

Farmacia Abierta

Dolor neuropático

El dolor es un sistema de alarma que avisa de que hay un daño actual o potencial y permite proteger al organismo, actuando por tanto como un mecanismo de defensa. Por otra parte, el dolor constituye uno de los motivos de consulta más frecuentes; a su vez, el dolor es al mismo tiempo una sensación y una emoción, por lo que su definición es difícil, al igual que ocurre con su clasificación. En este contexto se encuadra el denominado dolor neuropático, el cual dada su severidad e incluso considerado las dificultades de tratamiento en algunos casos, merma considerablemente la calidad de vida del afectado.

En el presente artículo se actualizan los conocimientos existentes en relación con este tema.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA

Doctora en Farmacia y Máster en Atención Farmacéutica



El dolor neuropático se define como aquel que está causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso. Esta lesión puede afectar bien al sistema nervioso central (dolor neuropático central), o bien, al sistema nervioso periférico (dolor neuropático periférico).

La inclusión del término disfunción en la definición de este tipo de dolor, conlleva una cierta ambigüedad, pues permite encuadrar en esta categoría procesos tales como la fibromialgia o el síndrome del dolor regional complejo tipo I, en los cuales no se ha podido observar la existencia de una lesión en el sistema somatosensorial de conducción del dolor.

Por este motivo un consenso europeo¹ ha propuesto una nueva definición, según la cual el dolor neuropático es aquel que se produce como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial.

Epidemiología

Si bien el dolor neuropático es un problema común en la práctica médica, su prevalencia exacta es desconocida.

FARMACIA ABIERTA. Dolor neuropático

Estudios efectuados en Europa señalan que entre el 19 y el 31% de la población sufre dolor crónico. Se estima que en un 20% de los pacientes aquejados de dolor crónico, éste es de origen neuropático. Así pues, la prevalencia de dolor neuropático en Europa, se sitúa alrededor del 8% de la población general, lo que equivale actualmente a 50 millones de afectados, con una incidencia anual de un 1% aproximadamente.

En España, las cifras de prevalencia son muy similares a la media europea.

En otras zonas del planeta, como por ejemplo en América Latina, el dolor neuropático afecta a un 2% de la población, cifra muy probablemente subestimada.

Otro dato importante es que solo la mitad de los pacientes afectados por este tipo de dolor logra un adecuado alivio del mismo.

Por último, antes de finalizar este epígrafe conviene recalcar que la inmensa mayoría de los enfermos aquejados por este tipo de dolor, sufren cuadros de ansiedad, depresión y alteraciones en el descanso nocturno. En este sentido, un 65% de los afectados han restringido sus actividades diarias, mientras que un 80% refiere un notable descenso en su calidad de vida.

Etiopatogenia

La etiología del dolor neuropático es muy variada; las diferentes causas pueden agruparse en varios apartados:

- Traumatismos:
 - Cirugía.
 - Lesión de la médula espinal.
 - Amputación (dolor del miembro fantasma).
 - Lesiones por accidente.
- Alteraciones metabólicas:
 - Uremia.
 - Porfiria.
 - Diabetes.
 - Hipotiroidismo.
 - Amiloidosis.
- Compresión-atrapamiento:
 - Estenosis espinal.
 - Síndrome del túnel carpiano.
 - Radiculopatía crónica.
 - Otros síndromes de atrapamiento nervioso.
- Oncológicas:
 - Paraneoplásica.
 - Compresiva.
 - Yatrogénica.

- Infiltrativa.
- Metastásica.
- Isquemia-enfermedad vascular:
 - Panarteritis nodosa.
 - Íctus.
 - Lupus eritematoso sistémico.
- Infección:
 - Difteria.
 - Herpes zóster.
 - Tabes dorsal.
 - Lepra.
 - Sida.
 - Mononucleosis infecciosa.
- Deficiencias nutricionales:
 - Tiamina.
 - Niacina.
 - Piridoxina.
 - Neuropatía alcohólica.
- Autoinmune:
 - Esclerosis múltiple.
 - Sarcoidosis.
- Toxinas:
 - Metales: oro, mercurio, plomo, arsénico.
 - Fármacos quimioterápicos: cisplatino, vincristina.
 - Sustancias orgánicas.
 - Otros fármacos: isoniazida, nitrofurantoína, hidralazina, fenitoína.
- Genéticas:
 - Neuropatías sensitivas hereditarias.
 - Enfermedad de Fabry.
- Otras:
 - Polineuropatía crónica progresiva o recurrente.
 - Siringomielia.
 - Síndrome de Guillain-Barré.
 - Crisis epilépticas parciales sensitivas dolorosas.

