

Recomendaciones de tratamiento farmacológico del dolor neuropático

Recommendations for pharmacological treatment of neuropathic pain

Juan Antonio Valverde Espinoza.¹

Resumen

El dolor es una desagradable experiencia universal. El dolor neuropático es, por lo general, poco reconocido y manejado de forma deficiente. Esta revisión se enfoca en patologías frecuentes que producen dolor neuropático crónico, además, se considera la evidencia actual sobre el tratamiento farmacológico de este tipo de dolor y se incluyen medicamentos moduladores no opioides y opioides en el control de esta afección. Además, se compara la evidencia de la literatura internacional con los lineamientos institucionales costarricenses en el manejo del dolor neuropático, para contrastar ambos abordajes en la actualidad. El manejo no farmacológico del dolor neuropático está fuera del alcance de este artículo.

Palabras clave: dolor neuropático, neuropatía, neuromoduladores, opiáceos

Abstract

Pain is an universal uncomfortable experience. Neuropathic pain is, in general, under-recognized and deficiently treated. This article focuses on common pathologies which produce chronic neuropathic pain, and reviews current evidence-based guidelines on pharmacological treatment of this kind of pain, including non-opioid neuro-modulating drugs and opioid medications to control this illness. It is also compared this current evidence on international literature to the recommended guidelines of the institutional practice in Costa Rica, in order to point at the existent contrast in both approaches. The non-pharmacological treatment for neuropathic pain is beyond the scope of this article.

Key words: neuropathic pain, neuropathy, neuro-modulating drugs, opioids

¹Médico neurólogo e internista, Hospital Dr. Maximiliano Peralta, Caja Costarricense del Seguro Social. Correspondencia a: antvales@yahoo.com

Introducción

Definición de dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) define el dolor como “una experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial”.¹

A su vez, el dolor puede ser diferenciado en dolor nociceptivo y dolor neuropático. El primero se refiere al dolor producido por estímulo de nociceptores periféricos, como respuesta a un factor dañino externo o interno; es una reacción fisiológica natural de defensa, puede ser localizado o referido, y además responde generalmente de manera eficaz a los analgésicos comunes.^{1,2}

Dolor neuropático

El dolor neuropático es definido por la IASP como un dolor causado o iniciado por lesión o disfunción del sistema nervioso. Si el daño se localiza en el sistema nervioso central, se denomina dolor neuropático central. Si la lesión está ubicada en el sistema nervioso periférico, estamos ante la presencia del dolor neuropático periférico. El dolor neuropático difiere del dolor nociceptivo en su origen, en la presencia de trastornos de la sensibilidad aberrantes y poco definidos, como parestesias, disestesias, alodinia o pérdidas de sensibilidad en diferentes grados, en la pobre respuesta a analgésicos comunes y en la necesidad de usar neuromodulación con antidepresivos, anticonvulsivantes o analgesia con narcóticos para su control.^{1,2}

Esta revisión se enfocará en el manejo del dolor neuropático producido por polineuropatías sensitivas dolorosas, sin detenerse en neuropatías motoras o autonómicas. Las polineuropatías son un grupo de enfermedades que afectan los nervios periféricos, y cuyas causas son muy amplias, por ejemplo, la diabetes mellitus, el alcoholismo y los déficits nutricionales, las neuropatías idiopáticas de fibra pequeña, las neuralgias y dolores por atrapamiento nervioso, la amiloidosis y el síndrome de dolor complejo regional tipo I.³

Los medicamentos y tóxicos desempeñan un papel importante en el desarrollo de algunas neuropatías dolorosas. Ejemplo de esto son el mercurio, el arsénico y el talio. Los agentes quimioterapéuticos típicamente están relacionados en la génesis de neuropatías dolorosas, principalmente los alcaloides derivados de la vinca (vincristina), los compuestos de platino (cisplatino y carboplatino), taxanes (paclitaxel, docetaxel), talidomida y bortezomib.⁴

El dolor neuropático se presenta predominantemente en las neuropatías con afectación de las fibras pequeñas ligeramente mielinizadas y las no mielinizadas (fibras A δ y C), aunque puede encontrarse también en neuropatías mixtas de fibras pequeñas y grandes, o incluso en neuropatías que solo involucran fibras grandes mielinizadas.⁴

Abordaje clínico

El diagnóstico de dolor neuropático puede ser problemático. A veces, la distinción clínica entre la modalidad nociceptiva y la neuropática no es tan clara, además, pueden coexistir. Asimismo, el dolor como tal es una sensación subjetiva, y debido a la característica de difícil definición del dolor neuropático, la interpretación de este por parte del médico es variable. A pesar de esta complejidad, existen algunos elementos únicos en la presentación clínica del dolor neuropático que permiten el apoyo para su diagnóstico y que deben buscarse durante el abordaje clínico.³

