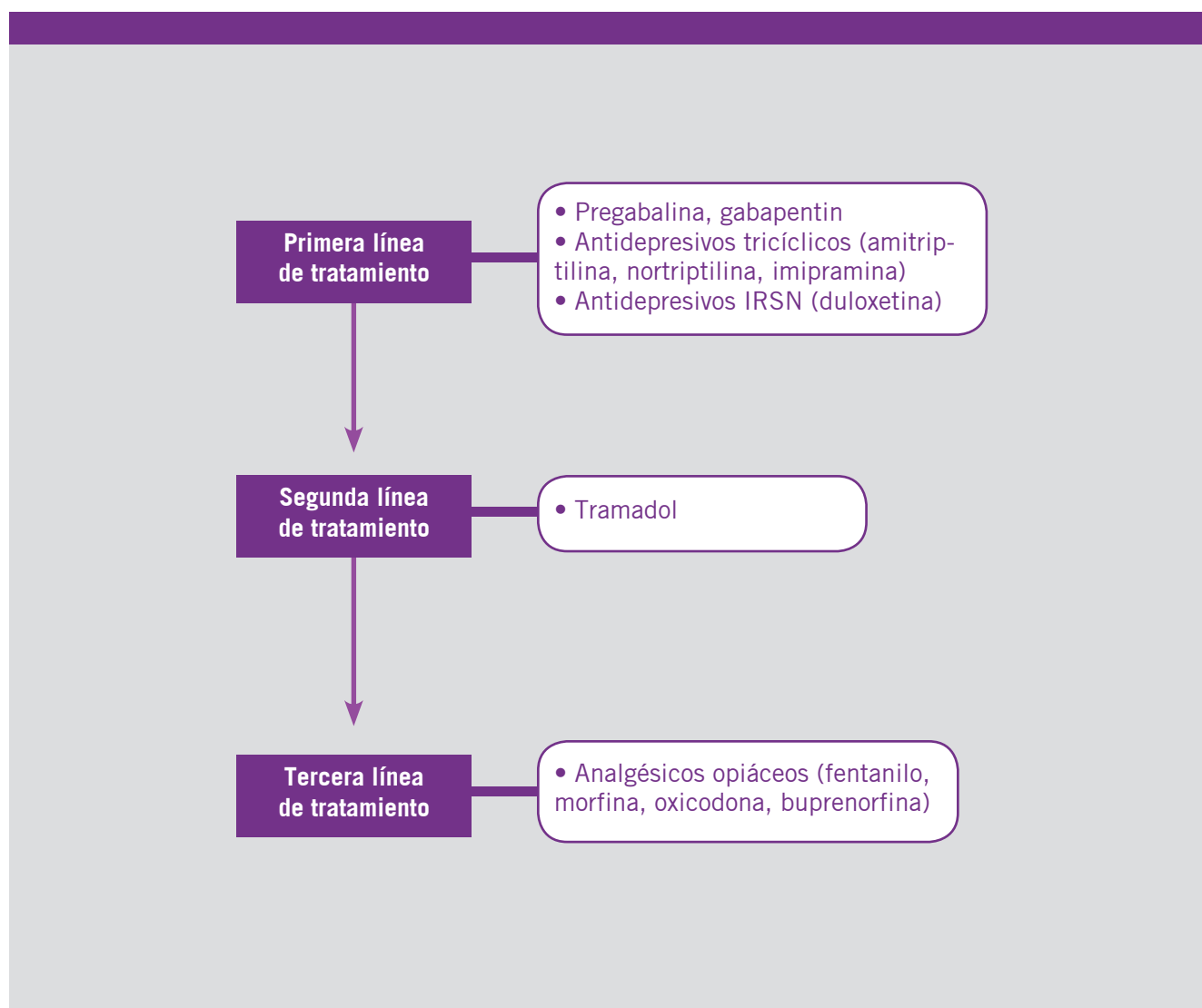
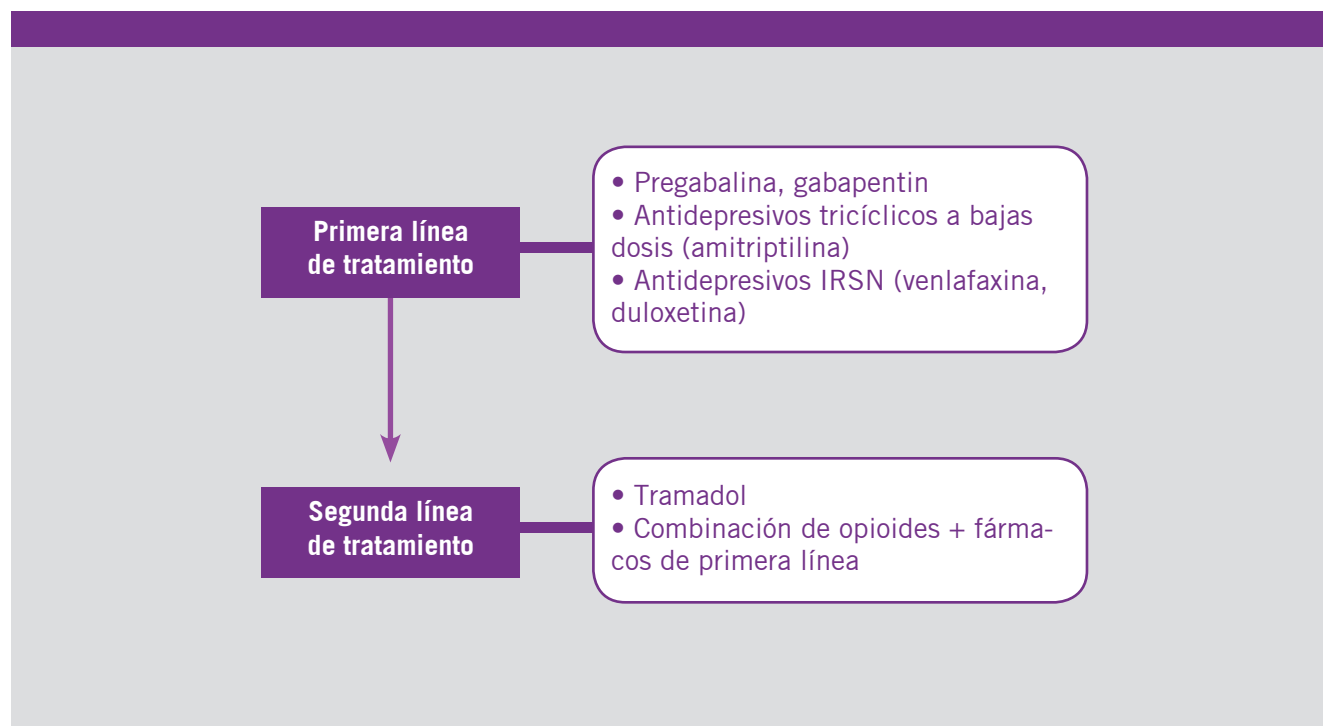


Gráfico 6. Algoritmo terapéutico. Guía práctica para el manejo del dolor neuropático para Sudáfrica (2012)



de seguridad clínica asociados a su utilización a largo plazo. Finalmente, la tercera línea de tratamiento consiste en la administración de opioides fuertes (morfina, oxicodona, fentanilo en parche, buprenorfina). Cabe destacar que la elección como opción terapéutica de tercera línea se debe a los problemas de seguridad cuando se los utiliza en forma prolongada.

La **Guía Práctica para el manejo del Dolor Neuropático para Sudáfrica (2012)** sugiere para el manejo terapéutico de la neuropatía diabética periférica dolorosa la administración como terapia de primera elección de gabapentinoides (pregabalina y gabapentin), ATC a bajas dosis (por ejemplo, amitriptilina) y los antidepresivos duales duloxetina y venlafaxina. De todas las drogas mencionadas anteriormente, esta guía sugiere la elección de pregabalina debido a su perfil de tolerabilidad y sus aspectos farmacocinéticos beneficiosos. Por otro lado, el uso de fármacos opioides, como por ejemplo el tramadol, se recomiendan en casos de falla terapéutica de fármacos de segunda línea o terapia combinada.

En resumen

Existen en las recomendaciones de las guías internacionales de diversas especialidades (Neurología, Diabetología, Clínica Médica) la tendencia a la administración en primera instancia de los fármacos aprobados por las autoridades sanitarias mundiales (FDA, EMA, etc.) tales **como pregabalina, gabapentin y duloxetina**. Asimismo, se sugiere el uso como primera elección de otros grupos terapéuticos con extenso aval científico: **antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), antidepresivos IRSN, capsaicina y analgésicos opioides**.

Bibliografía

1. Szok Délia, Tajti János, Nyári Aliz, et al. Therapeutic approaches for peripheral and central Neuropathic Pain. Review article. Behavioural Neurology. 2019, 1-13.
2. Finnerup Nanna, Kuner Rohini and Jensen Troels. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiol Rev. 2021, 101(1): 259-301.
3. Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. Practical Pain Management. 13(8):
4. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. Revue Neurologique. 2019, 175: 46-50.
5. Bates D, Schultheis C, Hanes M, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. Pain Medicine. 2019, 20: S2-S12.
6. Muñoz Santiago, Mejías Delamano Alexis, Molina Jonathan, et al. Estado actual del tratamiento del dolor neuropático. Psicofarmacología. 2021, 21: 125.
7. Liampas Andreas, Rekatsina Martina, Vadalouca Athina, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. Pain Ther. 2020
8. SED-SEMERGEN-SemFYC-SEMG. Guía de Práctica Clínica sobre el tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria. Masterline División editorial. Año 2016.
9. Snyder Matthew, Gibbs Lawrence and Lindsay Tammy. Treating painful diabetic peripheral neuropathy: an update. Am Fam Physician. 2016, 94: 227-34.
10. American Society of Anesthesiologists Task Force and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. Anesthesiology. 2010, 112: 1-1.
11. Finnerup Nanna, Attal Nadine, Haroutounian Simon, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015, 14(2): 162-73.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010, 17: 1113-23.
13. Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care. National Health Services (NHS), United Kingdom. 2018
14. Schlereth Tanja. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. Neurological Research and Practice. 2020, 2: 16.
15. Bril V, England J, Franklin G, 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. Neurology. 2011, 1758-65.
16. Pop-Busui Rodica, Boulton Andrew, Fledman Eva, et al. Diabetic Neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2017, 40: 136-154.
17. Acevedo JC, Amaya A, León Casasola O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Neuropathic Pain: Consensus of a Group of Latin American Experts. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy. 2009, 23(3): 261-81.
18. Sumitani Masahiko, Sakai Tetsuya, Matsuda Yoichi, et al. Executive summary of the Clinical Guideline of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. Journal of Anesthesia. 2018, 32: 463-78.
19. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, et al. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. S Afr Med J. 2012, 102(5): 312-25.

Dolor neuropático postherpético

Introducción

El herpes zoster (HZ) es una enfermedad causada por la reactivación del virus *Varicela zoster* (VVZ) en los ganglios sensoriales y suele ir acompañada de dolor agudo, lo que constituye la denominada **neuralgia herpética**. Los virus se replican en el ganglio y se mueven de forma antitrófica a lo largo de las aferencias primarias hacia la piel, lo que da lugar a una erupción vesico-papular en el dermatoma cutáneo correspondiente. La neuralgia herpética se describe típicamente como un dolor y ardor continuo y, a menudo, superpuesto por alodinia, un dolor lancinante severo que se precipita al tocar o mover el área afectada. La complicación más común del herpes zoster es la **neuralgia postherpética (NPH)**, un dolor neuropático crónico resistente, que persiste o se desarrolla después de, al menos, 90 días desde el episodio agudo y puede persistir durante meses o, inclusive, años.