Respecto a la fisiopatología del dolor neuropático, conviene recordar que el dolor en sí es un mecanismo de protección, el cual se produce cuando un estímulo (mecánico, térmico o químico) activa los correspondientes receptores (nociceptores), que hacen que la información llegue a los centros nerviosos superiores generando las típicas propiedades sensoriales y emocionales del dolor.

En el caso del dolor neuropático, el mecanismo de transmisión del dolor se ve modificado, tanto a nivel del sistema nervioso periférico, como a nivel del sistema nervioso central. Estas alteraciones tienden a ampliar y a distorsionar las señales aferentes. El resultado es que el estímulo doloroso se magnifica, e incluso puede

mantenerse en ausencia de estímulo externo. En este sentido, los mecanismos implicados en la producción de este dolor, son los siguientes:

- Estimulación directa de las neuronas sensitivas del dolor.
- Descarga automática de los nervios lesionados.
- Desafuerenciación.
- Dolor mediado por el sistema nervioso simpático, con facilitación del dolor mediado por esta vía.
- Activación de las fibras sensitivas A.
- Déficit de los mecanismos inhibitorios centrales.

Clasificación

En función de su origen, el dolor neuropático puede ser:

- Central: suele ser debido a lesiones que afectan al cerebro y/o a la médula espinal.
- Periférico: es consecuencia de lesiones de nervio periférico, plexos nerviosos o raíces medulares dorsales.
 - Los cuadros clínicos con dolor neuropático de origen central incluyen:
 - Cuadros post-accidente vascular encefálico.
 - Lesión medular.
 - Siringomielia.
 - Mielitis.
 - Esclerosis múltiple.

En lo referente a los cuadros clínicos de dolor neuropático de origen periférico, dichos cuadros son los siguientes:

- Radiculopatías.
- Neuropatía por VIH.
- Neuralgia postherpética.
- Neuralgia del trigémino.
- Neuropatía diabética.
- Síndrome del dolor regional complejo.
- Injuria nerviosa post-traumática.
- Dolor del miembro fantasma.

Clínica

Las características del dolor neuropático dependen del mecanismo fisiopatológico implicado, así como de factores ambientales y personales.

Por otra parte, los pacientes aquejados de dolor neuropático presentan síntomas múltiples y complejos, siendo posible que un mismo enfermo presente más de un síntoma, el cual puede ser debido a más de un mecanismo fisiopatológico.

En general, los síntomas se ubican en el área inervada por el nervio afectado.

Otro punto importante es la dificultad para describir ese dolor, el cual es referido por los pacientes de forma muy diversa: ardor, sensación de apuñalamiento, descarga eléctrica,...

En el contexto de la clínica del dolor neuropático, se distingue entre síntomas positivos y síntomas negativos. Los primeros indican respuestas neurosensoriales anormales, mientras que los segundos señalan un déficit sensorial.

Antes de entrar a describir estos síntomas es conveniente distinguir claramente entre disestesia y parestesia:

- La disestesia hace referencia a una sensación anómala desagradable.
- La parestesia se refiere a una sensación anómala no desagradable.

Otra consideración necesaria es la distinción entre el dolor neuropático espontáneo y el dolor neuropático provocado: el primero puede ser continuo o paroxístico, mientras que el segundo puede deberse a estímulos inocuos (alodinia) o a estímulos nocivos (hiperalgesia).