Anamnesis

Los síntomas positivos del dolor neuropático son frecuentemente descritos como molestias quemantes, lancinantes, como descarga eléctrica, trastornos de percepción de temperatura tanto en frío como en calor, sensación de agujas punzan-

tes, prurito incontrolable, hormigueos o sensaciones de puñaladas. La distribución en las polineuropatías suele ser distal en pies y ascender a las piernas, en forma simétrica y, en ocasiones, puede afectar también las manos, para dar la clásica distribución “en guante y calcetín”. Además, pueden acompañarse de trastornos autonómicos como alteración en la sudoración y la humectación de la piel, trastornos digestivos, disfunción sexual, regulación de la temperatura e hipotensión ortostática. Las sensaciones pueden empeorar por la noche, con el roce de la cobija o con el cambio de temperatura ambiental, o aparecer espontáneamente sin un claro estímulo externo.^{3,4}

Para describir adecuadamente las situaciones anteriores existe una terminología estandarizada. Se conoce como alodinia al dolor evocado por estímulos no dolorosos (ej. dolor evocado por el roce de la ropa). La hiperalgesia ocurre cuando un estímulo nocivo desencadena una respuesta al dolor exagerada (ej. el dolor que se desencadena al presionar los puntos de dolor en pacientes con fibromialgia, comparándolos con controles sanos). Si esta respuesta está retardada con respecto a la aplicación del estímulo, entonces se llama hiperpatía. Las parestesias son sensaciones anormales de aparición espontánea, como hormigueos o punzadas. Si estas sensaciones son muy displacenteras, generalmente quemantes, se conocen como disestesias.⁴

Examen físico

El examen clínico inicia con la inspección para detectar trastornos de coloración, piel y anexos, y cambios en el trofismo de las regiones comprometidas. La palpación permite percibir cambios de temperatura y características de la piel sobre estas regiones. Las diferentes modalidades de sensibilidad pueden ser evaluadas a la cabecera del paciente. Las fibras de tacto y vibración (A β) se revisan con una mota de algodón y con un diapasón de 128 Hz, respectivamente. Las fibras para dolor (C) se pueden evaluar con un objeto punzante, preferiblemente desechable y de madera, para evitar la transmisión de enfermedades o lesiones en el paciente. Las fibras para frío (A δ) y calor (C) se pueden evaluar con el metal frío o calentado del mismo diapasón, respectivamente.^{3,4}

Estudios de laboratorio

Los exámenes de laboratorio que pueden apoyar el diagnóstico etiológico de una polineuropatía dolorosa deben solicitarse de acuerdo con un buen juicio clínico, orientado por la historia clínica y el examen físico. Entre los estudios que se deben considerar de rutina se encuentran el hemograma, las pruebas bioquímicas, con especial énfasis en el metabolismo de la glucosa y el estado de la función renal y los electrolitos, el nivel de la vitamina B12, el VDRL (del cual no se hace énfasis en otras latitudes, pero en la región centroamericana no pierde vigencia), los marcadores inflamatorios, especialmente la velocidad de sedimentación globular y la proteína C reactiva. De acuerdo con los antecedentes clínicos, toman importancia también la serología por VIH u otros virus como los de hepatitis crónicas, las pruebas de función hepática, los análisis por enfermedades de la colágena, las pruebas de función tiroidea y la electroforesis de proteínas séricas y urinarias.^{3,4}

Existen también pruebas genéticas para algunas polineuropatías hereditarias, como la deficiencia de la alfa galactosidasa, que se determina cuando se sospecha enfermedad de Fabry. Los depósitos de amiloide se pueden detectar en aspirados de grasa o biopsias de mucosa oral o rectal; las biopsias de nervio sural ponen en evidencia las neuropatías de tipo vasculítico, y las biopsias de piel para determinar la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas son el método diagnóstico de las neuropatías de fibras pequeñas.^{3,4}

Estudios electrofisiológicos

En las neuropatías periféricas dolorosas los estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) suelen permanecer normales, debido a que en ellos se evalúan predominantemente las fibras grandes mielinizadas ($A\alpha$ y $A\beta$). En estos casos, se puede analizar específicamente los nervios plantar medial y plantar lateral que aumentan la sensibilidad del diagnóstico. Otros medios menos disponibles en el ámbito nacional son las pruebas sensitivas cuantitativas, que combinan un estímulo térmico o vibrátil con el registro subjetivo de intensidad del paciente. Finalmente, la evaluación del trastorno autonómico se puede complementar con pruebas sudomotoras y de evaluación de la función autonómica cardíaca.^{3,4}

Neuropatías específicas

Las polineuropatías periféricas que con mayor frecuencia cursan con dolor neuropático crónico son la diabetes mellitus, las neuropatías en el paciente con alcoholismo o con déficit nutricional (principalmente por trastornos de vitaminas del complejo B, en especial de tiamina) y las neuropatías de fibra pequeña de causa idiopática.⁵

Existe un grupo de causas misceláneas de polineuropatías dolorosas que se sospechan de acuerdo con la historia y exploración específica de cada paciente. Entre ellas se encuentran las neuropatías tóxicas o medicamentosas, las vasculitis y colagenopatías, la amiloidosis, la sarcoidosis, las neuropatías infecciosas, principalmente por virus de inmunodeficiencia humana, las paraneoplásicas y por discrasias sanguíneas, o bien, por trastornos metabólicos (hígado, riñón o tiroides). Aún después de un estudio extenso, hasta una tercera parte de las polineuropatías sensitivas dolorosas quedan sin una etiología clara, y se manejan con tratamiento sintomático.⁵