Epidemiología

Existe aproximadamente 1 millón de casos de HZ al año en los Estados Unidos (EE.UU.). Es más común

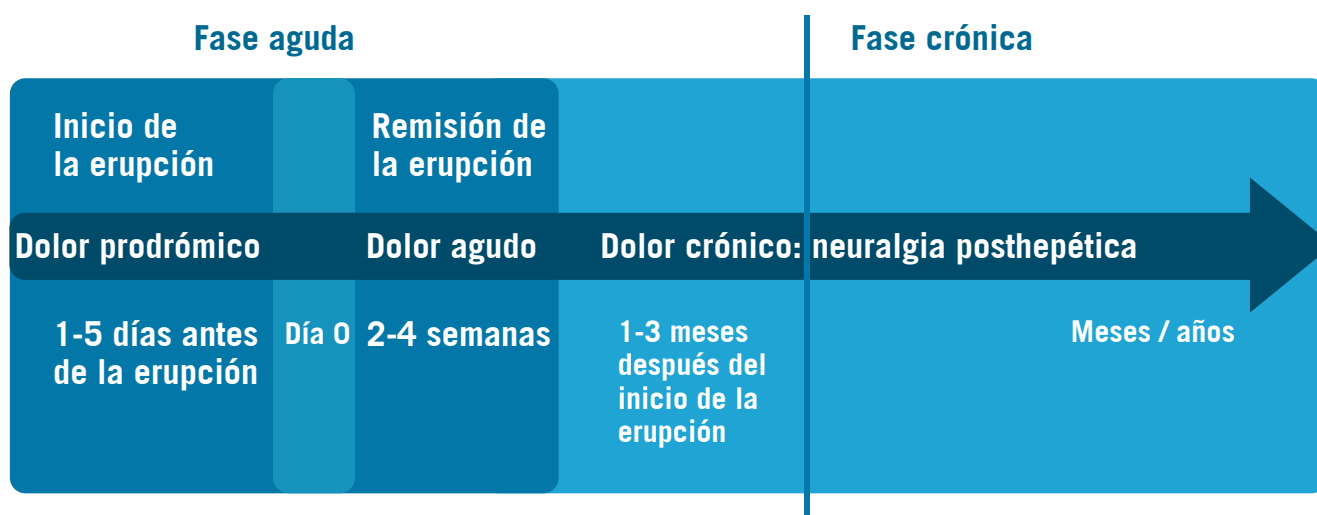
en mujeres que en hombres (3,8 por 1.000 personas/año a 2,6 por 1.000 personas/año) y la incidencia aumenta con la edad, oscilando entre 1,1 por 1.000 personas/año en personas de 0 a 14 años a 10,9 por 1.000 personas en el grupo de personas mayores de 80 años. A pesar la introducción de una vacuna eficaz en el año 2006, un estudio más reciente sugiere que no se ha observado una reducción significativa en la incidencia de HZ, particularmente en el grupo de mayor edad donde se recomienda la vacunación.

La NPH ocurre en aproximadamente el 20% de los pacientes con HZ, y más del 50% de los casos de neuropatía postherpética ocurre en pacientes mayores de 60 años. La frecuencia y la gravedad de la NPH también aumenta con la edad y se asocia con la disminución gradual de la inmunidad mediada por células del virus herpes zoster.

Etiopatogenia

Aunque la fisiopatología de la neuropatía postherpética no se comprende claramente, los estudios clínicos y en animales han ayudado a determinar sus mecanismos. La NPH se subcategoriza en modelos

Gráfico 1. Modelo de la infección aguda y crónica del herpes zoster



de desaferentación y nociceptor irritable. Durante la reactivación del VVZ, el virus se replica y se propaga desde el ganglio de la raíz dorsal a su periferia respectiva. La propagación provoca una respuesta inmune e inflamación que lesiona el nervio periférico, lo que disminuye la inhibición del dolor por parte de las neuronas, reduciendo el umbral de despolarización de las señales de dolor. Esto genera una percepción

dolorosa en respuesta a los estímulos no dolorosos, un proceso denominado *sensibilización periférica*. Los estudios también han demostrado un mayor número y alteración de los canales iónicos activados por voltaje en los nervios periféricos dañados lo que se suma a la hiperexcitabilidad periférica de los nociceptores que se muestra en pacientes con NPH.

Imagen 1. Lesiones de la infección por varicela zóster

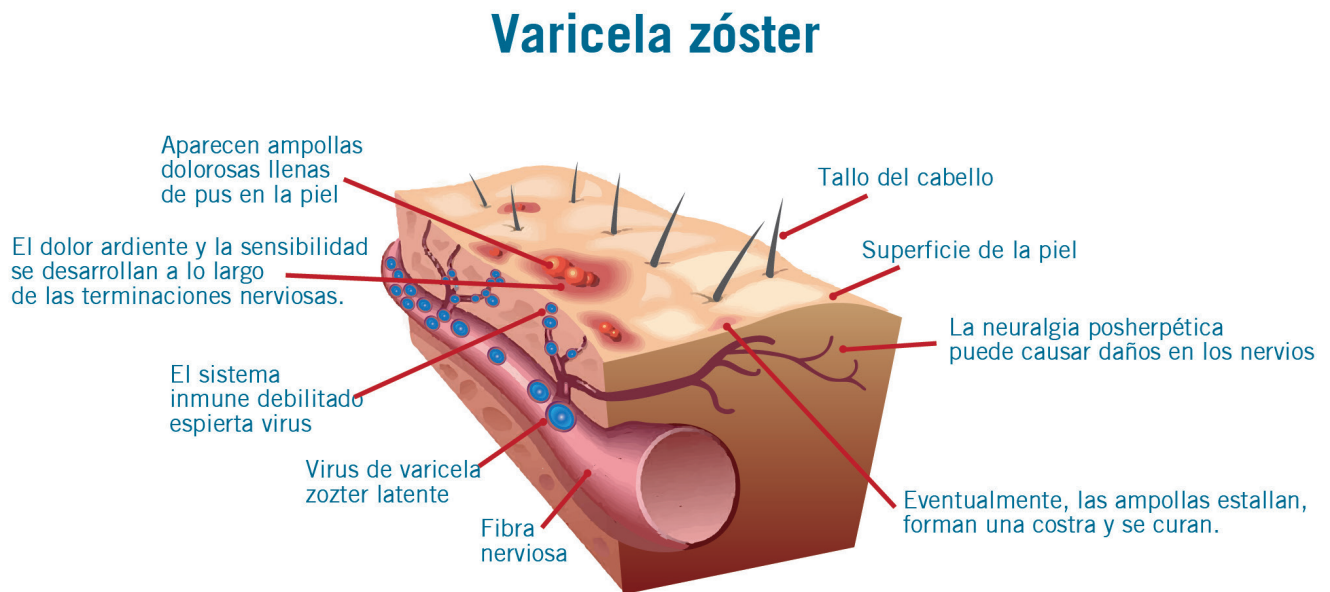
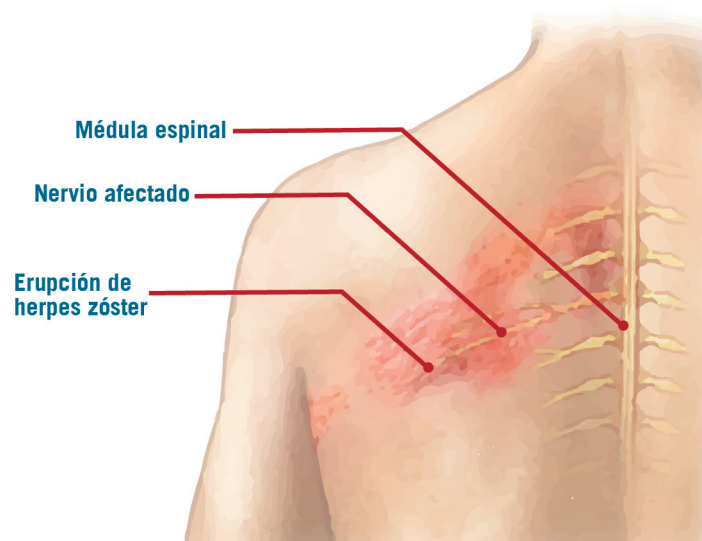


Imagen 2. Distribución de las lesiones cutáneas del virus herpes zóster



El daño viral directo por HZ debilita la vía descendente inhibitoria del dolor, lo que lleva a una activación crónica de neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la medula espinal. Además, se ha informado pérdida de interneuronas inhibitorias del ácido gamma aminobutírico (GABA) en el asta dorsal en pacientes con HZ con NPH en comparación con pacientes con HZ sin neuropatía. Estos factores amplifican todas las respuestas posteriores de la entrada aferente en un proceso llamado *sensibilización central*. En la NPH, este proceso se acompaña de la reorganización anatómica de las aferentes mecanorreceptivas de bajo umbral, llamadas fibras A β , que normalmente transmiten estímulos táctiles inofensivos al sistema nervioso central (SNC). Cuando el daño viral conduce a la pérdida de nociceptores C en la periferia, estas fibras se conectan con neuronas de segundo orden que originalmente estaban conectadas a las aferentes de nociceptores C de manera compensatoria. Este proceso se denomina *desaferenciación* y los pacientes presentan alodinia con una pérdida grave de la función sensorial.

Un factor de riesgo importante para el desarrollo de la NPH es la edad avanzada. Los principales factores de riesgo de NPH asociados con las manifestaciones clínicas del virus HZ incluyen:

- Dolor antes del inicio de la erupción vesicular (dolor prodrómico).
- Mayor gravedad de la erupción.
- Dolor concurrente.
- Localización oftálmica de la infección por HZ.

Curiosamente, la duración del dolor prodrómico o la erupción no se asocia significativamente con la neuropatía postherpética.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

A diferencia de las presentaciones clínicas distinguibles del herpes zoster, la NPH es difícil de diagnosticar. Los pacientes con neuropatía postherpética suelen presentar más de 90 días de dolor localizado en el dermatoma asociado después de que se haya resuelto la erupción por herpes zoster.

El dolor es intermitente, con cualidades agudas, pruriginosas, ardientes, punzantes y punzantes. La gravedad del dolor se mide mediante evaluaciones

autoinformadas estandarizadas y se compara con la osteoartritis crónica y la artritis reumatoide. Los pacientes pueden presentar alodinia, con o sin pérdida de la función sensorial táctil basada en el mecanismo. Es de destacar que un toque ligero o un roce de un paño en el lugar del dolor generan la exacerbación de los síntomas, y los pacientes a menudo se alivian con barreras para el tacto. Por lo tanto, la historia de un HZ previo y el examen físico juegan un papel muy relevante en el diagnóstico de la neuropatía postherpética. Aunque el diagnóstico de NPH no depende de una prueba de laboratorio, el cultivo viral o las pruebas de anticuerpos HZ pueden ser relevantes.

Tratamiento

El tratamiento de la neuropatía dolorosa postherpética se basa en la administración de fármacos que logren una adecuada analgesia y mejoren la calidad de vida de los pacientes. Existe una serie de fármacos aprobados por las diferentes autoridades sanitarias internacionales (FDA, EMA).

A continuación se desarrollan las principales guías internacionales de tratamiento de la neuropatía dolorosa postherpética:

- 1) *International Association for the Study of Pain* (IASP)
- 2) *European Federation of Neurological Societies* (EFNS)
- 3) Sociedad Alemana de Neurología
- 4) *Infectious Diseases Society of America* - IDSA
- 5) Capítulo de la Federación Latinoamericana de IASP (FEDELAT)
- 6) Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor

La **Guía del Manejo Farmacológico del Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (*International Association for the Study of Pain* - IASP, 2010)** recomienda como terapia de primera elección de la neuralgia postherpética la pregabalina, el gabapentin, los antidepresivos tricíclicos (ATC) y la aplicación de lidocaína en parche. La segunda y tercera línea de tratamiento incluye a los fármacos opioides (morfina, oxicodona, metadona) y la capsicina tópica. La capsicina es un agonista del receptor de potencial transitorio de tipo vanilloide subtipo 1 (TRPV1) y además activa los canales ligados al TRVP1

de las fibras nociceptivas. Las dos presentaciones de capsaicina que demostraron eficacia clínica fueron los parches al 8% y la crema. Los parches se aplican durante 30 a 60 minutos en el área dolorosa (Ver Cuadro 1 y 2).

Cuadro 1. Grados de recomendación y líneas de tratamiento de los fármacos para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Guía del Manejo Farmacológico del Dolor Neuropático de IASP (2010)

Grado de recomendación A	Grado de recomendación B	1 ^{ra} línea de tratamiento	2 ^{da} o 3 ^{ra} línea de tratamiento
Pregabalina Gabapentin ATC Lidocaína en parche Capsaicina en parche Tramadol Morfina Oxycodona Metadona	Capsaicina en crema Ácido valproico	Pregabalina Gabapentin ATC Lidocaína en parche	Capsaicina Fármacos opioides

Modificado de NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group) IASP. Pharmacological management of Neuropathic Pain. 2010.

Cuadro 2. Posología sugerida y dosis de los fármacos para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Guía IASP (2010)

Fármaco	Grupo terapéutico	Vía de administración	Dosis de inicio	Dosis máxima
Amitriptilina	ATC	Oral	25 mg/día	150 mg/día
Pregabalina	Gabapentinoide		150 mg/día	600 mg/día
Gabapentin			1.800 mg/día	3.600 mg/día
Lidocaína en parche	Anestésico local	Trandérmico	Aplicación de 1 a 4 parches por día, durante 12 horas	
Capsaicina en parche	Agonista del receptor TRPV1		1 parche aplicado durante 30 a 60 minutos	
Tramadol	Opioide	Oral	200 mg/día	400 mg/día
Oxycodona			10 mg/día	120 mg/día

La **Guía de tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático de la Federación Europea de Sociedades de Neurología (European Federation of Neurological Societies - EFNS, 2010)** recomienda como tratamiento de primera línea la administración de pregabalina, gabapentin, antidepresivos tricíclicos y la lidocaína tópica (nivel de recomendación A). La lidocaína tópica (parche 5%) posee una baja absorción sistémica y presenta una excelente tolerabilidad (efectos adversos locales como reacciones dermatológicas leves). Por este motivo se la debe tener en cuenta como primera opción en los pacientes de edad avanzada (especialmente cuando existe preocupación por el desarrollo de efectos adversos relacionados al SNC con medicaciones orales).

