

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**



**MONOGRAFIA MEDICA**

**ANTIDEPRESIVOS EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO.**

**ESTUDIANTE:**

José Roberto Sandoval Rosales

**CARNÉ:**

201131445

Jrsaro2803@gmail.com

**ASESOR:**

Dr. Luis Fernando Vásquez Solórzano  
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

Colegiado: 15,195

**REVISOR:**

Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

Colegiado: 11,055

**San Marcos, junio de 2,023.**

## INDICE.

<b>Contenido</b>	<b>No. Pag.</b>
1. TITULO.....	X
2. RESUMEN.....	XI
3. SUMARY.....	XII
4. INTRODUCCION.....	1
5. NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	3
6. ARBOL DE PROBLEMAS.....	4
7. OBJETIVOS.....	5
8.1 General:.....	5
8.2. Específicos:.....	5
8. CUERPO DE LA MONOGRAFIA.....	6
8.1. GENERALIDADES DEL DOLOR NEUROPATICO.....	6
8.2. DIAGNOSTICO DE DOLOR NEUROPATICO.....	20
8.3 COMORBILIDADES ASOCIADAS.....	34
8.4 ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR NEUROPATICO.....	59
8.5 TRATAMIENTOS COADYUVANTES EN EL DOLOR NEUROPATICO.....	73
9 CONCLUSIONES.....	85
10 RECOMENDACIONES.....	86
11 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	87
12 BIBLIOGRAFÍA.....	88
13 ANEXOS.....	95

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

<b>DIRECTOR:</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro
<b>SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:</b>	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M
<b>REPRESENTANTE DOCENTES:</b>	Ing, Agr. Roy Walter Villcacinda M
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COORDINACIÓN ACADEMICA.**

PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinadora Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador carrera de técnico en producción agrícola e ingeniero agrónomo con orientación en agricultura sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador carrera de pedagogía y ciencias de la educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora carrera de trabajo social, técnico y licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador carrera de administración de empresas, técnico y licenciatura.
Licda. María Daniela Paiz Godínez	Coordinadora carrera de abogado y notario y licenciatura en ciencias jurídicas y sociales.
Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez	Coordinadora carrera de médico y cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador pedagogía extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinador extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinador extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador extensión Tacaná.

Lic. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador instituto de investigación
Lic. Mario René Requena	Coordinador de área de extensión
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador carrera de ingeniería civil
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador carrera de contaduría pública y auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador extensión ixchiguan.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador carrera de profesorado bilingüe.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador carreras sociología, ciencias políticas y relaciones internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO**

<b>COORDINADOR DE LA CARRERA</b>	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez.
<b>COORDINACIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS</b>	Ing. Genner A. Orozco
<b>COORDINACIÓN DE CIENCIAS SOCIALES</b>	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
<b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN</b>	Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez
<b>COORDINACIÓN DE CIENCIAS CLÍNICAS</b>	Dra. María Elena Solórzano

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

<b>PRESIDENTE</b>	Ing. Agr. Juan José Aguilar
<b>SECRETARIA</b>	Licda. María Elisa Escobar
<b>VOCAL I</b>	Dr. Manglio Alejandro Ruano
<b>VOCAL II</b>	Ing. Genner A. Orozco
<b>VOCAL III</b>	Dra. Maria Elena Solorzano
<b>VOCAL IV</b>	Dra. Maria Rebeca Bautista

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

<b>DIRECTOR</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro
<b>COORDINADOR ACADÉMICO</b>	PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
<b>COORDINADORA DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO</b>	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
<b>ASESOR</b>	Dr. Luís Fernando Velásquez Solórzano
<b>REVISOR</b>	Dr. Jorge Gutiérrez Hazbun



## **DEDICATORIA.**

### **A DIOS.**

Por darme la oportunidad de culminar mis estudios universitarios, guiándome en todo momento y permitiéndome disfrutar del proceso con sus infinitas bendiciones.

### **A MIS PADRES.**

Roberto Sandoval y Doris Rosales una dedicatoria muy especial porque me han brindado su apoyo incondicional, quienes, con su amor, su tiempo, su ejemplo y su vida, me han permitido llegar a cumplir este sueño. Gracias por impulsarme a nunca darme por vencido y exigirme siempre ser mejor persona, me siento muy afortunado de tenerlos como padres.

### **A MI ESPOSA.**

Alejandra López por ser mi compañera de vida y compartir este sueño que quizás en momentos difíciles dudamos en poder cumplirlo y hoy es una realidad, gracias por tu amor.