Cabe resaltar la importancia de reconocer las neuropatías tóxicas y medicamentosas, pues estas son, en general, reversibles, al suspender el agente causal. Sin embargo, esta tarea requiere de una alta sospecha clínica, pues no hay elementos clínicos ni electrofisiológicos que las diferencien de otras polineuropatías dolorosas.⁶

La mayoría de las neuropatías tóxicas involucran los axones más largos y causan disestesias, parestesias y debilidad, típicamente en distribución “en guante y calcetín”. Ejemplos de medicamentos que típicamente se asocian con esta complicación son los quimioterapéuticos, como el cisplatino, la talidomida y la vincristina. También se asocian la colchicina, isoniacida, cimetidina, sales de oro, hidralazina, fenitoína, metronidazol, litio, paclitaxel y dapsona, entre otros.⁶

La neuropatía periférica es el efecto limitante de dosis de todos los alcaloides de la vinca, siendo la vincristina el más tóxico de todos. Típicamente se presenta como una neuropatía dolorosa de fibra pequeña, después de 4 o 5 semanas de uso. Posteriormente, aparece una neuropatía autonómica, con hipotensión ortostática, disfunción eréctil y constipación. La exposición continua llevará, en etapa más tardía, al desarrollo de debilidad simétrica y distal. Esta última etapa se recupera rápidamente con el retiro del medicamento, pero hasta dos terceras partes de los pacientes

quedan con trastorno sensitivo y alteraciones electrofisiológicas.⁶⁻⁹

El cisplatino produce una neuropatía axonal sensitiva acumulativa por dosis, lo cual limita su administración. Además, daña el ganglio de la raíz dorsal, y produce un trastorno propioceptivo, arreflexia, dolor neuropático, disestesias y parestesias. Se puede confundir con una neuropatía paraneoplásica. La toxicidad por cisplatino puede persistir por períodos prolongados después del retiro.^{6,10}

En las neuropatías tóxicas y medicamentosas debe haber una correlación entre el tiempo de exposición al agente, las dosis utilizadas y la severidad de la sintomatología neuropática. La resolución de los síntomas después del retiro del tóxico provee una de las más fuertes evidencias de causalidad. No obstante, algunas neuropatías tóxicas continúan progresando por algunas semanas después de retirada la exposición deletérea, antes de estabilizarse o incluso mejorar. Esto se conoce como fenómeno de cabotaje (o de coasting).⁶ Finalmente, cuando el tóxico retirado es un medicamento necesario en el tratamiento del paciente, se deben considerar otras alternativas u opciones terapéuticas para evitar la reexposición al agente causal.

Tratamiento farmacológico

El dolor neuropático es tratado frecuentemente de forma inadecuada, sea por uso de medicamentos no efectivos en su manejo, como el acetaminofén y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), o bien, por usar medicamentos bien indicados pero en dosis subterapéuticas.¹¹

Para complicar aún más la situación, son muy pocos los estudios que permiten comparar entre los medicamentos que se usan en el tratamiento del dolor neuropático, aunado a que la selección de dichos fármacos debe tomar en cuenta la comorbilidad existente en cada paciente, como por ejemplo la coexistencia de trastornos de conducción cardíaca, epilepsia, trastornos del sueño, depresión, ansiedad o trastornos metabólicos hepáticos o renales, entre otros.^{2,11}

En general, muchos pacientes fallan en responder al dolor con la primer opción terapéutica escogida; en algunos estudios se señala que hasta un 50%. Sin embargo, la respuesta individual a un tratamiento es altamente variable, y un pacien-

te puede responder mal a una opción y bien a la siguiente, lo que lleva frecuentemente a un abordaje de ensayo y error para determinar la mejor escogencia. Para poder juzgar la efectividad de un tratamiento se requieren, como regla general, varias semanas de tratamiento en las dosis recomendadas correctas. Además, un medicamento específico puede controlar el dolor neuropático de diferentes etiologías. Finalmente, el abordaje no farmacológico del dolor neuropático queda fuera del alcance de este artículo, aunque existen diferentes revisiones al respecto.^{11,19}

Tratamiento no opioide

a) Medicamentos de primera línea

a.1. Antidepresivos con inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina

a.1.1 Tricíclicos

Los tricíclicos son, probablemente, los medicamentos con mayor cantidad de estudios que comprueban su eficacia en el tratamiento de dolor neuropático crónico. La amitriptilina en dosis de 75 mg/d tiene un NNT (número necesario para tratar) de 6. Además, estos medicamentos son baratos y controlan la depresión, la cual es una frecuente comorbilidad en pacientes con dolor crónico. Este grupo farmacológico también puede considerarse en pacientes con insomnio.¹¹⁻¹³