Dentro de las opciones de segunda línea, los fármacos opioides fuertes (morfina, oxicodona, metadona) y la capsaicina en crema (grado de recomendación A) son fármacos sugeridos para el uso en pacientes con NPH (Ver Cuadro 3 y Gráfico 1).

La **Guía Sociedad Alemana de Neurología (2019)** recomienda los gabapentinoides pregabalina y gabapentin, los antidepresivos tricíclicos, duloxetina y lidocaína en parche (5%) como tratamiento de primera elección de la NPH dolorosa. Por otro lado, el

parche de lidocaína al 5% han demostrado su efectividad en el tratamiento de pacientes con neuralgia postherpética, ya que genera un efecto anestésico local y protege contra los mecanismos mecánicos (alodinia mecánica dinámica). Se aplica de 1 a 3 parches en el área dolorosa sobre una piel seca, intacta y no irritada durante un período de 12 horas. Se tiene que esperar un intervalo de 12 horas entre una aplicación y otra del parche de lidocaína, siendo en un mismo día 3 parches el número máximo que se sugiere aplicar. Cabe destacar que la lidocaína en parche se encuentra aprobada solamente para el tratamiento de la neuralgia postherpética.

La terapia de segunda línea incluye la aplicación de capsaicina tópica. El parche de capsaicina 8% se encuentra aprobado en Alemania. Contiene 179 mg del principio activo (un ingrediente activo del chili pepper que actúa sobre el receptor TRPV1) y se aplica en el área dolorosa del cuerpo durante un máximo de 60 minutos, pudiéndose administrar hasta 4 parches al mismo tiempo. El tratamiento se puede repetir cada 90 días. La eficacia es similar a las medicaciones orales, con una buena tolerabilidad.

La tercera línea de tratamiento de la NPH se basa en la administración de fármacos opioides y la toxina botulínica. De los fármacos opioides disponibles, la

Cuadro 3. Grados de recomendación de las opciones terapéuticas. Guía de tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la EFNS (2010)

Grado de recomendación A	Grado de recomendación B
Pregabalina	Capsaicina en crema
Gabapentin / gabapentin XR	Ácido valproico
Antidepresivos tricíclicos	
Fármacos opioides (morfina, oxicodona, metadona)	
Lidocaína en parche	
Capsaicina en parche	

Modificado de Attal N, et al. European Journal of Neurology. 2010, 17: 1113-23.

guía alemana recomienda la administración de tramadol y otros fármacos opioides fuertes (por ejemplo, morfina a dosis de 180 mg/día o dosis equipotentes de otros opioides). La toxina botulínica (a dosis de 50 a 200 unidades de toxina onabotulinum A) actúa como bloqueante de la placa neuromuscular al facilitar la liberación de acetilcolina de las vesículas presinápticas a la hendidura generando parálisis muscular (ver Cuadro 4).

Las **Recomendaciones prácticas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (Infectious Diseases Society of America - IDSA, 2007)** sugieren la administración de diversos fármacos para el tratamiento de la neuralgia postherpética, una complicación frecuente de la infección por Herpes Zoster (Ver Cuadro 5).

La **Guía Consenso para el diagnóstico y manejo del Dolor Neuropático del Grupo de Expertos del Capítulo de la Federación Latinoamericana del IASP (FEDELAT, 2009)** sugiere diversas opciones terapéuticas organi-

zadas en 4 grupos farmacológicos (A, B, C y D), de acuerdo con su perfil de eficacia. Esta organización es similar a la que se sugiere para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa periférica (Capítulo 4).

- **Grupo A:** incluye los antidepresivos tricíclicos (desipramina, nortriptilina, amitriptilina). Los ATC imipramina y amitriptilina en dosis adecuadas presentan la mayor eficacia terapéutica.
- **Grupo B:** pregabalina y gabapentin
- **Grupo C:** duloxetina y venlafaxina. Estos antidepresivos poseen una eficacia moderada pero un perfil de seguridad clínica más favorable y menos contraindicaciones que los ATC. Es una alternativa para los pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- **Grupo D:** carbamazepina, lamotrigina y el cannabinoide nabilona.

Cuadro 4. Líneas de tratamiento de la neuropatía postherpética. Guía de diagnóstico y manejo del dolor neuropático de la Sociedad Alemana de Neurología (2019)

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis máxima	Línea de tratamiento
Pregabalina	300 mg/día	600 mg/día	1
Gabapentin	1.200 mg/día	3.600 mg/día	
Amitriptilina	10 mg/día por la noche	150 mg/día	
Duloxetina	60 mg/día	120 mg/día	
Lidocaína en parche	1 parche cada 12 horas	3 parches cada 12 horas	
Capsaicina parche (8%)	1 aplicación por día	Hasta 4 aplicaciones por día	2
Tramadol	50 mg, cada 4 a 6 horas	100 mg, cada 6 horas (máximo de 400 mg/día)	3
Toxina botulínica	50 unidades	200 unidades	

Cuando se inicia el tratamiento, se pueden utilizar diferentes combinaciones de fármacos dependiendo de disponibilidad y perfil de tolerabilidad de los fármacos y la respuesta terapéutica que se alcance. Esta guía destaca que la elección analgésica debe ser individualizada teniendo en cuenta el efecto beneficioso, los efectos potenciales sobre las comorbilidades clínicas de los pacientes, los efectos adversos y la acción analgésica rápida cuando se requiere un alivio del dolor en forma rápida.

Los fármacos del grupo A son de primera elección, en caso de falta de respuesta terapéutica se agrega un fármaco del grupo B. Cuando existe falta de respuesta con los fármacos del grupo B, se recomienda reemplazar los ATC por algún fármaco del grupo C.

Si no se obtiene una respuesta terapéutica con los fármacos antidepresivos IRSN, se agrega un fármaco del grupo D.

La **Guía Práctica de farmacoterapia del Dolor Neuropático de la Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018)** recomienda 3 líneas de terapia farmacológica para los pacientes con neuralgia postherpética. La primera línea de tratamiento incluye los antiepilépticos *pregabalina* y *gabapentin*, la *duloxetina* y los ATC (amitriptilina, imipramina, nortriptilina). La pregabalina es el único analgésico aprobado para el tratamiento de ambos tipos de neuropatías (periférica y central), mientras que el gabapentin no está aprobado para el tratamiento de ningún tipo de neuropatía

Cuadro 5. Tratamientos sugeridos para la neuralgia postherpética. Guía IDSA (2007)

Fármaco	Dosis de inicio	Titulación	Dosis máxima
Pregabalina	75 mg a la noche o 2 veces por día	Aumento de 75 mg, dos veces por día cada 3 días	600 mg/día (300 mg dos veces al día). Reducir la dosis si existe deterioro de la función renal.
Gabapentin	300 mg a la noche o 100-300 mg en 3 tomas diarias	Aumento de 100 a 300 mg, 3 veces por día	3600 mg/día (1200 mg administrado 3 veces al día)
Tramadol	50 mg una o dos veces al día	Aumento de 50 a 100 mg por día, en dosis divididas cada 2 días	400 mg/día (100 mg administrado 4 veces al día)
Opioides (oxicodona)	5 mg cada 4 horas si es necesario	Aumento de 5 mg, 4 veces en el día cada 2 días	No hay dosis máxima con una titulación cuidadosa. Considerar evaluación por un especialista si la dosis es mayor a 120 mg/día
Nortriptilina	25 mg a la noche	Aumento de 25 mg cada 2 o 3 días	150 mg/día

Modificado de Dworkin R, et al. Recommendations for the management of Herpes Zoster. Clinical Infectious Diseases. 2007, 44: S1-26.

en Japón. En relación con los ATC, solamente la amitriptilina se encuentra aprobada para el tratamiento de la neuropatía periférica dolorosa.

La segunda línea de tratamiento de la NPH se basa en la administración de tramadol y el extracto del tejido cutáneo inflamado de conejo inoculado con virus vaccinia (VV). El tramadol, un analgésico opioide débil, se sugiere como terapia de segunda línea debido al bajo riesgo de problemas de seguridad en su utilización prolongada. Se la considera la mejor op-

ción terapéutica para el tratamiento a corto plazo de la NPH, ya que mejora el dolor y la calidad de vida. Por su lado, el extracto de piel de conejo inoculado por el VV se encuentra aprobado en Japón para el tratamiento de la neuralgia postherpética debido a la efectividad demostrada en esta patología. Esta sustancia activa el sistema descendente inhibitor del dolor de la medula espinal que produce un efecto analgésico. No genera efectos adversos serios y su tolerabilidad es muy elevada.

Cuadro 6. Líneas de tratamiento y dosis sugeridas de los grupos de fármacos para la neuralgia postherpética. Guía Consenso de FEDELAT (2009).

Fármaco	Grupo	Línea de tratamiento	Dosis
Desipramina	A	1	25-75 mg
Nortriptilina			25-75 mg
Amitriptilina			25 mg
Pregabalina	B	2	Dosis de inicio de 75 mg/día, aumentando a 150 mg/día. Dosis máxima de 600 mg/día
Gabapentin			Dosis de inicio de 300 mg/día, aumentando a 600 mg/día. Dosis máxima de 1800 mg/día
Duloxetina	C	3	30-60 mg/día
Venlafaxina			Dosis de inicio de 37,5 mg/día, aumentando a 75 mg/día. Dosis máxima de 225 mg/día
Carbamazepina	D	4	200-600 mg/día
Lamotrigina			Dosis de inicio: 100 mg/día. Dosis de mantenimiento: 200 mg/día
Nabilona			Dosis de inicio: 0,5 mg, dos veces por día. Dosis de mantenimiento: 1 mg/día, dos veces al día.

La tercera línea de tratamiento consiste en la administración de opioides fuertes (morfina, oxicodona, fentanilo en parche, buprenorfina). Cabe destacar que la elección como opción terapéutica de tercera

línea se debe a los problemas de seguridad cuando se utiliza este grupo de fármacos en forma prolongada (Ver Gráfico 3).

Gráfico 2. Algoritmo terapéutico de la neuralgia postherpética. Guía Consenso de FEDELAT (2009)