### **A MI HIJO.**

José Alejandro por convertirse en mi mayor motivación y por enseñarme el amor más grande que existe, verte sonreír orgulloso de mi profesión se convirtió en mi mejor recompensa, que este triunfo te sirva de ejemplo, te amo hijo.

### **A MIS HERMANOS.**

María Alejandra y Sergio Roberto gracias por ser mis amigos del alma, por todos esos momentos inolvidables, por su cariño y apoyo incondicional en todo momento.

### **MI FAMILIA.**

A mis abuelitos que en paz descansen, a mis Suegros, tíos, primos, sobrinas y cuñados por su confianza, cariño y apoyo.

### **A MIS AMIGOS.**

Por estar en los buenos y malos momentos y permitirme disfrutar de la vida estudiantil, gracias por todos esos momentos inolvidables.

### **A MIS MAESTROS.**

Gracias a todos por compartirme sus conocimientos y ser maestros brillantes. En especial al Dr. Jorge Gutierrez por sus enseñanzas y apoyo brindado desde el

inicio de la carrera hasta el día de hoy, al Dr, Juan Crisostomo De León por sus enseñanzas que fueron básicas para mi formación y al Dr, Gustavo Sigüenza que en paz descanse por exigirme al máximo y por permitirme demostrarme que soy capaz.

**A MI ASESOR A MI REVISOR.**

Dr. Luis Vásquez, Dr. Jorge Gutiérrez por su apoyo, amabilidad y tiempo brindado durante todos los años de la carrera.

**A LA TRICENTENARIA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.**

Por ser mi alma mater, grande entre las del mundo y la mejor universidad de Guatemala, gracias por permitirme el gran orgullo de ser San Carlista.

## **1. TITULO**

**Antidepresivos en el tratamiento del dolor neuropático.**

## 2. RESUMEN

El dolor neuropático frecuentemente es subdiagnosticado y subtratado, realizar un diagnóstico identificando el tipo y origen del dolor e instituir un manejo precoz y apropiado logra resultados en salud y efectos costo-beneficiosos en la sociedad. Frente a la sospecha de dolor neuropático, la evaluación debe considerar la historia y examen clínico, el diagnóstico de la enfermedad o evento causal y la evaluación del impacto del dolor sobre la funcionalidad.

En la mayoría de los Sistemas de Salud, la atención primaria es la puerta de entrada, proveyendo acceso a los servicios especializados de la atención secundaria. El dolor es por ello una condición observada principalmente en la atención primaria de salud, junto con el progresivo conocimiento sobre el dolor neuropático y su prevalencia, el médico de atención primaria ha adquirido relevancia en el diagnóstico y tratamiento de éste. Actualmente hay consenso de cómo se debe evaluar el dolor neuropático en la atención primaria, aunque esta evaluación detallada no puede ser realizada completamente durante la primera consulta, puede iniciarse en ella, siendo el factor más importante tener presente y contemplar dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de existencia de dolor.

Las razones principales por las cuales el médico de atención primaria o médico general es relevante en el manejo del dolor neuropático es que este es común, y tiene una alta prevalencia en la atención primaria de salud, el reconocimiento del Dolor es posible para cualquier médico clínico interesado después de un entrenamiento adecuado, el tratamiento del mismo debe ser realizado sin retraso, la farmacoterapia con agentes de primera línea con antidepresivos y anticonvulsivantes es simple y adecuada para médicos no especialistas, el apoyo del paciente es más fácil en la atención primaria de salud y el seguimiento es más factible en el lugar habitual de atención del paciente.

**PALABRAS CLAVE:** Dolor, diagnostico, clínica, antidepresivos, tratamiento.

### 3. SUMMARY

Neuropathic pain is frequently underdiagnosed and undertreated. Carrying out a diagnosis by identifying the type and origin of the pain and instituting early and appropriate management achieves health outcomes and cost-benefit effects on society. When faced with suspicion of neuropathic pain, the evaluation should consider the history and clinical examination, the diagnosis of the disease or causal event, and the evaluation of the impact of pain on functionality.

In most Health Systems, primary care is the gateway, providing access to the specialized services of secondary care. Pain is therefore a condition observed mainly in primary health care, together with the progressive knowledge about neuropathic pain and its prevalence, the primary care physician has become relevant in its diagnosis and treatment.

There is currently a consensus on how neuropathic pain should be evaluated in primary care, although this detailed evaluation cannot be completely carried out during the first consultation, it can be started there, the most important factor being to keep in mind and contemplate within the differential diagnosis the possibility existence of neuropathic pain.