Las aminas secundarias, como desipramina y nortriptilina, son recomendables sobre la amitriptilina, pues producen un menor perfil de efectos secundarios, sin embargo, en el medio nacional no están disponibles. La imipramina cuenta con menor evidencia que la amitriptilina y posee similar perfil de efectos secundarios.¹¹⁻¹³

Los efectos indeseables más frecuentes de los tricíclicos son anticolinérgicos, como xerostomía, retención urinaria, visión borrosa, constipación, hipotensión ortostática. La somnolencia es otro factor limitante, principalmente en población productiva laboralmente. Otro efecto que se debe vigilar es la cardiotoxicidad, que se produce predominantemente en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y dosis superiores a 100 mg/d de amitriptilina.¹¹

Se recomienda iniciarlos en dosis bajas, por ejemplo 12,5 mg de amitriptilina por la noche y titular ascendentemente cada 3 a 7 días hasta alcanzar dosis terapéuticas, las cuales no se recomienda que superen los 100 mg a 150 mg al día,

pues difícilmente serán toleradas por el paciente, a causa de los efectos secundarios. Por tanto, se recomienda, donde están disponibles, las aminas secundarias, nortriptilina o desipramina. Se requieren al menos unas 8 semanas de prueba del medicamento, con al menos 2 semanas a dosis plena, para evaluar su efectividad.¹¹

Los tricíclicos cuentan con evidencia de eficacia en dolor neuropático crónico por polineuropatía sensitiva dolorosa idiopática, en la secundaria a diabetes también, en la neuralgia postherpética, en el dolor neuropático post mastectomía y en el dolor neuropático central post ictus.¹¹

a.1.2. Inhibidores duales

Hay dos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRSN) con evidencia de eficacia en control de dolor neuropático: la duloxetina y la venlafaxina. Se recomienda iniciar la duloxetina en dosis de 30 mg diarios por una semana, y luego subir a 60 mg. El principal efecto secundario de este medicamento es náusea, el cual disminuye con esta titulación de dosis o al aplicarse después de una comida (desayuno o cena). La duloxetina tiene evidencia de efectividad en el control del dolor neuropático por polineuropatía diabética. Además, mejora el componente de depresión y ansiedad del paciente; su costo es mucho mayor que el de los antidepressivos tricíclicos. Se recomienda vigilar al paciente de cerca cuando hay insuficiencia hepática, renal, uso de alcohol o uso concomitante de tramadol.¹¹⁻¹³

La venlafaxina tiene evidencia de efectividad en la polineuropatía diabética dolorosa y en la idiopática. Se recomienda iniciar con 37,5 mg y titular a la semana a 75 mg. La dosis se puede incrementar hasta un máximo de 225 mg al día, con incrementos paulatinos semanales, de acuerdo con la tolerancia del paciente. Con frecuencia, se pueden presentar náuseas, como efecto secundario. La venlafaxina controla bien la comorbilidad de la depresión, es costosa al compararse con los tricíclicos, y debe suspenderse paulatinamente para evitar un síndrome de abstinencia.¹¹⁻¹³

a.2. Ligandos de canales de calcio $\alpha_2\delta$

a.2.1 Gabapentina y Pregabalina

Estos medicamentos se unen a la subunidad $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes, alterando la liberación de neurotransmisores.

La gabapentina tiene evidencia de eficacia en polineuropatía dolorosa idiopática, neuralgia postherpética, en dolor neuropático por cáncer y por síndrome de Guillain Barré, además, en dolor neuropático central por lesión de médula espinal. La evidencia es menos fuerte pero existente en control del dolor en síndrome del miembro fantasma y en polineuropatía diabética.¹¹⁻¹³

Se recomienda iniciar la gabapentina en dosis de 100 mg a 300 mg HS y titular cada 3 a 7 días, de acuerdo con la tolerancia del paciente, con aumentos de 300 mg y se reparten las dosis tres veces al día (TID), con una dosis máxima de 3600 mg diarios (1200 mg TID). En general, las que más se utilizan son dosis de 1800 mg diarios (600 mg TID), para balancear el efecto terapéutico con respecto a los efectos secundarios. Lo más frecuente con el aumento de las dosis es somnolencia y mareos. Debe tenerse especial cuidado si hay insuficiencia renal, en cuyo caso se deben reducir las dosis para evitar sedación prolongada.¹¹⁻¹³

La pregabalina se puede iniciar en dosis de 75 mg HS e incrementar cada semana hasta 300 mg en una sola toma nocturna o repartida BID. La dosis máxima recomendada es 600 mg repartidos en dos tomas por día; sin embargo, la sedación y los mareos son frecuentes en esta dosis. La pregabalina es más costosa que la gabapentina y al igual que esta, se debe reducir las dosis en insuficiencia renal.¹¹⁻¹³