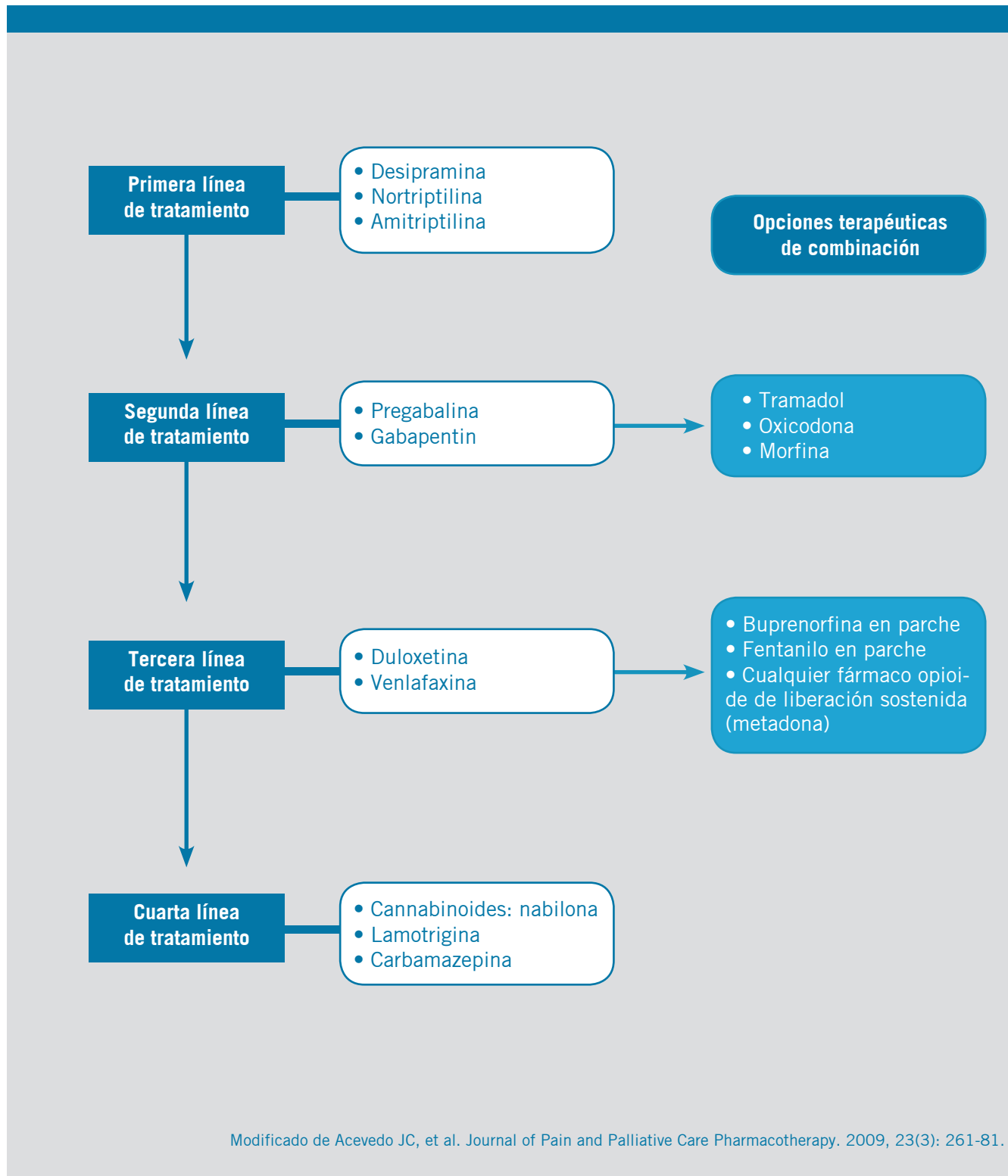
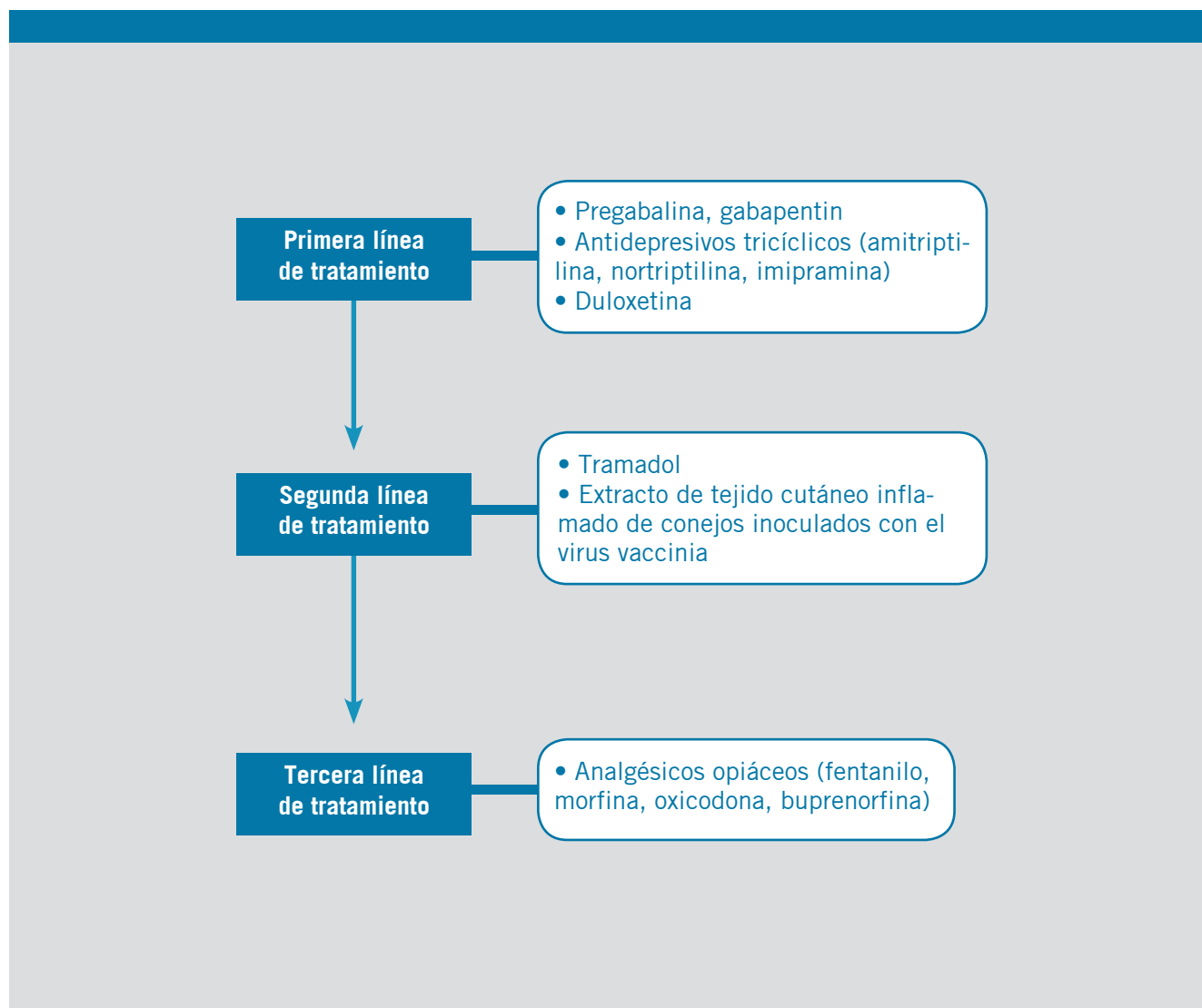


Gráfico 3. Algoritmo de farmacoterapia del dolor neuropático. Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018)



En resumen

De acuerdo con los datos de las recomendaciones de las diversas guías internacionales sobre el tratamiento de la neuralgia postherpética, provenientes de diferentes especialidades, se sugiere la administración en primera línea de fármacos aprobados por las autoridades sanitarias mundiales (FDA, EMA) como duloxetina y pregabalina. Además, se sugiere el uso de otros grupos terapéuticos con amplio aval científico: gabapentin, antidepresivos tricíclicos (principalmente amitriptilina), capsaicina, lidocaína tópica y los analgésicos opiáceos.

Bibliografía

1. IASP. NeuPSIG (Neuropathic Pain Special Interest Group). Pharmacological management of Neuropathic Pain. 2010, vol XVIII, issue 9.
2. Szok Délia, Tajti János, Nyári Aliz, et al. Therapeutic approaches for peripheral and central Neuropathic Pain. Review article. Behavioural Neurology. 2019, 1-13.
3. Finnerup Nanna, Kuner Rohini and Jensen Troels. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. Physiol Rev. 2021, 101(1): 259-301.
4. Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. Practical Pain Management. 13(8):
5. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: the latest recommendations. Revue Neurologique. 2019, 175: 46-50.
6. Mazzoglio MJ, Mejías Delamano A, Muñoz S, et al. Psicofarmacología en esquema para el equipo interdisciplinario de salud mental. Editorial Impresiones Buenos Aires. 2016.
7. Bates D, Schultheis C, Hanes M, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. Pain Medicine. 2019, 20: S2-S12.
8. Muñoz Santiago, Mejías Delamano Alexis, Molina Jonathan, et al. Estado actual del tratamiento del dolor neuropático. Psicofarmacología. 2021, 21: 125.
9. Liampas Andreas, Rekatsina Martina, Vadalouca Athina, et al. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. Pain Ther. 2020
10. American Society of Anesthesiologists Task Force and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. Anesthesiology. 2010, 112: 1-1.
11. Finnerup Nanna, Attal Nadine, Haroutounian Simon, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. Lancet Neurol. 2015, 14(2): 162-73.
12. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology. 2010, 17: 1113-23.
13. Schlereth Tanja. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. Neurological Research and Practice. 2020, 2: 16.
14. Dworkin R, Johnson R, Breuer J, et al. Recommendations for the management of Herpes Zoster. Clinical Infectious Diseases. 2007, 44: S1-26.
15. Acevedo JC, Amaya A, León Casasola O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Neuropathic Pain: Consensus of a Group of Latin American Experts. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy. 2009, 23(3): 261-81.
16. Sumitani Masahiko, Sakai Tetsuya, Matsuda Yoichi, et al. Executive summary of the Clinical Guideline of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. Journal of Anesthesia. 2018, 32: 463-78.

Neuropatía trigeminal

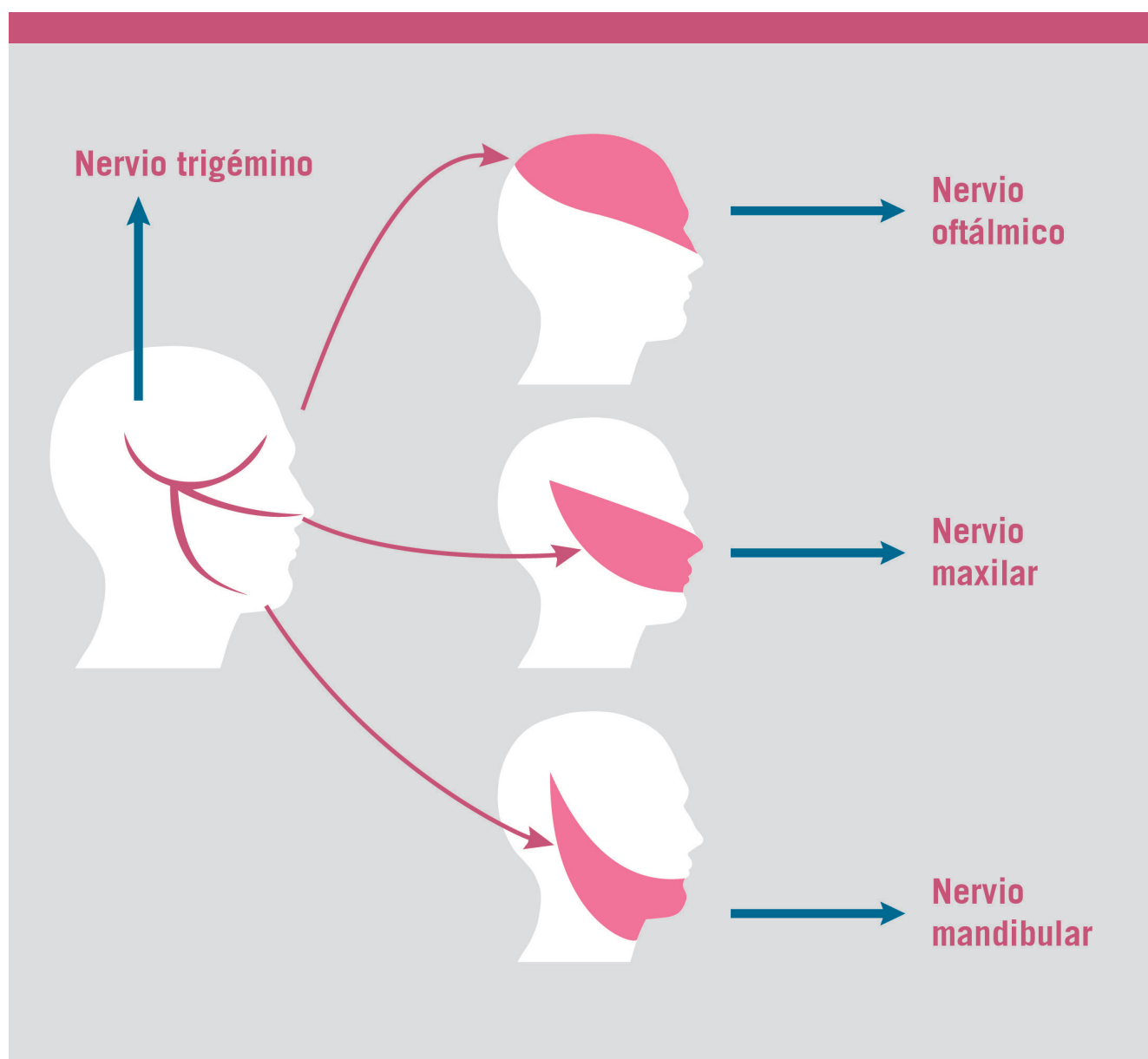
Introducción

La **neuralgia del nervio trigémino (NT)**, también llamada tic doloroso, es una afección dolorosa crónica que afecta al nervio trigémino (o quinto par craneal), uno de los nervios más extensos de la cabeza. Se caracteriza por un dolor lacerante y muy intenso que

aparece por la inflamación de dicho nervio y afecta a su extensión en la cara, ojos y cuello dependiendo de la rama afectada. Representa el 90 % de los casos de dolores craneofaciales. Posee una mayor incidencia en mujeres (relación 4:8) en sujetos mayores de 50 años.