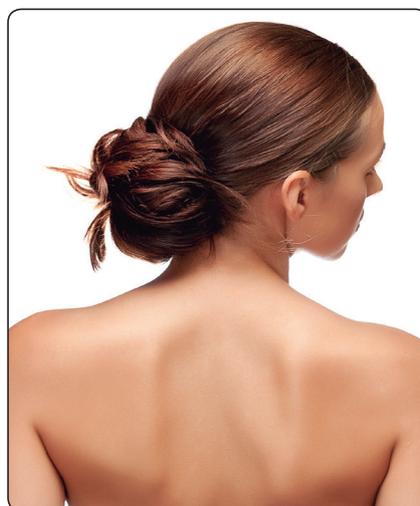
Una vez establecidas estas puntualizaciones, se indica qué es lo que se entiende por síntomas positivos y negativos, respectivamente.

Los síntomas positivos incluyen parestesias, dolor espontáneo (manifestado como dolor quemante, dolor lancinante o dolor profundo) y dolor provocado (cuya consecuencia puede ser la aparición de alodinia o hiperalgesia).

Los síntomas negativos incluyen déficits sensitivos en todas sus modalidades, con presencia de hipoestesia e hipoalgesia o anestesia.

Diagnóstico

El diagnóstico del dolor neuropático es fundamentalmente clínico. Conviene recordar que este tipo de dolor suele estar infradiagnosticado, y por consiguiente, infratratado. De ahí la importancia de



La inmensa mayoría de los enfermos aquejados por este tipo de dolor, sufren cuadros de ansiedad, depresión y alteraciones en el descanso nocturno

efectuar un diagnóstico correcto, el cual conducirá al establecimiento de un adecuado tratamiento, con las correspondientes mejoras en la salud del afectado e igualmente en la relación coste/beneficio a nivel social.

Para efectuar dicho diagnóstico se requiere historia clínica, examen físico y pruebas complementarias (analítica, pruebas de imagen, pruebas neurofisiológicas,...).

Historia clínica

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico de este tipo de dolor es fundamentalmente clínico; es por ello que evaluar la descripción verbal que hace el paciente aquejado de dolor neuropático, permite diferenciarlo de otros tipos de dolor. Descripciones tales como sensación de pinchazo, calambre, hormigueo, quemazón, frío intenso,...., son típicas del dolor neuropático.

Además de las características del dolor, la historia clínica debe indagar sobre antecedentes de lesión focal, procesos infecciosos o procesos metabólicos que puedan servir de base para que aparezca el dolor neuropático.

Dicha historia también debe considerar los fármacos que esté tomando o haya tomado el paciente, así como una posible exposición a algún tipo de toxina.

Para documentar mejor la localización del dolor, son de utilidad los dibujos del dolor.

La intensidad del dolor puede medirse mediante escalas de evaluación, tanto verbales como numéricas.

Otras herramientas para detectar el dolor son determinados cuestionarios como el DN4 (*Douleur Neuropathique en 4 questions*), los cuales son bastante simples; dichos cuestionarios deben ser completados tanto por el paciente como por el clínico, y permiten alertar al médico sobre un posible dolor neuropático, que obviamente va a requerir de más estudios.

Examen físico

El examen clínico permite establecer la concordancia entre la historia clínica y la distribución del dolor, así como otros signos neurológicos, todo lo cual facilita un posible diagnóstico de dolor neuropático.

La presencia de déficits motores, hipoestusias e incluso cambios cutáneos ligados al sistema nervioso autónomo tales como palidez o rubor, los cuales tienden a aparecer sobre los territorios nerviosos afectados, apuntan hacia un probable cuadro de dolor neuropático.

Es fundamental delimitar con la mayor precisión que se pueda, cuál es la región afectada, intentando relacionarla con el recorrido de algún nervio.

Igualmente, el examen físico debe aportar información acerca de posibles patologías que sirvan de base para una lesión neurológica, lo cual ayuda a conocer la etiología del dolor neuropático.

Pruebas complementarias

● **Analítica.** Básicamente deben determinarse los niveles de hemoglobina glucosilada, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, anticuerpos y marcadores agudos de inflamación, así como serología de hepatitis y VIH.

Otras pruebas analíticas, como determinación de marcadores tumorales o pruebas genéticas, están en función de las sospechas diagnósticas existentes tras la anamnesis y el examen físico.