Ambos medicamentos pueden producir edema periférico y aumento de peso. No obstante, son ventajosos en el control concomitante del insomnio, y en el caso de la venlafaxina, también tiene un efecto deseable en el control de la ansiedad. No tienen interacciones significativas con otros medicamentos. Finalmente, la venlafaxina parece tener un efecto adicional en control del dolor neuropático central post ictus.¹¹

a.3. Lidocaína tópica

a.3.1. Parche de Lidocaína al 5%

Tiene la ventaja de no causar efectos sistémicos y producir muy poca reacción a nivel local. Ha demostrado gran eficacia en el alivio de dolor neuropático focal o localizado, principalmente en polineuropatía dolorosa idiopática y neuralgia

postherpética, en especial cuando hay alodinia presente. No requiere titulación, sin embargo el costo es significativo. Se recomienda como máximo 3 parches diarios por no más de 18 horas de aplicación.^{11,14}

a.4. Antiepilépticos

a.4.1. Carbamacepina y Oxcarbacepina

Estos dos medicamentos se consideran de primera línea en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, y por extensión, aunque sin evidencia clara, se aplican en otras neuralgias. En ambos medicamentos debe darse una titulación de la dosis hasta alcanzar un balance entre el efecto terapéutico y los efectos secundarios. La sedación, el mareo y el desbalance de la marcha, así como la hiponatremia, son los efectos adversos más frecuentes.¹⁵

La carbamacepina suele iniciarse con 200 mg HS y se titula cada 3 a 7 días, según tolerancia, en dosis repartidas BID o TID. La respuesta varía mucho individualmente, pero las dosis usuales para el control de las neuralgias oscilan entre 1200mg y 1800 mg diarios (400-600 mg TID). Para la oxcarbacepina, el inicio típico es con 300 mg HS y se titula la dosis para un rango promedio entre 900 mg y 1800 mg diarios.

b) Otros medicamentos no opioides

Muchos otros medicamentos se han estudiado en dolor neuropático sin obtener resultados consistentes en el control del mismo. Su eficacia es inferior o no comprobada con respecto a los medicamentos de primera línea ya expuestos, por lo que no se recomienda su uso en esta indicación clínica, a menos que se haya fallado con las opciones recomendadas o que la comorbilidad del paciente pueda beneficiarse de estas posibilidades alternas.

Otros antidepresivos, como citalopram, paroxetina y bupropion, cuentan con al menos un estudio controlado con efectividad en dolor neuropático. Por tanto, pueden considerarse como opciones en pacientes que además tengan depresión.¹¹ El bupropión no se recomienda en pacientes con epilepsia, por una tendencia a bajar el umbral de las crisis convulsivas.

Los usos de carbamacepina y oxcarbacepina en otros dolores neuropáticos fuera de la neuralgia del trigémino no tienen resultados consistentes.

El valproato, la lamotrigina, la difenilhidantoína y otros anticonvulsivantes no cuentan con evidencia de efectividad en control del dolor neuropático. La capsaicina, el dextrometorfano, la memantina y la mexiletina son medicamentos que también han arrojado resultados variables, por lo que no cuentan con solidez para su recomendación en control de dolor neuropático.^{11,12}

Organización general del manejo del dolor neuropático

La siguiente es una recomendación de manejo general farmacológico del dolor neuropático, basado en la evidencia disponible:¹²

Paso 1

- Establezca el diagnóstico de dolor neuropático.
- Identifique, si es posible, la causa primaria del dolor neuropático y trátela, si no se encuentra, aplique tratamiento sintomático del dolor.
- Identifique comorbilidades que puedan afectar la farmacocinética y la farmacodinámica del tratamiento del dolor (cardiopatías, enfermedad renal o hepática, depresión, epilepsia, insomnio, etc).
- Explique el diagnóstico y tratamiento al paciente y establecer metas reales.

Paso 2

- Inicie el tratamiento de la enfermedad que produce el dolor neuropático, si se encuentra.
- Inicie tratamiento con alguno de los medicamentos de primera línea, a saber:

Antidepresivos

- Aminas tricíclicas secundarias (nortriptilina o desipramina).
- Bloqueadores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o inhibidores duales (venlafaxina o duloxetina).
- Usar aminas tricíclicas terciarias (amitriptilina) solo si las secundarias no están disponibles, debido al mayor número de efectos secundarios no deseados.

Ligandos $\alpha_2\delta$ de canales de calcio

- Gabapentina o pregabalina.

Lidocaína tópica

- Si el dolor neuropático es localizado o focal.

- Se puede usar sola o en combinación con los medicamentos de primera línea ya descritos.

Opioides

- Para exacerbaciones de dolor neuropático agudo o dolor neuropático por cáncer.
- Para control de dolor neuropático mientras se titulan las dosis de los medicamentos de primera línea.
- Solos o en combinación con los medicamentos de primera línea.
- Morfina y oxicodona son los más recomendables en agudo.¹⁶

Terapia no farmacológica

- Psicoterapia.
- Fisioterapia.