El nervio trigémino, también denominado V par cra-

Gráfico 1. Nervio trigémino y sus ramas correspondientes



neal, es un nervio situado en la cara responsable de las sensaciones nerviosas que se perciben al morder o masticar. El nervio trigémino es el principal nervio sensitivo de la cabeza (cara, dientes, boca, fosas nasales, senos paranasales, y gran parte del cuero cabelludo y de las meninges en contacto con el cráneo y el nervio motor de la masticación). Cada uno de los constituyentes del par de nervios trigéminos existentes (uno en cada lado de la cara) tiene a su vez 3 ramas principales:

- Nervio Oftálmico
- Nervio Maxilar
- Nervio Mandibular

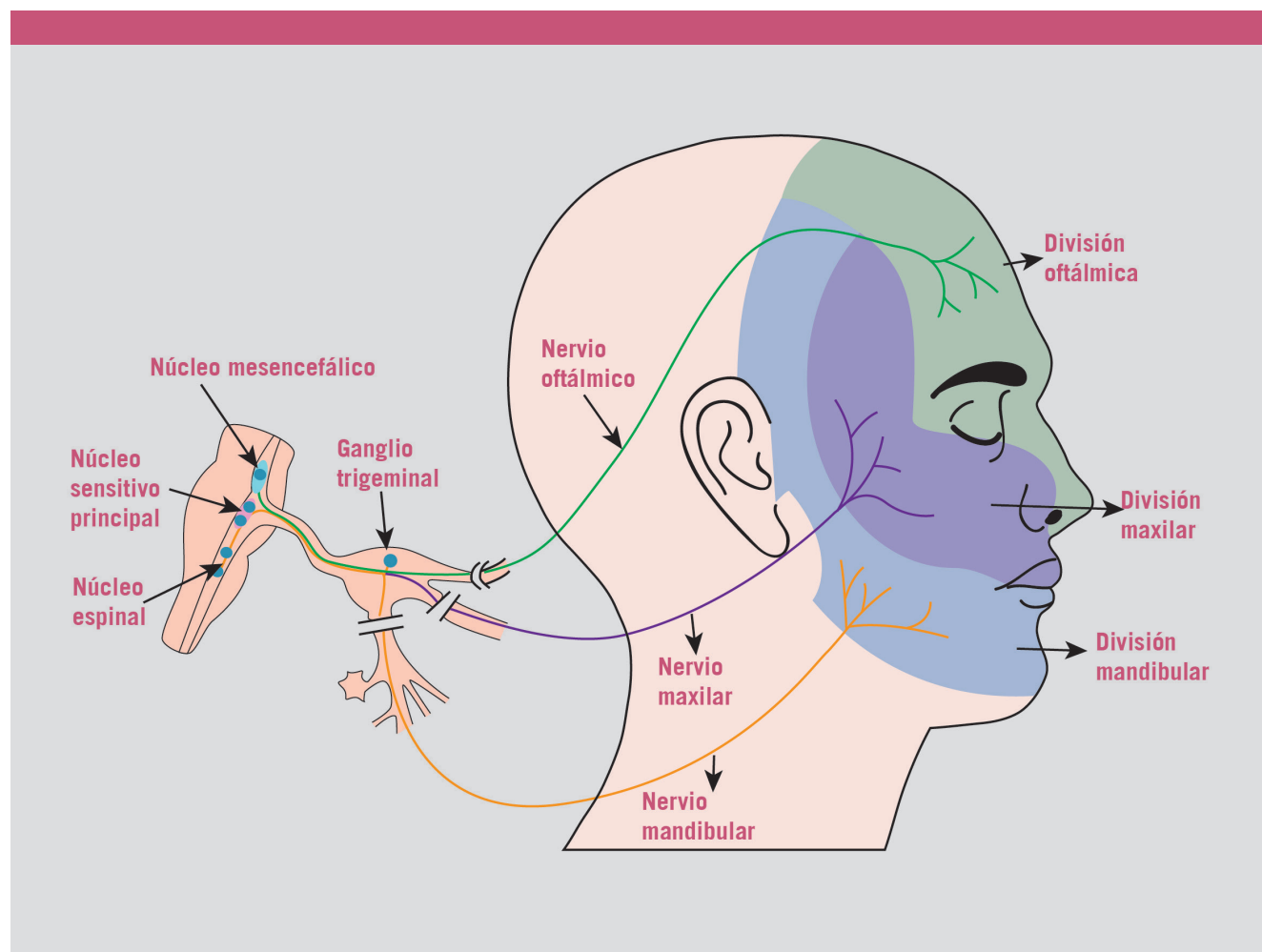
En función de la rama del nervio trigémino afectada, el dolor se sentirá en una zona concreta (Ver Gráfico 1).

Etiopatogenia

Existen diversas causas que generan el desarrollo de NT

- **Desmielinización:** a nivel ganglionar se genera un estado hipersensible debido a la hiperpotasemia (aumento de los niveles plasmáticos de potasio).
- **Compresión:** se postula la compresión o deformación de la raíz dorsal del ganglio de Gasser debido a la presencia de malformaciones arteriovenosas (arteria cerebelosa superior comprimida al 95 %).
- **Epileptógena:** la irritación crónica de las terminaciones nerviosas del V par que induce alteraciones sensitivas (sistemas inhibitorios segmentarios) aumentando la actividad de las fibras aferentes primarias que produce una descarga sensitiva.

Gráfico 2. Componentes anatómicos involucrados en la etiopatogenia de la neuralgia del trigémino.



Clasificación y manifestaciones clínicas

Primariamente, se puede clasificar la NT en 3 tipos: clásico, secundario e idiopático.

- **NT Clásico:** es el más común y es causado por la compresión vascular intracraneal de la raíz del nervio trigémino. El vaso sanguíneo responsable suele ser la arteria cerebelosa superior, que induce cambios en la morfología de la raíz del nervio trigémino adyacente.

- **NT Secundario:** constituye aproximadamente el 15 % de los casos, y es atribuible a una enfermedad neurológica identificable como la esclerosis múltiple o un tumor en el ángulo pontocerebeloso, que altera la zona de entrada de la raíz del nervio trigémino o comprime de otro modo el nervio en su curso extracraneal.

- **NT Idiopático:** no se puede encontrar una causa aparente de alteración nerviosa. Representa aproximadamente el 10 % de los casos.

El dolor de la neuralgia del trigémino afecta con mayor frecuencia la distribución de la segunda (rama maxilar) o tercera (rama mandibular) división del nervio trigémino. El lado derecho de la cara es el afectado con más frecuencia en comparación con el lado izquierdo. La neuralgia trigeminal bilateral es poco común y debería generar preocupación por el desarrollo de una neuralgia facial debido a una enfermedad neurológica o un trastorno no neurológico que afecte al cráneo. La incidencia de NT es mayor entre

las mujeres en comparación con los hombres y aumenta con la edad.

Se ha evidenciado que muchas formas de dolor facial se combinan con la neuralgia del trigémino, pero lo más probable es que sean entidades clínicas distintas, a veces incluidas en la categoría de “dolor facial atípico” o “neuropatía dolorosa del trigémino”. El tercio posterior del cuero cabelludo, el oído externo (con la excepción del trago) y la piel que recubre el ángulo de la mandíbula no se encuentran inervados por el nervio trigémino y no son sitios de dolor por la NT. El dolor en estas áreas sugiere un proceso alternativo a este cuadro doloroso.

Los síntomas dolorosos por la NT se suelen presentar después de tocar ligeramente diferentes áreas de la cara que se encuentran a lo largo del V par craneal. Estas zonas se denominan “zonas gatillo”. Otros desencadenantes pueden ser:

- Cepillarse los dientes
- Masticar
- Beber
- Comer
- Afeitarse

En el cuadro 1 se resumen las características distintivas de la NT (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Características distintivas de la neuralgia del trigémino

- **Afecta a una o varias ramas del V par.**
- **Dolor intenso, lancinante, sensación de quemazón o corriente**
- **Comienzo paroxístico asintomático entre las crisis**
- **Duración variable (de hasta 2 minutos)**
- **Puntos gatillos**
- **Ausencia de déficit sensitivo**
- **Limitada al área trigeminal**
- **Ausencia de dolor entre las crisis**
- **5-10 crisis dolorosos en la vida del sujeto**

Diagnóstico

El diagnóstico de NT es clínico y se basa en 3 criterios principales:

1) Dolor restringido al territorio de 1 o más divisiones del nervio trigémino.

2) Paroxismos de dolor que son repentinos, intensos y muy breves (menos de 1 segundo hasta 2 minutos de duración, pero generalmente unos segundos) y se describen como una “descarga eléctrica”.

3) Dolor provocado por estímulos inocuos en la cara o el territorio trigeminal dentro de la cavidad oral. El dolor paroxístico desencadenado, es particular de la NT y es informado por la mayoría de los pacientes, indicando que esta característica puede ser patognomónica de la neuralgia del trigémino.

En la historia clínica del paciente se debe prestar especial atención a los posibles inconvenientes que conducen a un diagnóstico erróneo (por ejemplo, una causa sintomática de dolor facial atribuido a un origen de tipo odontogénico y síntomas autonómicos asociados). Al momento de confeccionar la historia clínica, se debe obtener los datos del paciente, prestar especial atención a la aparición del dolor; si el dolor fue precedido o en forma simultánea con una erupción de herpes zóster (HZ) en la distribución ipsilateral del nervio trigémino, se debería considerar a una neuropatía dolorosa trigeminal atribuida a herpes zóster agudo.

Como primera medida, tanto diagnóstica como desde la perspectiva de la terapéutica, es importante realizar una resonancia nuclear magnética (RMN) de encéfalo y tronco encefálico, un electrocardiograma (ECG) y una rutina de laboratorio. La RMN es importante desde el inicio de la evaluación de los pacientes con sintomatología compatible de NT para excluir una causa sintomática de dolor que podría ameritar tratamientos específicos, como es el caso de los tumores o la esclerosis múltiple. La RMN permite detectar las posibles afectaciones cerebrales o malformaciones vasculares cerebrales, si las hay, que puedan ser las causantes de la neuralgia.

Se realizan pruebas de laboratorio para garantizar una función renal y hepática normal y niveles de sodio normales antes de la prescripción del medicamento seleccionado. El ECG es necesario porque algunos antiepilépticos utilizados en el tratamiento de

la NT, como la carbamazepina y la oxcarbazepina, están contraindicadas en aquellos pacientes que presentan un bloqueo auriculoventricular (AV).

Dentro de los diagnósticos diferenciales de la NT se incluyen: tumores, cirugía por ortodoncia, herpes zoster de la rama oftálmica, disfunción temporomandibular, inicio de la esclerosis múltiple, neuralgia glossofaríngea, cefalea histamínica de Horton, entre otras.

Evolución clínica

La evolución de la NT depende de la existencia de alguna enfermedad asociada, en cuyo caso depende de la evolución de esta enfermedad. En otros casos, hay ausencia de otra enfermedad asociada (neuralgia del trigémino idiopática) en las que, tras las crisis iniciales, suele haber remisiones que duran meses o años, pero con el tiempo, los episodios de dolor suelen hacerse más frecuentes y duraderos.

Tratamiento

De acuerdo con la evidencia actual, se suelen emplear diferentes fármacos para el tratamiento de la neuralgia del trigémino:

- **Fármacos antiepilépticos** (carbamazepina, gabapentin, lamotrigina, fenitoína)
- **Medicamentos antimigrañosos** (sumatriptán)
- **Antidepresivos tricíclicos** (amitriptilina, nortriptilina o carbamazepina)

Las recomendaciones de tratamiento farmacológico de primera línea para la NT incluyen generalmente los **fármacos bloqueadores de los canales de sodio (Na⁺)**: carbamazepina y oxcarbazepina. Estos fármacos son efectivos en la mayoría de las neuralgias trigeminales. Es importante destacar que el número necesario a tratar (NNT) de la carbamazepina es 1,7. Por otro lado, oxcarbazepina es más recomendada en las guías de tratamiento ya que presenta una mejor tolerabilidad en comparación con la carbamazepina. El tratamiento con estos fármacos con frecuencia presenta algunas fallas terapéuticas, pero no como consecuencia a algún tipo de déficit de eficacia de los mismos, sino debido a la reducción de la dosis diaria por los efectos adversos que presenta el paciente, motivo por el cual muchas veces quedan establecidas dosis sub-óptimas para el tratamiento

efectivo del dolor.

Cabe destacar que carbamazepina posee la indicación terapéutica aprobada por las 2 principales autoridades sanitarias del mundo: FDA (*Food and Drug Administration*) de EE.UU. y la EMA (*European Medicine Agency*) de la Comunidad Europea.

Como tratamiento de segunda línea, se plantea la utilización de **pregabalina, gabapentin y ciertos fármacos antidepresivos**, los cuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de otras enfermedades neuropáticas caracterizadas por un dolor continuo (dolor neuropático en pacientes con neuropatía periférica diabética, neuropatía postherpética). El esquema terapéutico consistiría en la adición de estos fármacos a un plan terapéutico basado en oxcarbazepina o car-

bamazepina.