● **Prueba de imagen.** En este apartado se incluyen pruebas tales como el TAC o la RMN, cuya utilidad radica en su capacidad para detectar lesiones del sistema nervioso central o compresión de estructuras nerviosas.

● **Pruebas neurofisiológicas.** Se incluyen aquí diferentes pruebas, con una triple finalidad:

FARMACIA ABIERTA. Dolor neuropático

- Identificación de los territorios afectados.
- Determinación del grado de afectación de las estructuras nerviosas.
- Estudio de la tipología de las fibras nerviosas afectadas.

Algunas de las pruebas que pueden realizarse son las siguientes: electromiograma, electroneurograma, potenciales evocados, test del umbral doloroso, test sensitivo cuantitativo,...

● **Biopsia cutánea y de nervio sural.** Dado su carácter invasivo, sus indicaciones son muy concretas; a modo de ejemplo puede citarse la neuropatía de fibras nerviosas delgadas o la enfermedad de Fabry.

En definitiva, la biopsia se efectúa cuando los resultados proporcionados por las pruebas no invasivas, no son consistentes.

Es fundamental efectuar un correcto diagnóstico diferencial de cara a instaurar una terapia adecuada. En este sentido, cuadros como la neuropatía diabética pueden confundirse con la osteoartritis, la claudicación intermitente o el síndrome del túnel tarsiano.

Tratamiento

Una correcta evaluación y un adecuado diagnóstico son fundamentales para un tratamiento exitoso del dolor neuropático.

Al considerar el abordaje terapéutico del dolor neuropático, el objetivo inicial debe ser curar la causa que provoca el mencionado dolor; no obstante, ese abordaje etiológico no siempre es posible.

Otro punto importante, es el hecho de que el paciente en cuestión puede padecer otros tipos de dolor, como por ejemplo dolor lumbar asociado a problemas de columna o enfermedades músculo-esqueléticas.

Al mismo tiempo, como ya se ha mencionado anteriormente, en no pocos pacientes, el dolor neuropático va asociado a cuadros ansioso-depresivos y a trastornos del sueño, lo cual debe ser tenido en cuenta a fin de elegir la opción farmacológica más adecuada.

Es fundamental explicar claramente al afectado, los objetivos terapéuticos y las metas claras de alivio, indicándole que otras opciones no farmacológicas pueden reducir notablemente su dolor e incrementar su calidad de vida (terapia psico-

lógica, rehabilitación, fisioterapia, deporte, ...). Al mismo tiempo, ya que se trata de una condición crónica, el adecuado manejo del dolor requiere de una buena relación médico-paciente; la orientación y el soporte psicosocial de estos pacientes son muy necesarios.

En lo referente al abordaje farmacológico del dolor neuropático, conviene subrayar los siguientes puntos:

- El dolor neuropático responde mal a los analgésicos tradicionales (AINEs).
- Muchos de los pacientes afectados por dolor neuropático no consiguen un alivio satisfactorio del dolor, siendo bastante común la presencia de los efectos adversos de la medicación.
- Ningún fármaco funciona igual en todos los estadios del dolor neuropático, ni en todos los pacientes, por lo que el tratamiento debe ser siempre individualizado.
- Buena parte de los estudios clínicos que se han realizado, se han hecho en pacientes con neuralgia del trigémino, neuralgia postherpética y polineuropatía dolorosa; los fármacos que han resultado eficaces en estos cuadros dolorosos, son usados para tratar los diferentes tipos de dolor neuropático, tanto de carácter periférico, como de carácter central.

Los fármacos usados para tratar el dolor neuropático incluyen antiepilépticos, antidepresivos, opioides, lidocaína, ... Tales medicamentos se distribuyen en diferentes líneas de tratamiento de acuerdo con su efectividad. Se distinguen básicamente 3 líneas de tratamiento:

- **Primera línea:** antidepresivos tricíclicos, antidepresivos duales, neuromoduladores y anestésicos locales.
- **Segunda línea:** opioides.
- **Tercera línea:** antiepilépticos, otros antidepresivos y cannabinoides.

Antidepresivos tricíclicos

Su eficacia ha sido demostrada en el tratamiento del dolor neuropático, tanto central como periférico. El efecto analgésico es independiente del efecto sobre el estado anímico, por lo que pueden usarse en pacientes con dolor y sin depresión.