The main reasons why the primary care physician or general practitioner is relevant in the management of neuropathic pain is that it is common, and has a high prevalence in primary health care, the recognition of pain is possible for any clinician concerned after proper training, treatment should be done without delay, pharmacotherapy with first-line agents is simple and suitable for non-specialist physicians, patient support is easier in primary health care, and follow-up is most feasible in the patient's usual place of care.

KEY WORDS: pain, diagnosis, clinic, antidepressants, treatm

#### **4. INTRODUCCION**

El dolor neuropático se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial. En general el dolor neuropático tiene manifestaciones diversas; semeja un hormigueo, quemazón o descarga eléctrica, y los roces muy suaves pueden desencadenarlo, todos estos síntomas son muy diferentes en otras clases de dolor. Este pertenece a una de las clasificaciones del dolor crónico que regularmente genera angustia y desesperación en los pacientes, por lo que tratar a un paciente con dolor neuropático es un verdadero reto intelectual y emocional para el clínico.

Según datos del 2,020 en américa Latina se estima que afecta al 2% de la población en donde 15 de cada 100 pacientes que acuden al médico por dolor es de tipo neuropático. Los antidepresivos son fundamentales en el tratamiento de muchos trastornos del dolor, incluso en aquellas patologías donde la depresión no constituye un factor desencadenante, es por esto que han sido utilizados para el manejo del dolor causado por diversas enfermedades como lo son la artritis, la neuropatía diabética, la neuralgia posherpética, la neuropatía periférica, lesiones de la medula espinal, la cefalea tensional, la migraña, el dolor lumbar, las fibromialgias, síntomas sin explicación médica, entre otras.

El mecanismo por el cual los antidepresivos generan el alivio del dolor aún no está del todo claro, pero se considera que actúan a nivel del sistema de supresión del dolor en el encéfalo y en la medula espinal por medio de las fibras nacidas en el núcleo magno del rafe que envían señales hacia las astas dorsales de la medula espinal para secretar serotonina en sus terminaciones. La serotonina hace que las neuronas liberen algunos químicos que inhiben fibras del dolor. Por lo tanto, algunos antidepresivos que actúan potenciando la serotonina pueden ser utilizados en el tratamiento del dolor neuropático.

Los antidepresivos y los gabapentinoides se mencionan en algunas literaturas recientes como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático. Estos últimos actualmente son los más utilizados a altas dosis por los clínicos para el tratamiento del dolor neuropático, sin embargo, es frecuente ver el mal apego de los pacientes a estos medicamentos por sus efectos secundarios como el mareo y la somnolencia.

El desarrollo de la analgesia ha sido un pilar fundamental en la atención médica, ya que al aliviar el dolor del paciente se genera una sensación de bienestar, aportando estabilidad tanto hemodinámica como neurológica, no debemos olvidar que el dolor intenso y prolongado es capaz de desencadenar una serie de respuestas psicológicas y fisiológicas en el paciente como lo son pérdida del apetito, dificultad respiratoria, dolor precordial, diaforesis, ansiedad, miedo, dificultad para dormir, entre otras. Que se resumen en efectos negativos importantes en la calidad de vida y el desarrollo físico, social, financiero y funcional del paciente.

No hay persona que no haya experimentado o este experimentando algún tipo de dolor, aunque la manera y la intensidad con la que se sufre sea diferente, todos tenemos un umbral del dolor personal, la Asociación Internacional para el estudio del dolor integró en el 2018 una nueva definición para dolor donde se establece que “el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, daño tisular real o potencial”

Por lo que llama la atención el hecho de que en la actualidad no se utilicen con frecuencia medicamentos antidepresivos para el tratamiento coadyuvante del dolor neuropático, que podrían ayudar al paciente a reducir el dolor lo máximo posible.