El tratamiento farmacológico que se usa habitualmente es la carbamazepina, comenzando la terapia a dosis bajas, y aumentando progresivamente hasta ser efectiva o llegar a la dosis diaria máxima. Si el proceso doloroso no es controlable, o la carbamazepina produce muchos efectos adversos secundarios, se suelen utilizar los otros antiepilépticos (oxcarbazepina, pregabalina, gabapentin o lamotrigina), ya sea en forma de monoterapia o en combinación, dependiendo del caso.

El tratamiento de tercera línea se plantea en el caso de que el tratamiento con los fármacos bloqueadores de los canales de sodio no sea eficaz y, a su vez, el tratamiento concomitante con pregabalina o gabapentin no sea satisfactorio. En esta instancia es razonable realizar la derivación para una consulta quirúrgica y una potencial descompresión mecánica por esa vía, si aplicara el caso particular. El tratamiento quirúrgico tiene el objetivo de descomprimir el nervio trigémino (descompresión microvascular) o la destruir las fibras nerviosas del nervio que transmiten la percepción del dolor.

De acuerdo con la **Guía de la Academia Europea de Neurología sobre Neuralgia del Trigémino (2019)**, se sugiere como terapia de primera línea (recomendación fuerte) la administración de carbamazepina y oxcarbazepina. Por otro lado, señala una débil recomendación para la utilización de lamotrigina, toxina botulínica y el gabapentin. Esto último debido a la poca experiencia en la utilización y la débil calidad de los ensayos clínicos donde se han estudiado estas moléculas para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

Con respecto a los bloqueantes de los canales de sodio, es importante recordar:

- Con carbamazepina los efectos secundarios a destacar incluyen: mareos, somnolencia, rash cutáneo y temblores.
- El número necesario para dañar (NNH) de carbamazepina es 3,4 para los efectos adversos menores.
- Muchas veces se requieren dosis altas de estos fármacos para poder tratar el dolor, por lo que los pacientes frecuentemente presentan efectos adversos debido a esta situación.
- Con oxcarbazepina, si bien presenta una mejor tolerabilidad que la carbamazepina, se debe recordar que produce sedación e hiponatremia de forma frecuente.

Cuadro 2. Recomendaciones de la Academia Europea de Neurología.

Recomendación fuerte: oxcarbazepina, carbamazepina

Recomendación débil: lamotrigina, toxina botulínica, gabapentin

En una reciente revisión (Cruccu 2020) se planteó como primera línea de tratamiento a los inhibidores de los canales de sodio carbamazepina y oxcarbazepina, debido a su efectividad clínica en los distintos ensayos clínicos evaluados. Asimismo, presenta un abordaje minucioso de los efectos adversos de ambos fármacos, poniendo el acento sobre la mejor tolerabilidad de la oxcarbazepina versus carbamazepina. Por otro lado, este artículo de revisión destaca que los fármacos gabapentin, pregabalina y los agentes antidepresivos que han demostrado ser eficaces en el tratamiento de otras enfermedades neuropáticas y que puede intentarse el tratamiento como agentes adicionales junto a la administración de oxcarbazepina o carbamazepina. La experiencia clínica sugiere

que gabapentin puede tener un efecto clínico menor sobre la NT que la carbamazepina y oxcarbazepina, pero se asocia con una menor incidencia de eventos adversos y se puede intentar como monoterapia o como terapia complementaria, si es asociada con un perfil de efectos secundarios aceptable, incluyendo en pacientes con esclerosis múltiple.

En la revisión del año 2017 de la **Sociedad Internacional de Cefalea** (Maarbjerg 2017) dedicada al diagnóstico y tratamiento de la Neuralgia del Trigémino no presenta diferencias substanciales con el resto de las otras guías analizadas, solamente se destaca una segmentación y análisis profundo a la hora de comentar los distintos tipos de abordajes quirúrgicos (Ver Cuadro 3).

Cuadro 3. Recomendaciones terapéuticas de la Sociedad Internacional de Cefalea (2017).

- **Primera línea:** carbamazepina, oxcarbazepina (bloqueantes de los canales de sodio)
 - **Segunda línea:** añadir al tratamiento inicial o utilizar en monoterapia: lamotrigina, pregabalina, gabapentin, baclofeno
- Se recomienda titular la dosis en forma progresiva, lentamente y reducir la dosis en caso de efectos adversos (hiponatremia, alteraciones de la función cognitiva).
 - Es importante tener precaución en su uso en pacientes con alteraciones cardíacas, hepáticas o renales, mujeres en edad reproductiva que toman anticonceptivos orales o que planean un embarazo.

Bibliografía

1. Part III: Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy, edited by H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press, Seattle, ©1994.
2. Harrison, Kasper, Braunwald, et al. Principios de Medicina Interna. McGraw Hill-Interamericana. Año 2006, 16° edición.
3. Finnerup NB, Kuner R and Jensen T. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev.* 2021, 101(1): 259-301.
4. Muñoz Santiago, Mejías Delamano Alexis, Molina Jonathan, et al. Estado actual del tratamiento del dolor neuropático. *Psicofarmacología.* 2021, 21: 125.
5. Roger P. Simon, Michael J. Aminoff, David A. Greenberg. *Clinical Neurology.* 2018, 10th Edition. 2018. Página 153.
6. João N.A.R. Ferreira, James Friction, Nelson Rhodus. *Orofacial Disorders: Current Therapies in Orofacial Pain and Oral Medicine.* Página 213.
7. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - diagnosis and treatment. *Cephalalgia.* 2017, 37:648-57.
8. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. *Neurosciences.* 2015, 20:107-14.
9. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology.* 2016, 87:220-8.
10. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth.* 2013, 111:95-104.
11. Santos-Lasaosa S, et al. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxin A in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia.* 2020, 35:568-78.
12. Mazzoglio MJ, Mejías Delamano A, Muñoz S, et al. *Psicofarmacología en esquema para el equipo interdisciplinario de salud mental.* Editorial Impresiones Buenos Aires. 2016. Segunda edición.

Neuropatía central dolorosa

Introducción

El **dolor central** forma parte de un grupo heterogéneo de condiciones clínicas que se caracterizan por presentar dolor neuropático crónico secundario a lesiones o enfermedades del sistema nervioso central (SNC). El dolor central suele ser crónico, discapacitante y resistente al tratamiento, afectando el estado de ánimo y la calidad de vida de los pacientes. Ocurre en aproximadamente el 8 % de los pacientes que presentan accidente cerebrovascular (ACV), también denominado *stroke*, el 25 % de los pacientes con esclerosis múltiple y el 40-50 % de los pacientes con lesión de la medula espinal.

Dolor neuropático central

De acuerdo con la definición de la IASP (*International Association of Study of Pain*), el **dolor neuropático central (DNC)** consiste en la presencia de un dolor iniciado o causado por una lesión primaria en el SNC. Se caracteriza por un trastorno central en el procesamiento del dolor (presencia de hiperalgesia difusa / alodinia). Constituye una respuesta a componentes neuroactivos que alteran los niveles de neurotransmisores involucrados en la transmisión del dolor (Ver Gráfico 1).

Las condiciones clínicas que producen dolor neuropático central incluyen las patologías neurológicas progresivas (por ejemplo, esclerosis múltiple), dolor secundario al accidente cerebrovascular (ACV) y secundario a lesión de la medula espinal. Los mecanismos involucrados incluyen las lesiones en la vía espino-talámica, lo cual genera lesiones hiperexcitables. En el procesamiento nociceptivo están involucrados el sistema de transmisión dopaminérgico y los ganglios de la base.

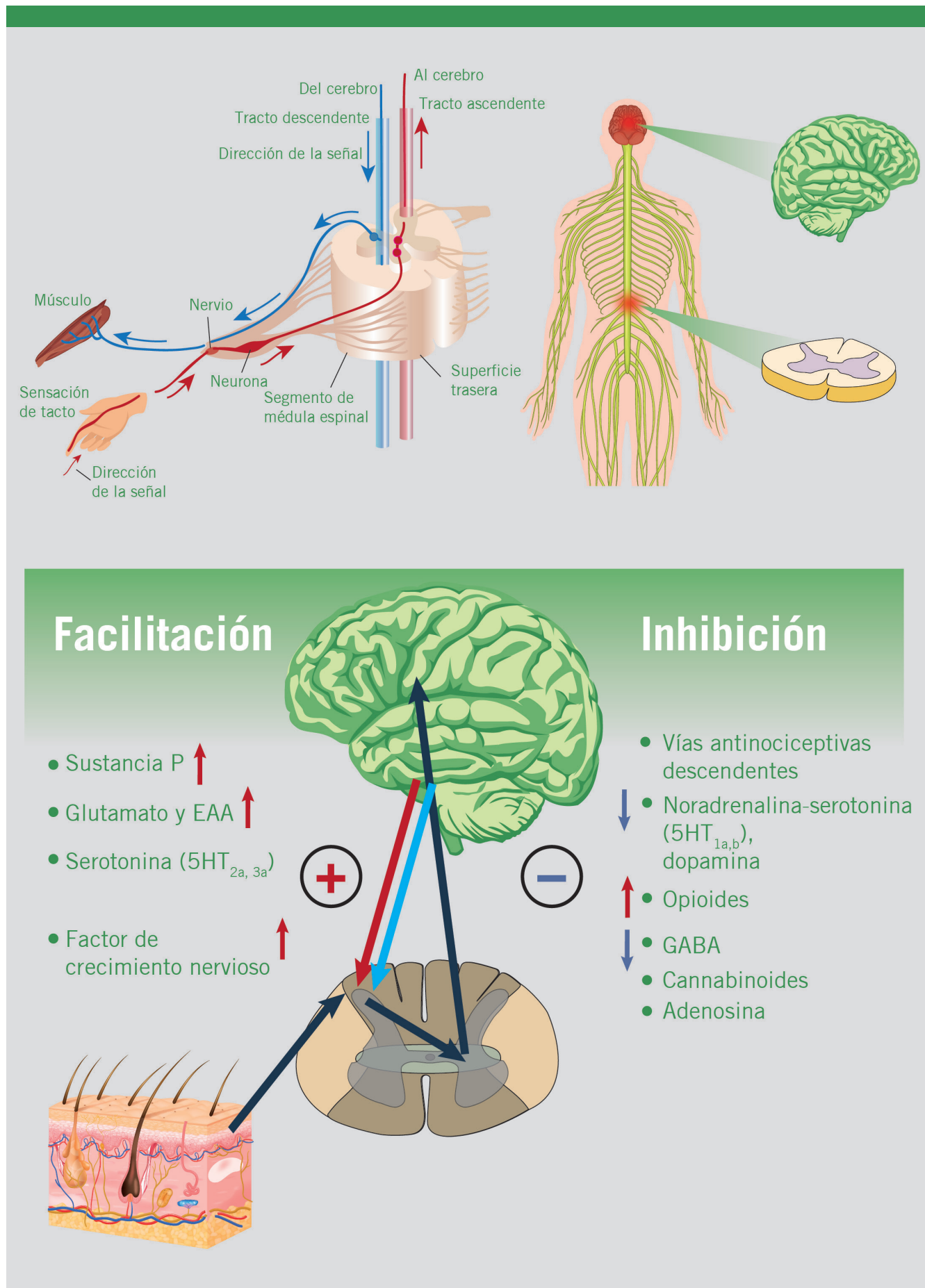
Clasificación y manifestaciones clínicas

El DNP tiene diversas formas de clasificación, siendo una de las más comunes según su anatomía: central o periférico. El dolor neuropático de origen central sucede cuando la lesión se encuentra a nivel del cerebro o médula espinal y el DNP de origen periférico si la lesión se encuentra en el nervio periférico, ganglio, plexo o raíz nerviosa. Cabe destacar que el DNP periférico es más frecuente que el DNP central. Según la etiología del DNP puede ser muy variada en la medida en la que el médico tratante realiza una historia clínica exhaustiva tanto con los antecedentes heredo-familiares del paciente como con sus comorbilidades médicas actuales (Ver Cuadro 1).

Cuadro 1. Causas de dolor neuropático de origen central.

ORIGEN CENTRAL
Causas vasculares: isquemia (accidente cerebrovascular, isquemia talámica), hemorragia, malformaciones vasculares
Traumatismos craneales
Procesos tumorales
Cuadros inflamatorios (esclerosis múltiple, abscesos, mielitis)
Siringomielia

Gráfico 1. Mecanismo de transmisión central del dolor.



Los síntomas y signos del DNP pueden ser descriptos como negativos o positivos y son el resultado del daño nervioso. Entre los síntomas positivos que se observan más frecuentemente se destacan la hipersensibilidad, las parestesias y la sensación quemante o eléctrica. La hipersensibilidad puede ser de 2 tipos:

- la *alodinia* que se describe como la sensación de dolor a estímulos inocuos
- la *hiperalgesia* que se trata de la sensación aumentada de dolor frente a un estímulo doloroso

Entre los síntomas negativos se incluyen la ausencia de sensibilidad en el área afectada y puede acompañarse con la alteración de la función motora.