El compuesto más usado es la amitriptilina, aunque actualmente también se recomienda el empleo de nortriptilina y desimipramina. Estos últimos tienen un

mejor perfil de efectos adversos en comparación con el primero.

Sus principales efectos secundarios son de carácter anticolinérgico (estreñimiento, sequedad de boca, retención urinaria), aunque también se asocian a hipotensión ortostática, sedación, aumento de peso, confusión y trastornos cardíacos.

Entre sus ventajas se incluyen la administración una sola vez al día, bajo coste y utilidad en caso de que el paciente sufra, a su vez, de depresión.

Deben administrarse por la noche usando la dosis mínima que resulte eficaz. Su retirada debe efectuarse de modo gradual.

Antidepresivos duales

Se incluyen aquí los compuestos que actúan inhibiendo los receptores de serotonina y de noradrenalina. Su efecto benéfico es similar al de los compuestos antes mencionados, pero con un mejor perfil de efectos adversos.

Los compuestos empleados han sido duloxetina y venlafaxina.

La duloxetina ha sido situada en primer lugar por varias guías de práctica clínica, estando recomendada para el tratamiento del dolor neuropático asociado a la neuropatía diabética. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o glaucoma. El principal efecto secundario son las náuseas, las cuales pueden aliviarse con un antiemético empleado durante los primeros días de tratamiento.

La venlafaxina ha mostrado utilidad para combatir otras polineuropatías dolorosas, no sólo la diabética, pero carece de eficacia en la neuropatía postherpética. Su asociación a cuadros de hipertensión arterial, ha limitado su uso.

Neuromoduladores

Estos compuestos actúan disminuyendo la liberación de glutamato, norepinefrina y sustancia P a nivel del sistema nervioso central.

Los fármacos englobados en este apartado, tienen acción analgésica, antiepiléptica y ansiolítica. Los compuestos empleados para combatir el dolor neuropático incluyen gabapentina y pregabalina, los cuales son útiles para combatir el dolor neuropático crónico, especialmente cuando éste es de tipo lacerante o quemazón.

Existen numerosos estudios clínicos

efectuados con gabapentina; es este un fármaco seguro y con pocas interacciones farmacológicas, aunque es aconsejable reducir la dosis en caso de insuficiencia renal y en ancianos.

La pregabalina es un compuesto de aparición más reciente, aunque en los estudios disponibles se ha demostrado su utilidad en el tratamiento del dolor neuropático, especialmente en el dolor post-ictus. Su ventaja sobre el anterior es de tipo farmacocinético y se traduce en un menor tiempo de titulación.

Los principales efectos adversos de ambos medicamentos son fundamentalmente la somnolencia y el mareo.

Anestésicos locales

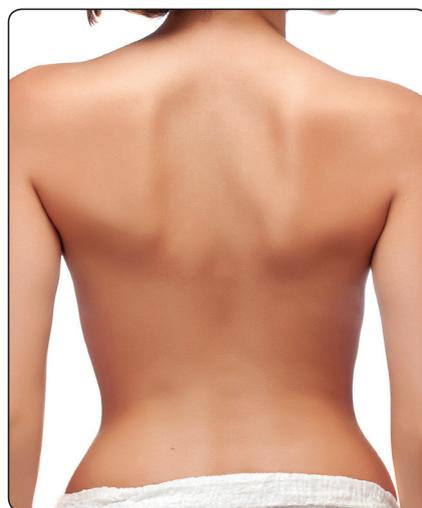
Los fármacos usados para tratar el dolor neuropático incluidos en este grupo farmacológico son la lidocaína y la capsaicina, administradas ambas por vía tópica. La lidocaína es el compuesto más usado, estando disponible en forma de gel y de parches. Este fármaco ha resultado útil en el tratamiento de la neuralgia postherpética y en la alodinia por diversas causas neuropáticas. Sus efectos secundarios son mínimos, habiéndose descrito de forma muy ocasional reacciones locales. La capsaicina, disponible en forma de parches y de gel, ha resultado útil para tratar la neuralgia postherpética en VIH. Su principal efecto secundario es la sensación de quemazón en la zona aplicada; ocasionalmente pueden aparecer prurito y eritema. Usualmente estos efectos adversos desaparecen al cabo de varios días de tratamiento.