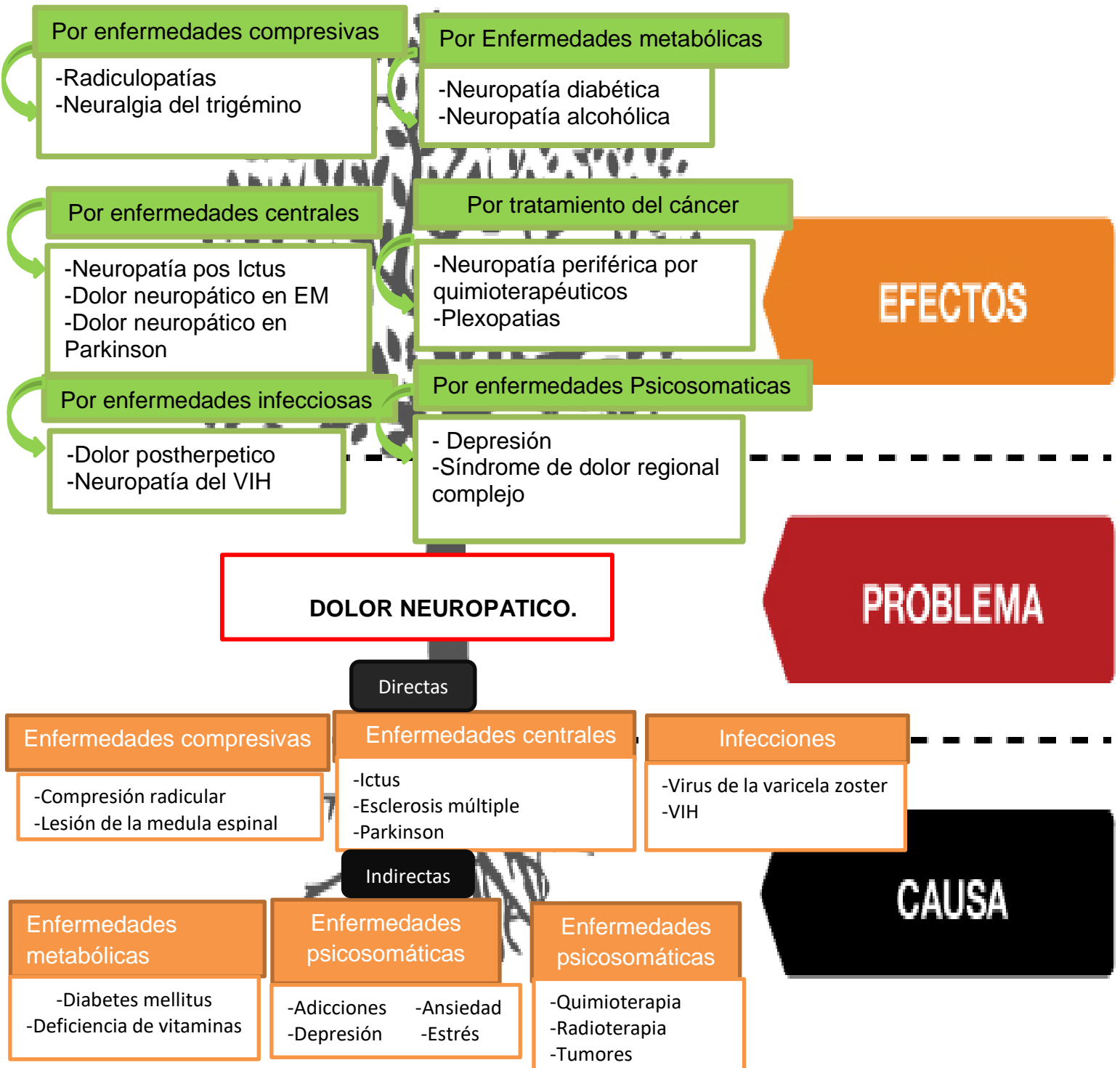
**5. NOMBRE DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

DOLOR NEUROPÁTICO.



## 6. ARBOL DE PROBLEMAS

Figura 1. Árbol del problema de monografía



Fuente: Elaboración propia 2,023

## **7. OBJETIVOS**

### **8.1 General:**

Describir los nuevos tratamientos con antidepresivos para el manejo del dolor neuropático según las últimas actualizaciones.

### **8.2. Específicos:**

8.2.1. Analizar los beneficios que tienen los antidepresivos en el dolor neuropático.

8.2.2. Identificar en qué pacientes con dolor neuropático se pueden utilizar antidepresivos para su tratamiento.

8.2.3. Establecer otras alternativas terapéuticas para el tratamiento del dolor neuropático.

## **8. CUERPO DE LA MONOGRAFIA.**

### **8.1. GENERALIDADES DEL DOLOR NEUROPATICO.**

El dolor neuropático pertenece a una de las clasificaciones del dolor crónico no oncológico. El dolor crónico se define como una sensación dolorosa que dura más de tres meses o más que el tiempo previsto para la curación normal. El dolor crónico produce efectos negativos importantes en la calidad de vida y el desarrollo físico, social, financiero y funcional del paciente. Más del 10% de la población estadounidense tiene síntomas compatibles con dolor crónico. El enfoque del paciente con dolor crónico se debe guiar por el tipo de dolor. La clasificación del dolor crónico como nociceptivo o neuropático puede ser útil para diseñar un enfoque terapéutico específico; sin embargo, muchos pacientes con síndromes de dolor crónico no oncológico presentan dolor nociceptivo y neuropático de diversos orígenes.