Diagnóstico

El diagnóstico del DNP, a pesar de no contar con signos patognomónicos, se basa en la realización de una historia clínica profunda evaluando antecedentes heredofamiliares, comorbilidades y un examen físico del paciente (con la finalidad de efectuar un diagnóstico diferencial de DNP periférico vs DNP central). Existen múltiples cuestionarios validados para determinar la presencia o ausencia de dolor de tipo neuropático (LANSS, DN4, Pain DETECT, ID Pain). Estos cuestionarios se basan en el reporte verbal de las características del dolor (por ejemplo, la disminución de la sensibilidad, presencia de sensación quemante y eléctrica). Además, se pueden obtener datos complementarios que aporten al diagnóstico al solicitar estudios de laboratorio para evaluar los niveles de glucemia y electrolitos. También se puede realizar tomografía computada (TC) y resonancia magnética (RMN) con el propósito de evaluar causas centrales de DNP, estudios de electrofisiología y biopsias de nervios periféricos (Ver Figura 3 Capítulo *Dolor neuropático*).

Tratamiento

El tratamiento del dolor neuropático es multidisciplinario. El manejo terapéutico del DNP debe constituir un proceso fluido, cuyo objetivo es la reducción del dolor, la mejoría funcional y de la calidad de vida del paciente. El tratamiento debe ser multimodal, teniendo en cuenta todas las alternativas terapéuticas (farmacológicas y no farmacológicas). Esta estrategia multimodal incluye la educación de los pacientes, la

implementación de medidas de rehabilitación, fisioterapia y actividad física y la terapia psicológica.

El dolor neuropático central parece responder a los mismos fármacos utilizados en el manejo del dolor neuropático periférico. **Los fármacos de primera elección para el tratamiento del DNC incluyen los gabapentinoides (pregabalina y gabapentin) y los antidepresivos tricíclicos (ATC).**

A continuación, se desarrollan las principales guías internacionales de tratamiento del dolor neuropático:

- 1) *European Federation of Neurological Societies* (EFNS).
- 2) Grupo de Expertos del Capítulo de la Federación Latinoamericana del IASP (FEDELAT).
- 3) Sociedad Alemana de Neurología.
- 4) Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor.
- 5) Guía Práctica para el manejo del Dolor Neuropático de Sudáfrica.
- 6) Grupo Asesor Terapéutico Australiano.

La **Guía de tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático de la Federación Europea de Sociedades de Neurología (European Federation of Neurological Societies - EFNS, 2010)** recomienda la administración de pregabalina (nivel A), amitriptilina (nivel B) o gabapentin (nivel A) como terapia de primera línea para el tratamiento de la neuropatía central. Como tratamiento de segunda línea se recomienda el opioide tramadol (nivel B). Por otro lado, los fármacos opioides (oxicodona, morfina) se recomiendan como terapia de segunda o tercera elección para el tratamiento de la DNC (nivel B). Los fármacos cannabinoides se sugieren como tratamiento del dolor neuropático central en pacientes con esclerosis múltiple (nivel A), solamente si otras opciones terapéuticas no obtienen una respuesta terapéutica adecuada. Se puede considerar la administración de lamotrigina en los pacientes con dolor central post ACV, lesión de medula espinal o dolor con lesión incompleta de la medula espinal (nivel B) (Ver Cuadro 2).

La **Guía Consenso para el diagnóstico y manejo del Dolor Neuropático del Grupo de Expertos del Capítulo de la Federación Latinoamericana del IASP (FEDELAT, 2009)** sugiere diversas opciones terapéuticas organizadas en 4 grupos farmacológicos (A, B, C y D) para el tratamiento del dolor neuropático central, de acuerdo con su perfil de eficacia.

Cuando se inicia el tratamiento, se pueden utilizar diferentes combinaciones de fármacos dependiendo de disponibilidad y el perfil de tolerabilidad de los fármacos y la respuesta terapéutica que se alcance. Esta guía destaca que la elección analgésica debe

ser individualizada teniendo en cuenta el efecto beneficioso, los efectos potenciales sobre las comorbilidades clínicas de los pacientes, los efectos adversos y la acción analgésica rápida cuando se requiere un alivio del dolor en forma rápida.

Los fármacos del grupo A son de primera elección, en caso de falta de respuesta terapéutica se agrega un fármaco del grupo B. Cuando existe falta de respuesta con los fármacos del grupo B, se recomienda reemplazar los ATC por algún fármaco del grupo C. Si no se obtiene una respuesta terapéutica con los fármacos antidepresivos IRSN, se agrega un fármaco del grupo D (Ver Cuadro 3).

- **Grupo A:** incluye los antidepresivos tricíclicos: desipramina, nortriptilina, amitriptilina. Los ATC imipramina y amitriptilina en dosis adecuadas tienen la mayor eficacia terapéutica, especialmente para el dolor central post-ACV.
- **Grupo B:** pregabalina y gabapentin, ambos sugeridos para el tratamiento del dolor central secundario a la lesión de la medula espinal.
- **Grupo C:** duloxetina y venlafaxina. Estos antidepresivos poseen una eficacia moderada, con un perfil de seguridad clínica más favorable y menos contraindicaciones que los ATC. Es una alternativa para los pacientes con factores de riesgo cardiovascular.
- **Grupo D:** nabilona y dronabinol. Estos fármacos están sugeridos para la terapia del dolor central asociado a la esclerosis múltiple (grado de recomendación B).

Cuadro 2. Grados de recomendación de las opciones terapéuticas para la neuropatía dolorosa central de la guía de tratamiento farmacológico del dolor neuropático de la EFNS (2010).

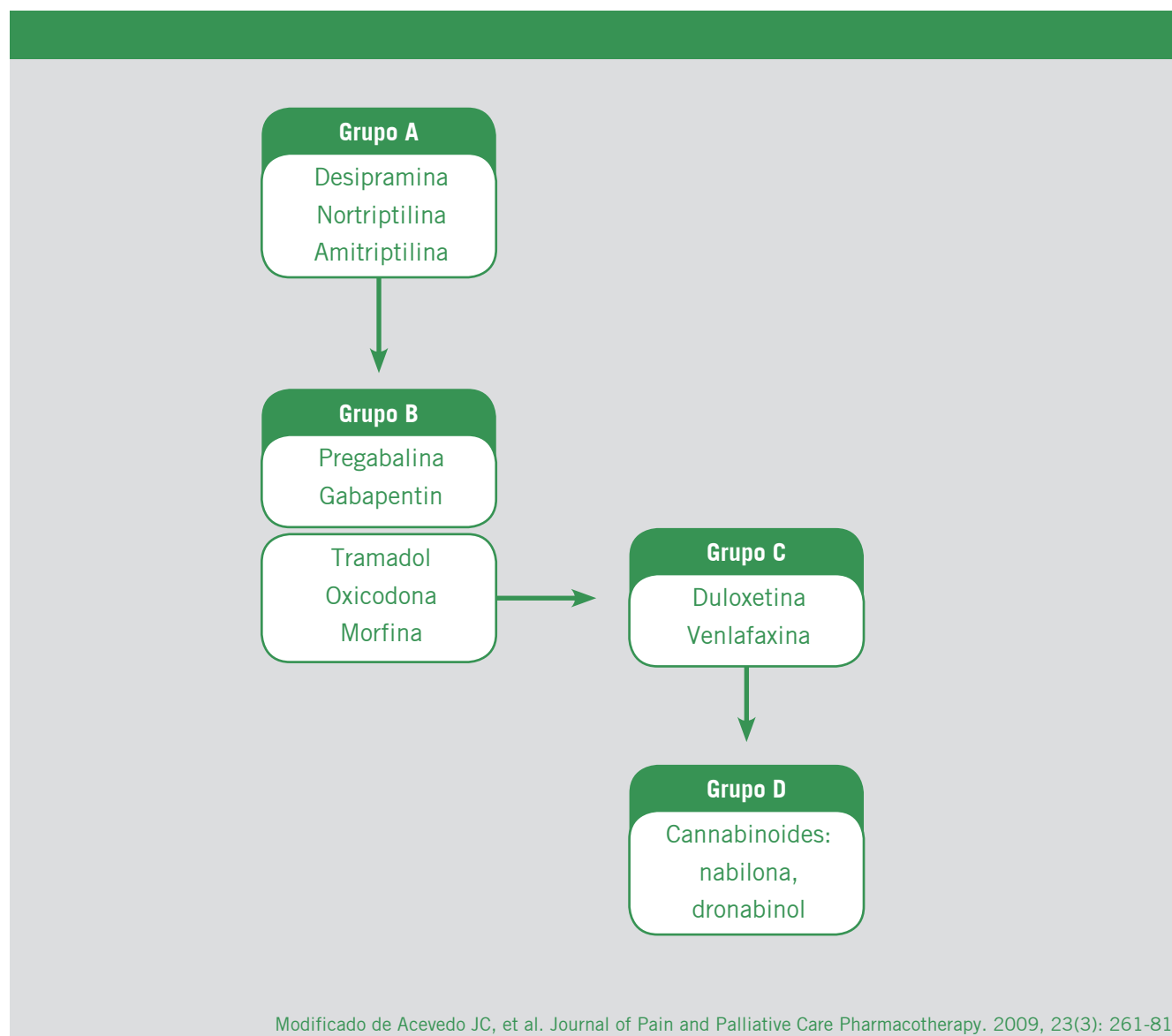
Grado de recomendación A	Grado de recomendación B
Pregabalina (lesión de medula espinal) Cannabinoides (esclerosis múltiple)	Tramadol (lesión de medula espinal) Fármacos opioides ATC (lesión de a medula espinal, dolor central post ACV) Lamotrigina (dolor central post ACV)

Modificado de Attal N, et al. European Journal of Neurology. 2010, 17: 1113-23.

Cuadro 3. Líneas de tratamiento y dosis sugeridas de los grupos de fármacos para la neuralgia central. Guía Consenso de FEDELAT (2009).

Fármaco	Grupo	Línea de tratamiento	Dosis
Desipramina	A	1	25-75 mg (a la noche)
Nortriptilina			25-75 mg (a la noche)
Amitriptilina			25 mg (a la noche)
Pregabalina	B	2	Dosis de inicio de 75 mg/día, aumentando a 150 mg/día. Dosis máxima de 600 mg/día.
Gabapentin			Dosis de inicio de 300 mg/día, aumentando a 600 mg/día. Dosis máxima de 1800 mg/día.
Duloxetina	C	3	30-60 mg/día.
Venlafaxina			Dosis de inicio de 37,5 mg/día, aumentando a 75 mg/día. Dosis máxima de 225 mg/día.
Nabilona	D	4	Dosis de inicio: 0,5 mg, dos veces por día. Dosis de mantenimiento: 1 mg/día, dos veces al día.
Dronabinol			7,5 mg, una vez al día

Gráfico 2. Algoritmo terapéutico del dolor neuropático central. Guía Consenso de FEDELAT (2009).



La **Guía de la Sociedad Alemana de Neurología (2019)** recomienda fuertemente el uso como tratamiento de primera línea de pregabalina (dosis diaria de 300 a 600 mg/día, dividida en 2 tomas en el día) y gabapentin (dosis diaria entre 1200 y 3600 mg/día, dividido en 3 tomas en el día). Cabe destacar que, a diferencia de gabapentin, actualmente la pregabalina se encuentra aprobada para el tratamiento del dolor neuropático central y periférico. Otro grupo terapéutico que se sugiere para usar como terapia de primera línea son los antidepresivos tricíclicos. Asimismo, se sugiere la administración de duloxetina como terapia de primera línea para el manejo del dolor neuropático central.