Opioides

Tradicionalmente se ha creído que los opioides carecían de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado su utilidad para tratar diversos tipos de dolor neuropático.

Conviene distinguir entre opioides suaves como el tramadol, y otros de mayor potencia tales como la buprenorfina, la oxicodona o la metadona.

El tramadol es un opioide dual pues tiene un doble mecanismo de acción, actuando sobre los receptores opiáceos μ e inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina. Comparado con los opioides μ -puros, es útil para tratar los mismos tipos de dolor neuropático que



El diagnóstico de este tipo de dolor es fundamentalmente clínico; es por ello que evaluar la descripción verbal que hace el paciente aquejado de dolor neuropático, permite diferenciarlo de otros tipos de dolor

estos, aunque su potencia analgésica es menor, pero con la ventaja de un mejor perfil de efectos adversos.

Otros analgésicos opioides de mayor potencia (buprenorfina, oxicodona, ...) son útiles en diversos tipos de dolor neuropático, con la ventaja de que su acción se inicia de forma inmediata, pero presentan importantes efectos adversos (náuseas, vómitos, estreñimiento, vértigos, ...). Es aconsejable iniciar el tratamiento con presentaciones de acción rápida, pasando posteriormente a presentaciones de acción lenta.

Antiepilépticos

Estos compuestos incluyen carbamazepina (neuralgia del trigémino), oxcarbazepina (similar a la carbamazepina, pero con mayor tolerancia y menor potencial de interacciones), lamotrigina (dolor neuropático generalizado) y ácido valproico. Su efectividad es cuestionable, o bien, sólo son útiles para tratar un tipo de dolor neuropático concreto.

Otros antidepressivos

Compuestos tales como el bupropión, el citalopram o la paroxetina han sido usados para tratar el dolor neuropático,

pero las evidencias existentes sobre sus beneficios son muy limitadas, lo cual hace que se consideren fármacos de tercera línea.

Cannabinoides

Los compuestos estudiados actúan por un mecanismo de neurotransmisión retrógrada, desde las neuronas postsinápticas hacia las presinápticas. Los compuestos sintéticos han sido usados para el tratamiento del dolor neuropático central en la esclerosis múltiple; no obstante existe muy poca evidencia sobre su utilidad, por lo que son relegados a la última línea de tratamiento. □

Bibliografía

- Alavena MP, Sánchez MJ, Yusta A. Protocolo diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático. *Medicine* 2011;10(77):5255-8.
- Boivie J. Dolor de origen central. En: Serra J (eds.). *Tratado del dolor neuropático*. Buenos Aires, Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. p. 429-34.
- Busquets C, Faulí A. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2012;13(3):103-9.
- Correa-Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Med Clin Condes*, 2014;25(2):189-99.
- Cruciani RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Rev Soc Esp Dolor* 2006;5:312-27.
- Flórez S, León M, Torres M, Reyes F, Serpa JC, Ríos AM. Manejo farmacológico del dolor neuropático. *Rev Col Anest* 2010;37(4):356-72.
- Malón MM, Gorricho J, Otano M. Dolor neuropático y tratamiento. Muchas preguntas en el aire. *Boletín Información Farmacoterapéutica de Navarra*, 2011;19(1):1-14.
- Maritza V. Dolor neuropático. *Rev Med Clin Condes*, 2014;25(4):625-34.
- Martínez-Salio A, Gómez de la Cámara A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(6):629-36.
- Pedraza L. Dolor neuropático. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Med Clin Condes*, 2007;18(3):233-8.
- Pérez I, Ayuga F. Dolor Neuropático. *Boletín Farmacoterapéutico del SESCAM* 2008; IX (4):5-8.
- Rey R. Tratamiento del dolor neuropático. Revisión de las últimas guías y recomendaciones. *Neurol Arg*. 2013;5(S1):S1-S7.
- Valverde JA. Recomendaciones de tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Neuroeje* 2012;25(2):51-61.

Notas

- ¹ Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.