Paso 3

- Reevaluar control de dolor y calidad de vida del paciente en forma frecuente. Se debe alcanzar una dosis plena recomendada y usarla por varias semanas (generalmente de 8-12 semanas) para evaluar si el efecto es adecuado.
- Si hay una reducción sustancial del dolor (3/10 o menos en escala subjetiva de dolor) y el perfil de efectos secundarios es aceptable, continuar el tratamiento.
- Si se logra reducir el dolor de forma parcial con el primer tratamiento (4-7/10), agregar un segundo medicamento de la primera línea, preferiblemente con otro mecanismo de acción.
- Si no se logra un adecuado efecto (dolor >7/10 en escala subjetiva de dolor), cambiarse a otro medicamento de primera línea.

Paso 4

- Si hay falla de respuesta a los pasos anteriores, referir al paciente a un centro especializado de medicina de dolor para evaluar otras intervenciones.

Tratamiento opioide

La analgesia producida por los opioides se da por el efecto agonista sobre los receptores μ que se encuentran ampliamente distribuidos en las estructuras del sistema nervioso central y periférico. La mayoría de los estudios realizados en dolor neuropático han sido con neuropatía dia-

bética, neuralgia postherpética y dolor radicular compresivo.¹⁶

Los opioides más estudiados han sido tramadol, oxicodona, morfina y oximorfona. Estos medicamentos tienen evidencia A en control de dolor neuropático, sin embargo, diferentes guías internacionales los han relegado como segunda línea terapéutica debido a los riesgos de conductas de ingesta inapropiada, abuso, adicción y desviación del medicamento (uso o venta ilegal). No obstante, su uso adecuado es seguro en el alivio del dolor neuropático y se pueden combinar con los medicamentos de primera línea.¹⁶

Iniciando terapia con opioides

Si bien es cierto, la principal recomendación de uso de los opioides es el dolor agudo, una vez que se toma la decisión de usarlos en el dolor neuropático crónico, se recomienda iniciar un opioide de acción corta, como morfina u oxicodona.¹⁶

Si el paciente es nuevo en el uso de opioides, una dosis de 5mg a 10 mg de morfina u oxicodona cada 4 a 6 horas es recomendable, de acuerdo con la necesidad de alivio. Las dosis se pueden incrementar en 5 mg por toma cada día, hasta establecer la dosis total de opioide necesaria para llegar al alivio del dolor. Una vez establecida esta, se recomienda el paso a la dosis equivalente de una preparación del mismo medicamento de acción prolongada, para disminuir la frecuencia de las tomas y establecer un nivel sérico más estable.¹⁶

El efecto secundario más frecuente de los opioides es la constipación. Un número importante de efectos a nivel conductual y psicológico deben vigilarse: abuso, adicción, conductas aberrantes de uso, el desvío (uso o adquisición ilegal), tolerancia, depresión, ralentización cognitiva o somnolencia, síndrome de abstinencia, impotencia, amenorrea, trastornos del sueño e incluso agravamiento de la apnea obstructiva del sueño. Un aspecto importante es que, con la discontinuación de estos medicamentos, tanto en el uso agudo como crónico, los efectos adversos desaparecen. La metadona, sin embargo, en dosis mayores a 90 mg/d, puede prolongar el segmento QT, lo que predispone a la aparición de arritmias cardíacas.¹⁶

Terapia a largo plazo con opioides

Una vez evaluado el efecto a corto plazo con los medicamentos opioides, si hay un alivio mayor al 30% en la percepción subjetiva del paciente, se debe iniciar un control en un sistema multidisciplinario de manejo del dolor, que pueda ofrecer control y vigilancia en los aspectos relacionados con el uso crónico de estos fármacos; por ejemplo, en una clínica de dolor. El manejo crónico debe apegarse estrictamente a las buenas prácticas clínicas.¹⁶

Cuando se ha establecido una respuesta adecuada de control del dolor pero reaparecen las molestias un tiempo después de mantener la dosis meta, se denomina tolerancia. Una estrategia para resolver este problema es la rotación de opioides, con dosis equianalgésicas de acuerdo con la tabla siguiente:

Tabla 1. Dosis equianalgésicas de opioides¹⁶

| Droga | Dosis parenteral (mg) | Dosis oral (mg) | Duración (hrs) |
|--------------|-----------------------|-------------------|----------------|
| Morfina | 10 | 30 | 3 a 4 |
| Hidromorfona | 1,5 | 7,5 | 3 a 4 |
| Codeína | 130 | 200 | 3 a 4 |
| Oxicodona | - | 20 a 30 | 3 a 4 |
| Oximorfona | 1 | 10 | 4 a 6 |
| Hidrocodona | - | 30 | 3 a 4 |
| Levorfanol | 2 | 4 | 6 a 8 |
| Metadona | 1 a 2 | 3 a 5 | 6 a 8 |
| Fentanyl | 0,1 | 17 µg/h transderm | 48 a 72 |

La meperidina no es recomendable para uso crónico ni en forma parenteral. La metadona es altamente variable cuando se usa en forma crónica, por lo que las dosis equianalgésicas comparadas con morfina pueden variar de 4:1 a 14:1 (morfina:metadona). Además, tiende a acumularse en las personas mayores, sobretodo con insuficiencia renal. A pesar de lo anterior, la metadona tiene otro mecanismo de acción que puede ayudar en el control del dolor a nivel de los nervios periféricos, que es la inhibición de receptores de NMDA.¹⁶