Los síndromes de dolor neuropático se deben a una lesión de estructuras nerviosas periféricas o del sistema nervioso central. Los síndromes nerviosos periféricos, como la neuralgia postherpética, son frecuentes y se pueden diagnosticar por la presencia de síntomas sensitivos en la distribución del o los nervios periféricos afectados. Los síndromes de dolor neuropático central, como los causados por ictus o lesiones de la médula espinal, a menudo tienen diversas presentaciones y expresión de los síntomas y a veces no se identifican en los enfoques diagnósticos iniciales.

Se requiere un alto índice de sospecha, porque el dolor a menudo está poco localizado. Se deben buscar características clave, como hiperalgesia sensibilidad excesiva frente a un estímulo normalmente doloroso o alodinia dolor originado en un estímulo normalmente no doloroso, en el contexto de una lesión en el sistema nervioso central. También se debe mencionar el dolor paradójico, inducido por el tratamiento con opiáceos. La hiperalgesia inducida por opiáceos se atribuye a la exposición sistémica repetida a fármacos opiáceos. Los pacientes pueden presentar un cambio del carácter del dolor durante el tratamiento con opiáceos, empeoramiento del dolor con el aumento de las dosis de opiáceos y reducción del dolor al reducir las dosis de opiáceos. <sup>12</sup>

El dolor neuropático se define como aquel dolor originado como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, este puede originarse del daño de las vías nerviosas en cualquier punto desde las terminales nerviosas de los nociceptores periféricos a las neuronas corticales del

cerebro, siendo clasificado como central cuando afecta el cerebro o médula espinal y periférico cuando se origina en el nervio periférico, plexo, ganglio dorsal o raíces.

Según su distribución, el dolor neuropático se clasifica en localizado o difuso. Se define como dolor neuropático localizado al que se caracteriza por áreas consistentes y circunscritas de máximo dolor asociado con signos sensitivos positivos o negativos y síntomas espontáneos característicos de dolor neuropático como dolor quemante. El dolor neuropático, llamado también anormal o patológico, aparece en una minoría de individuos y es el resultado de una lesión o enfermedad del Sistema Nervioso Periférico o Central. El sistema nociceptivo se comporta de forma anormal, existiendo una falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor.

Una de sus características más típicas, patognomónica, es la existencia de alodinia: aparición de dolor frente a estímulos que habitualmente no son dolorosos (así el roce de las sábanas produce dolor sobre una zona con neuralgia post-herpética). Son ejemplos de dolor neuropático las monoradiculopatías, la neuralgia del trigémino, la neuralgia post-herpética, el dolor de miembro fantasma, el síndrome de dolor regional complejo y distintas neuropatías periféricas. Teniendo en cuenta que el dolor nociceptivo y el dolor neuropático tienen un procesamiento diferente, las actitudes terapéuticas que se han de llevar a cabo son distintas, pero haciendo siempre un gran hincapié en la prevención de los cambios centrales que pueden aparecer como consecuencia de la lesión periférica. <sup>1</sup>

### **8.1.1. Definición y clasificación del dolor.**

Existen multitud de definiciones del dolor, lo que demuestra la dificultad de englobar todos sus aspectos en una sola definición válida. Según la Real Academia de la Lengua Española, el dolor es una sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior o un sentimiento de pena y angustia. La definición de "dolor" según la Internacional Association for the Study of Pain/Asociación internacional para el estudio del dolor, es: Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma. En la misma definición, la IASP la complementa con las siguientes observaciones:

El dolor es siempre un fenómeno subjetivo; por tanto, es el paciente quien mejor puede informar sobre su dolor, La imposibilidad de verbalizar la existencia de dolor no excluye su existencia y por ende su adecuado tratamiento. Ante el

dolor no siempre es posible encontrar un daño tisular, pudiendo existir razones estrictamente psicológicas. El dolor es una experiencia somato-psíquica de carácter multidimensional y subjetivo donde el único que nos puede informar con precisión es el mismo paciente. Según el estudio algunos autores lo definen como una sensación desagradable transmitida por estructuras nerviosas especializadas hasta el cerebro, donde su percepción es modificada por aspectos cognoscitivos y emocionales. <sup>1</sup>

El dolor puede ser clasificado de manera global y por su utilidad clínica en base a su duración, mecanismo fisiopatológico y curso de su enfermedad. Según su duración. El dolor Agudo: Duración menor a un mes, el cual se origina con rapidez. Es continuo, temporal e intenso. Alerta sobre una lesión tisular. Umbral de excitación normal. Comienzo definido. Produce ansiedad, traduce un síntoma y su tratamiento es etiológico. Crónico: Duración mayor a 3 meses con instauración paulatina, de menor intensidad, que persiste después de producida la lesión. Umbral para el dolor disminuido; comienzo poco definido. Puede producir depresión, traduce una enfermedad y su tratamiento es sintomático.