La **Guía Práctica de farmacoterapia del Dolor Neuropático de la Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018)** recomienda 3 líneas de farmacoterapia en la neuropatía dolorosa central. La primera línea de tratamiento incluye 3 grupos terapéuticos:

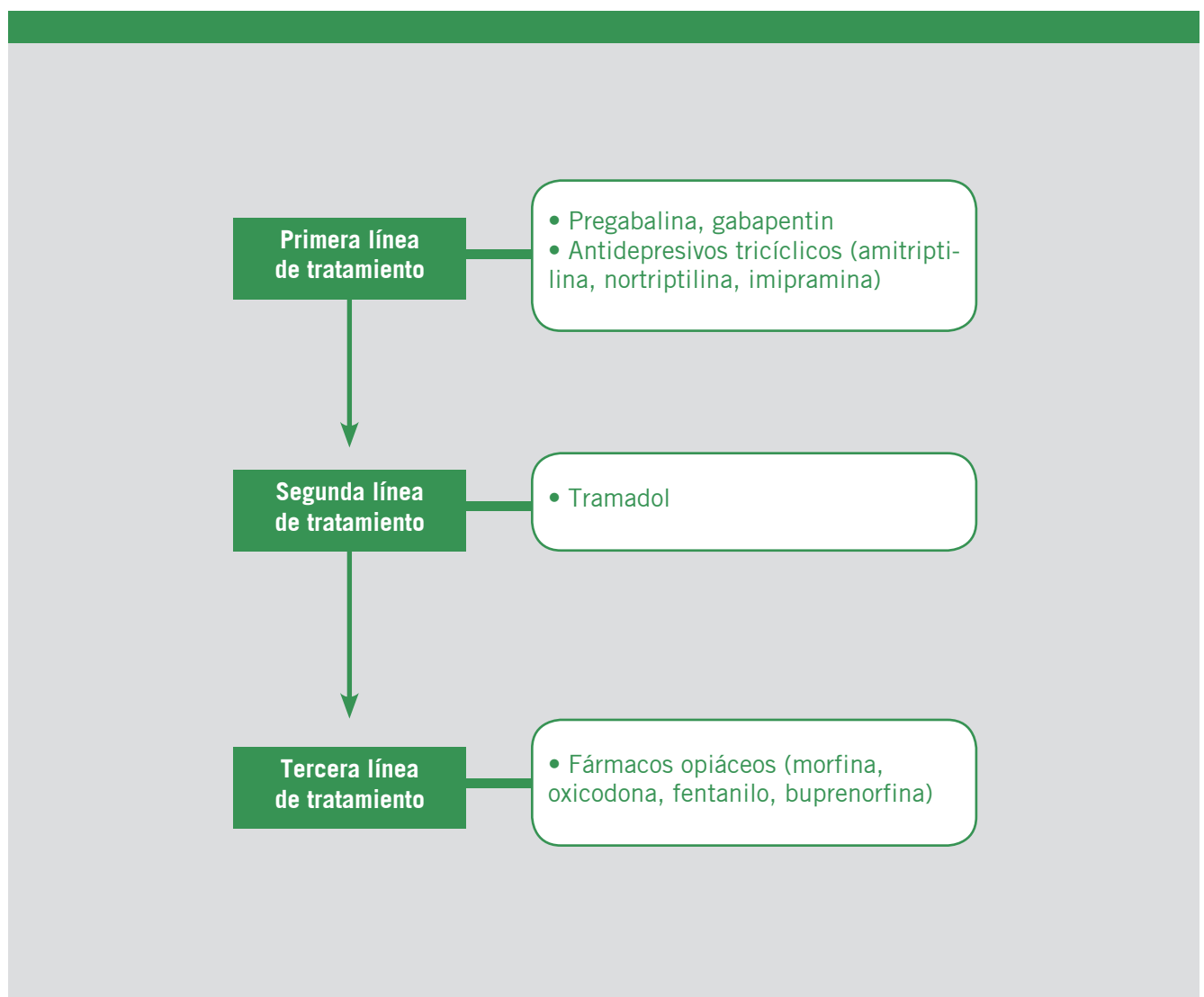
- 1) **Gabapentinoides:** pregabalina, gabapentin
- 2) **Antidepresivos IRSN:** duloxetina
- 3) **Antidepresivos tricíclicos:** amitriptilina, imipramina, nortriptilina

Es importante destacar que la pregabalina es el único analgésico aprobado para el tratamiento de ambos tipos de neuropatías (periférica y central). Por su lado, la duloxetina no solo está aprobada para el tratamiento de la neuropatía dolorosa central en Japón, sino también para diversas patologías dolorosas (lumbalgia crónica, osteoartritis, fibromialgia) y la depresión mayor. Cabe destacar que gabapentin, como así tampoco, ningún antidepresivo tricíclico se

encuentra aprobado para el tratamiento de ninguna neuropatía en Japón.

La segunda línea de tratamiento se basa en la administración de tramadol, un analgésico opioide débil, debido al bajo riesgo de problemas de seguridad clínica asociados a su utilización a largo plazo. Finalmente, la tercera línea de tratamiento consiste en la administración de opiáceos fuertes (morfina, oxicodona, fentanilo en parche, buprenorfina).

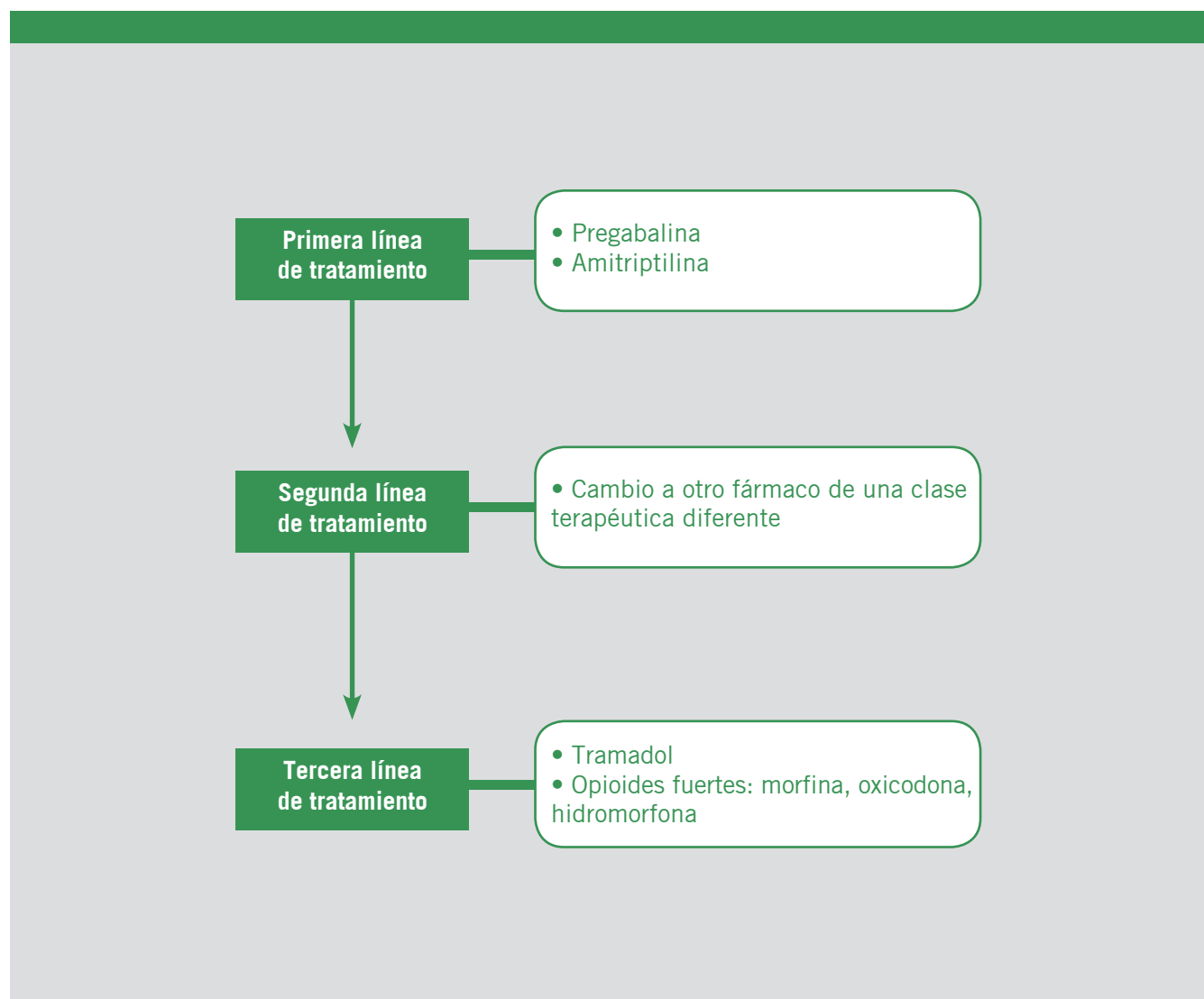
Gráfico 3. Algoritmo de farmacoterapia del dolor neuropático. Sociedad Japonesa de Clínicos del Dolor (2018).



La **guía práctica para el manejo del dolor neuropático para Sudáfrica (2012)** recomienda como terapia de primera elección del dolor neuropático central la administración de pregabalina y amitriptilina. De estas drogas, esta guía sugiere la elección de pregabalina debido a su perfil de tolerabilidad, la experiencia clínica consistente, escasas contraindicaciones y sus aspectos farmacocinéticos favorables. En caso de

falta de respuesta terapéutica, se sugiere cambiar a otros fármacos de primera línea o combinar con otras drogas si el tratamiento falla. Por otro lado, el uso de fármacos opioides, como por ejemplo el tramadol, se recomienda en casos de falla terapéutica de fármacos de segunda línea. No se recomiendan los fármacos cannabinoides debido a la falta de acceso en Sudáfrica.

Gráfico 4. Algoritmo terapéutico de la Guía práctica para el manejo del dolor neuropático para Sudáfrica (2012)



De acuerdo con la Guía de tratamiento del Dolor Neuropático del Grupo Asesor Terapéutico Australiano (2017) se sugiere la administración de pregabalina o gabapentin como terapia de primera línea del dolor secundario a medula espinal y dolor post-ACV. Los

antidepresivos tricíclicos (ATC) son recomendados para el tratamiento de primera línea del dolor post-ACV y como segunda opción terapéutica en el dolor posterior a lesión de la medula ósea (combinados con pregabalina o gabapentin).

Bibliografía

1. Finnerup Nanna, Kuner Rohini and Jensen Troels. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev.* 2021, 101(1): 259-301.
2. Muñoz Santiago, Mejías Delamano Alexis, Molina Jonathan, et al. Estado actual del tratamiento del dolor neuropático. *Psicofarmacología.* 2021, 21: 125.
3. Lombardo Leo and Wallace Mark. Assessment and treatment of Neuropathic Pain. *Practical Pain Management.* 2019
4. Mazzoglio MJ, Mejías Delamano A, Muñoz S, et al. *Psicofarmacología en esquema para el equipo interdisciplinario de salud mental.* Editorial Impresiones Buenos Aires. 2016. Segunda edición.
5. Bates D, Schultheis C, Hanes M, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Medicine.* 2019, 20: S2-S12.
6. Ko Y, Kim Y, et al. The pharmacological management of neuropathic pain. *Pain Clinical Updates.* 2010, 9: 582-92.
7. Finnerup Nanna. A review of central neuropathic pain states. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2008, 21: 586-89.
8. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology.* 2010, 17: 1113-23.
9. Schlereth Tanja. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology. *Neurological Research and Practice.* 2020, 2: 16.
10. Acevedo JC, Amaya A, León Casasola O, et al. Guidelines for the diagnosis and management of Neuropathic Pain: Consensus of a Group of Latin American Experts. *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy.* 2009, 23(3): 261-81.
11. American Society of Anesthesiologists Task Force and American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology.* 2010, 112: 1-1.
12. Chetty S, Baalbergen E, Bhigjee AI, et al. Clinical practice guidelines for management of neuropathic pain: expert panel recommendations for South Africa. *S Afr Med J.* 2012, 102(5): 312-25.
13. Management of Neuropathic Pain for Adults in Primary Care. National Health Services (NHS), United Kingdom. 2018
14. Finnerup Nanna, Sindrup Soren Hein and Jensen Troels. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010, 150: 573-581.
15. Szok Délia, Tajti János, Nyári Aliz, et al. Therapeutic approaches for peripheral and central Neuropathic Pain. Review article. *Behavioural Neurology.* 2019, 1-13.
16. Cavalli Eugenio, Mammana Santa, Nicoletti Ferdinando, et al. The neuropathic pain: an overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology.* 2019, 33: 1-10.
17. Guidelines for the pharmacological treatment of neuropathic pain. 2017. Western Australian Therapeutic Advisory Group (WATAG).

Anexos

Anexo 1. Fármacos aprobados para el tratamiento del dolor neuropático en la República Argentina.

Fármaco	Dolor neuropático diabético	Dolor neuropático postherpético	Dolor neuropático central
Duloxetina	X		
Amitriptilina	X	X	
Pregabalina	X	X	X
Gabapentin	X	X	

Anexo 2. Presentaciones de los fármacos aprobados para el tratamiento del dolor neuropático disponibles en la República Argentina.

Fármaco	Grupo terapéutico	Presentaciones
Duloxetina	IRSN	Comprimidos (30 y 60 mg), cápsulas (30 y 60 mg)
Pregabalina	Gabapentinoide	Cápsulas (25, 50, 75, 100, 150 y 300 mg), comprimidos birranurados (75, 100 y 150 mg) solución oral
Gabapentin		Comprimidos (100, 300 y 600 mg), cápsulas (100, 300 y 400 mg)
Amitriptilina	ATC	Comprimidos (10, 25 y 75 mg)