El tramadol, que es un opioide sintético, tiene evidencia de funcionar de buena manera en el control del dolor en las polineuropatías, por su efecto sobre los receptores μ , además, bloquea

la recaptación de monoaminas a nivel del cuerno dorsal de la sustancia gris de la médula espinal, por lo que tiene un efecto periférico similar a los tricíclicos.¹³ El fentanyl en parches es el opioide con menor predisposición a constipación debido a su ruta de administración.¹⁶

La discontinuación del tratamiento a largo plazo se considera cuando el medicamento produce efectos secundarios intolerables, cuando la causa del dolor o el dolor mismo se ha controlado o revertido, cuando hay falla en la adherencia del paciente al control requerido para la administración del tratamiento, o bien, cuando aparecen conductas psicosociales inadecuadas con el medicamento.

La reducción se hace paulatinamente, en aproximadamente un 20% de la dosis usual diariamente, hasta la suspensión total. La metadona debe reducirse mas lentamente, entre un 5%-10% de la dosis, debido a su vida media más prolongada. Si a pesar de la discontinuación paulatina, se presenta síndrome de abstinencia, se puede manejar con clonidina en dosis de 0,5mg a 1 mg una o dos veces al día, hasta que desaparezcan los síntomas.¹⁶

Cuando se presenta adicción al medicamento, se debe buscar recomendación y apoyo con un especialista en este campo.

Tratamiento intervencional

Cuando las terapias anteriormente descritas son insuficientes para el control del dolor en un paciente específico, se deben considerar medidas intervencionales en el manejo del dolor. Debido a su complejidad, es difícil encontrar estudios comparativos que establezcan su impacto en el control del dolor neuropático. Sin embargo, hay estrategias que colaboran principalmente en el control de dolores focalizados.¹⁷

Estas intervenciones no sustituyen el tratamiento farmacológico, sino que vienen a ser complementarias. Entre ellas se pueden considerar las infusiones de opioides a nivel intratecal o epidural, el bloque de nervios, la estimulación del cordón espinal con dispositivos y la neurolysis química o física. Lo ideal es que los casos derivados a este tipo de tratamiento sean evaluados y manejados por un equipo multidisciplinario de profesionales con experiencia en el manejo de este tipo de intervenciones.

Tratamiento institucional en Costa Rica

De acuerdo con una norma institucional dictada por el Comité Central de Farmacoterapia de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), los medicamentos para Manejo Institucional del Dolor Neuropático se indican de la siguiente forma:¹⁸

Primera línea de tratamiento

- Imipramina: se inicia con 50 mg y se evalúa semanalmente el efecto. Dosis máximas de 150 mg/d en adultos y 100 mg en adultos mayores.
- Amitriptilina: se inicia con 30 mg, con reevaluación semanal y dosis máxima de 150 mg diarios.

Segunda línea de tratamiento

- Acetaminofén con codeína (combinación 500 mg acetaminofén + 30 mg codeína): se recomienda 1000/60 mg cada 6 a 8 horas, sin superar 2400 mg diarios del componente acetaminofén (o 150 mg de codeína).
- Tramadol (solo presentación parenteral de 100 mg/mL): se empieza con 50-100 mg cada 4 a 6 horas en adultos, sin exceder 400 mg/día. Para adultos mayores se recomiendan 50 mg cada 6 horas y no exceder 300 mg/d.
- No se hacen recomendaciones con respecto a otros tipos de opioides, y el tramadol para receta y uso crónico se ha limitado generalmente a las clínicas de dolor.

Tercera línea

- Carbamacepina: se inicia con 200 mg/d, se aumenta 200 mg diarios hasta alcanzar una dosis de mantenimiento usual de 400-800 mg/d, sin exceder 1200 mg/d.

Combinaciones

- Si con una de las opciones anteriores no se logra el control del dolor, se recomienda combinar medicamentos de primera y segunda línea, de segunda con tercera, o bien, de primera con tercera.

Medicamentos fuera de la lista oficial de medicamentos (LOM) de la CCSS

- Si con todas las medidas anteriores no se logra el control del dolor neuropático, se debe llenar un formulario de solicitud para el uso de gabapentina. No se contemplan otras posibilidades como pregabalina o parches de lidocaína. Tampoco está normado el uso de manejo intervencional del dolor.¹⁸

Es notoria la diferencia entre las recomendaciones institucionales de manejo de dolor neuropático y las recomendaciones internacionales basadas en evidencia. El mecanismo de formularios para el control de prescripciones de medicamentos no contemplados en estos lineamientos o en la LOM retarda el uso de medicamentos con evidencia en los pacientes con dolor neuropático, a pesar de las recomendaciones dadas por los médicos tratantes, tanto en la práctica general de primer nivel como a nivel de especialidad.

Por contraste, los medicamentos de primera línea, según evidencia, son manejados en forma cotidiana y frecuente por la mayoría de médicos generales y especialistas de diversas ramas en el control del dolor neuropático de los pacientes en la práctica privada, aunque muchas veces en dosis inferiores a las recomendadas para el control de la molestia.