Según su mecanismo fisiopatológico o etiopatogenia. Nociceptivo: Dolor producido como respuesta a un estímulo nocivo captado por los nociceptores o terminaciones nerviosas libres, con buena correlación entre la intensidad del estímulo y la percepción del dolor. Este a su vez puede ser somático, el cual se trata de un dolor constante, intenso y perfectamente localizado; o visceral, el cual se caracteriza por ser constante o tipo cólico, mal localizado y referido a zonas cutáneas, acompañado o no de síntomas vegetativos.

Neuropático: Se debe a una lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico y puede persistir algún tiempo después de que desaparezca el estímulo que lo provocó. El paciente lo describe como un dolor desproporcionado (para la lesión existente), quemante, como una sensación de ardor. No se debe olvidar la alta prevalencia del dolor mixto, con componentes tanto neuropático como nociceptivo. <sup>3</sup>

Según el estudio de Esteban Reyes, el dolor neuropático se puede clasificar a su vez en central, periférico y simpático, no se ajusta a ninguna distribución nerviosa segmentaria o periférica ni patrón reconocible. No debemos olvidar que puede darse dolor con componentes tanto neuropático como nociceptivo. Según su curso. Continuo y episódico incidental, intermitente, fallo al final de dosis. Según su localización y distribución. El lugar donde se percibe el dolor puede indicar una causa local subyacente, un origen referido, una distribución

dermatomérica o de un nervio periférico o no tener ninguna relación con los patrones neuroanatómicos tradicionales.

Dolor localizado: evocado por estimulación nociceptiva de estructuras somáticas. Produce un dolor sordo. Dolor irradiado: se transmite por todo el trayecto de un nervio con distribución segmentaria o periférica. Dolor referido: se percibe en regiones alejadas, con una inervación diferente de los tejidos estimulados nociceptivamente. Es más vago y de difícil localización (Somático, visceral). Otros tipos de clasificación del dolor. Dolor Psicógeno: El sitio y la distribución del dolor no siguen ningún patrón neuroanatómico normal y se cree que son originados por alteraciones psicológicas o psiquiátricas, si bien no se trata de simulación.<sup>1</sup>

El dolor neuropático puede ser de origen periférico o central. El periférico se produce por lesiones de nervio periférico, plexos nerviosos o en las raíces medulares dorsales. El dolor neuropático de origen central se suele generar por lesiones en la médula espinal y/o cerebro. El dolor neuropático también se clasifica en base a la etiología del daño al sistema nervioso, según la localización puede ser central médula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza o Periférico nervio, plexo, ganglio raíz dorsal, raíz.

Según su distribución puede ser Localizado en área bien delimitada y consistente de máximo dolor o Difuso; según la etiología puede ser Trauma, Isquemia o Hemorragia, Infamación, Neurotoxicidad, Neurodegeneración, Paraneoplásico, Metabólico, Déficit vitamínico, Cáncer, según los mecanismos puede ser Descargas ectópicas, Pérdida de inhibición, Sensibilización Periférica, Sensibilización Central.<sup>1</sup>

### **8.1.2. Sintomatología del dolor neuropático.**

Los síntomas dependerán de los fenómenos fisiopatológicos asociados a factores personales y del medioambiente, que contribuyen al fenotipo de dolor. Se presentan como síntomas tanto negativos como positivos. Los síntomas negativos indican déficit sensorial y los positivos indican respuestas neurosensoriales anormales. La naturaleza multidimensional del dolor hace que además se acompañe con síntomas como depresión, somatización o insomnio, es frecuente por lo tanto, que se acompañe de trastornos del sueño y de alteraciones psicológicas, que pueden derivar en cuadros depresivos y ansiosos, potencialmente severos.

Los síntomas negativos son el primer indicio del daño en el sistema somatosensorial; se manifiestan como pérdida de sensibilidad y pueden ser evaluados por síntomas clínicos o por test cuantitativos. Dependiendo del daño puede haber trastorno en la transducción, conducción, transmisión o en la conducción sensorial en el territorio nervioso dañado. Se puede encontrar déficit o hipoalgesia, hipostesia o termo hipoalgesia. Los síntomas positivos son la respuesta a fenómenos neuroplásticos ocurridos al dañarse el nervio. Pueden ser espontáneos o evocados.

Síntomas espontáneos: Dolor Espontáneo: Dolor persistente urente, quemante, intermitente, parecido a un shock o lancinante. Disestesias: Sensaciones anormales desagradables. Ejemplos punzante, lancinante, urente. Parestesias: Sensaciones anormales, pero no desagradables, ej. hormigueo. Síntomas evocados. Alodinia: Respuesta dolorosa a un estímulo no doloroso. Ej. calor, presión, roce. Hiperalgesia: Respuesta exagerada a un estímulo doloroso. Ej. pinchazo, frío, caliente. Hiperpatía: Respuesta retardada, explosiva a cualquier estímulo doloroso. Otros síntomas podrían ser: Parestesias: Sensaciones positivas no dolorosas (hormigueo). Dolor Quemante: Sensaciones de dolor espontáneo cualitativo frecuente. Dolor Punzante: Sensación dolorosa intensa espontánea o evocada de segundos de duración.

Signos: Hipoestesia: Sensibilidad disminuida a un estímulo. Hipoestesia Táctil: Sensibilidad disminuida a un estímulo táctil. Hipoestesia al Frío: Sensibilidad disminuida al frío. Hipoalgesia: Sensibilidad disminuida a un estímulo doloroso normal. Hiperalgesia: Sensibilidad aumentada al dolor. Hiperalgesia puntiforme: Hiperalgesia a un estímulo puntiforme como es pinchazo. Hiperalgesia Estática: Hiperalgesia a presión roma. Hiperalgesia al Calor: Hiperalgesia a estímulo caluroso. Hiperalgesia al Frío: Hiperalgesia a estímulo frío. Alodinia: Dolor debido a un estímulo no nociceptivo, no doloroso. <sup>2</sup>

Las características clínicas que se pueden encontrar son las siguientes. Causa: Daño al sistema nervioso, usualmente acompañado de cambios mal adaptativos del Sistema nervioso. Descriptores: Lancinante, urente, punzante. Déficit sensorial: Es frecuente con adormecimiento, parestesias. Déficit motor: Puede haber déficit si hay nervios afectados. Distonías y espasticidad si hay lesiones del Sistema nervioso central o periféricas (síndrome dolor regional complejo). Hipersensibilidad: Dolor a menudo evocado por estímulos no dolorosos (alodinia) o respuesta exagerada a estímulos. Carácter: Es frecuente la irradiación distal. Paroxismos: Exacerbaciones frecuentes e impredecibles. Signos autonómicos: Cambios de color, temperatura, edema, diaforesis, en 30-50% de pacientes. <sup>3</sup>

### **8.1.3. Etiología y epidemiología del dolor neuropático.**

Este síndrome de dolor crónico tiene su origen en un daño estructural de las vías nociceptivas, que puede involucrar el receptor periférico, las vías de conducción y/o el cerebro. Estos cambios condicionan una de sus principales características: no requerir de un estímulo de los nociceptores para que el dolor se manifieste, implicando que no hay transducción o conversión de un estímulo nociceptivo, cualquiera que este sea, en un impulso eléctrico.

Tal hecho es lo que permite considerar al dolor neuropático como una enfermedad neurológica. El dolor nociceptivo por el contrario, se gatilla por estímulos fisiológicos, como inflamación, calor o presión en los nociceptores correspondientes, generando una respuesta que suele ser de duración limitada y que no se asocia normalmente a una lesión del sistema nervioso. Constituye esencialmente un sistema de alarma y defensa ya que permite detectar la presencia de un daño orgánico actual o potencial.

Una lesión estructural de un nervio deriva a dolor crónico con mayor probabilidad que el dolor producido por daño a tejidos somáticos, se caracteriza por mala respuesta a los analgésicos convencionales y suele ser más refractario en el manejo. Aproximadamente el 90% de los casos de dolor neuropático se originan en el Sistema Nervioso Periférico: neuralgia post-diabética, neuralgia post-herpética, neuralgia post-traumática. El 10% de los casos restantes se originan en el Sistema Nervioso Central secundario a ictus, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson.<sup>1</sup>

La prevalencia o epidemiología exacta del dolor neuropático es desconocida. En Europa el 20% de la población sufre de dolor crónico, de ellos 7% a 8% sufren de dolor predominantemente neuropático, lo que equivale actualmente a 50 millones de personas, con una incidencia anual de casi el 1% de la población, de ellos solo el 40 a 60% logran un adecuado alivio del dolor. En Latinoamérica se observó que el 2% de la población general sufre de DN, cifra muy probablemente subestimada.