Con respecto a los medicamentos opioides, existe el inconveniente, en las normas institucionales, de la corta dosis máxima recomendada de codeína, al estar combinada con acetaminofén, y de la preparación solamente parenteral del tramadol. No se hace ninguna recomendación con respecto a otras opciones orales de fácil manejo, como el mismo tramadol, la morfina, la metadona o la oxicodona. En todo caso, los opioides se encuentran bastante regulados en el uso agudo y casi que relegados a las clínicas de dolor para el uso crónico, lo cual ordena su prescripción pero con opciones limitadas.

Conclusión

El dolor neuropático constituye una difícil realidad para el paciente que lo padece. El reconocimiento y diagnóstico clínico es, en ocasiones,

difícil, como también lo es la investigación de sus causas. Probablemente, las principales etiologías en Costa Rica lo constituyan la diabetes mellitus y el abuso de etanol, aunque no existen estudios epidemiológicos al respecto. Una causa no infrecuente pero difícil de diagnosticar es la polineuropatía de fibra pequeña, pues solo hay clínica sensitiva y los estudios electrofisiológicos suelen ser normales, además, no hay estandarización de la determinación de terminaciones nerviosas en la muestra tisular, que es su diagnóstico definitivo.

Otro aspecto para tener en cuenta es que la respuesta al tratamiento es irregular y que, para determinar la mejor opción, es frecuente utilizar ensayo y error, de acuerdo con las opciones recomendadas de primera línea. En Costa Rica, lamentablemente, a nivel institucional no se cuenta con estas opciones, excepto por las aminas tricíclicas, que son, sin embargo, de tercera generación y producen un alto índice de efectos colaterales que las hacen, a veces, inmanejables para muchos pacientes. Los medicamentos opioides también están limitados a presentaciones poco ágiles de manejar y muy regulados para la práctica de primer nivel.

Con este panorama, los médicos clínicos deben esforzarse por mejorar el abordaje de este tipo de padecimiento –que frecuentemente complica otras comorbilidades y la calidad de vida de los pacientes que lo padecen–, con el objetivo de ofrecer mejores opciones terapéuticas, control y apoyo continuo, en pro de mejorar la funcionalidad de aquellos con dolor neuropático crónico.

Contribuciones

El autor realizó el trabajo total de revisión y redacción del artículo.

Conflictos de interés

Para la realización de este artículo se recibió apoyo logístico y económico por parte de Asofarma Costa Rica, con interés especial en utilizar el documento en la educación médica continua de médicos no neurólogos que puedan verse expuestos a reconocer dolor neuropático como parte de las enfermedades que manejan o los tratamientos farmacológicos que aplican.

Referencias

1. International Association for the Study of Pain. The subcommittee on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain 1986; suppl. 3: S1-S225.
2. Pérez-Molina I, Ayuga-Loro F. Dolor neuropático. Servicio de Neurología Hospital Virgen de la Salud de Toledo, España. Servicios de Salud de Castilla la Mancha. Área de Farmacia. http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/IX_04_DolorNeuropatico.pdf. Consultado 30 agosto de 2012.
3. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 699-708.
4. Freeman RL. Painful Peripheral Neuropathy: Diagnosis and Assessment. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009; 15(5): 13-29.
5. Pascuzzi RM. Peripheral Neuropathy. *Med Clin N Am* 2009; 93: 317-342.
6. London Z, Albers JW. Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neurol Clin* 2007; 25: 257-276.
7. Pace A, Bove L, Nistico C, et al. Vinorelbine neurotoxicity: clinical and neurophysiological findings in 23 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 61: 409-411.
8. Nozaki-Taguchi N, Chaplan SR, Higuera ES, et al. Vincristine-induced allodynia in the rat. *Pain* 2001; 93: 69-76.
9. Moudgil SS, Riggs JE. Fulminant peripheral neuropathy with severe quadriplegia associated with vincristine therapy. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1136-8.
10. Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 229-236.
11. O'Connor AB, Dworkin RH. Evidence-based treatment of chronic neuropathic pain using non-opioid pharmacotherapy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009; 15(5): 70-83.

12. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3): 237-251.
13. Francis DA, Christopher AT, Beasley BD. Conservative treatment of peripheral neuropathy and neuropathic pain. *Clin Podiatr Med Surg* 2006; 23: 509-530.
14. McCleane G. Topical analgesics. *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 825-839.
15. Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11): 1153-1169.
16. Backonja M. The role of opioid therapy in the treatment of neuropathic pain. *Continuum Life-long Learning Neurol* 2009; 15(5): 84-100.
17. Markman JD, Philip A. Interventional approaches to pain management. *Anesthesiology Clin* 2007; 25: 883-898.
18. Comité central de farmacoterapia. Dirección de farmacoepidemiología. Gerencia médica. Caja Costarricense de Seguro Social. Manejo Institucional del Dolor Neuropático. Circular institucional 2011.
19. Robinson JP. Chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007; 18: 761-783.