Independiente de la etiología, los pacientes con dolor neuropático experimentan dolor más severo que los pacientes sin él, con una intensidad de 6,4 versus 4,6 en una escala de 0 al 10 y en el 60% de los casos el dolor neuropático es localizado. La depresión, ansiedad y trastornos del sueño son también significativamente más prevalentes en pacientes con dolor neuropático comparado con otros tipos de dolor. Es así como el impacto del dolor neuropático en diversos



aspectos de la vida es relevante, 41% de los pacientes han sufrido dolor por más de 5 años, 60% tiene trastornos del sueño, 34% se siente deprimido, 25% está ansioso, 27% se siente constantemente debilitado, 65% ha restringido sus actividades diarias y 82% refiere impacto significativo en su calidad de vida debido al dolor.

Entre las condiciones que pueden llevar a dolor neuropático destaca la alta prevalencia de dolor neuropático en los pacientes diabéticos, con dolor lumbar y en pacientes post-operadas de cáncer de mama. Respecto de los pacientes diabéticos, el 85% de ellos tiene síntomas neurológicos pero solo la mitad se clasifica como neuropatía diabética por su médico tratante, un tercio de los diabéticos con dolor no han recibido nunca tratamiento para su dolor neuropático.

Cabe destacar que los diabéticos con neuropatía diabética dolorosa reportan significativamente menor calidad de vida comparados con aquellos sin dolor o con dolor de otro tipo. El dolor post-traumático y post-quirúrgico si no son bien tratados en la fase aguda tienen potencial de progresión a dolor neuropático crónico. El 1 a 3% de los pacientes de los pacientes sometidos a cirugía general u ortopédica cursan con dolor neuropático, siendo necesario reconocer y manejar el dolor neuropático agudo en el perioperatorio para poder aliviarlo. Entre los pacientes con lesiones traumáticas de nervio periférico, el 66% tiene dolor y el 50% de ellos es de tipo neuropático. En pacientes amputados, el DN puede alcanzar hasta el 85% de los casos. <sup>3</sup>

#### **8.1.4. Neuroanatomía de las fibras del dolor.**

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores (abreviación del término nocirreceptor). La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja, si bien, el valor absoluto de las intensidades nocivas no es constante entre todos los tejidos, sino que depende del órgano inervado.

Debido a su capacidad de responder a estímulos dolorosos, los nociceptores han sido llamados también “receptores del dolor”, lo cual no es estrictamente correcto ya que no todas las sensaciones dolorosas son debidas a la activación de este grupo de receptores, ni toda estimulación de los nociceptores conlleva siempre la producción de una sensación dolorosa, por estos motivos es más

correcto utilizar el término “nociceptores”. En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores:

Cutaneos: Hasta el momento han sido los más estudiados, por su accesibilidad. Presentan tres propiedades fundamentales: a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos intensos. b) Capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo. c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo. Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de sus fibras aferentes:

Nociceptores A-d: Son las terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de pequeño diámetro, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/seg., responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis. Responden a estímulos mecánicos con umbrales mucho más altos que los de los mecanorreceptores de bajo umbral, cuya activación está relacionada con el sentido del tacto. Los nociceptores A-d responden especialmente bien a pinchazos y pellizcos aplicados a la piel, o a penetraciones de objetos punzantes.

Nociceptores C: Son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas con velocidades de conducción inferiores a 1,5 metros/seg. Son simples terminaciones libres en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como: bradicinina, histamina, acetilcolina e iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales”. Existen un grupo particular de nociceptores denominados silentes, que sólo se activan tras inflamación o lesión tisular, y una vez activados responden a una gran variedad de estímulos.<sup>38</sup>

Nociceptores musculares y articulares: A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A-d (llamadas fibras del grupo III a nivel muscular) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV también a este nivel). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular. Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las terminaciones de fibras aferentes amielínicas. Se estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación.

Nociceptores viscerales: Son los nociceptores menos conocidos, por la dificultad en su estudio. Se ha documentado su existencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter y útero. Otras vísceras, especialmente las del tracto gastrointestinal están inervadas por receptores sensoriales no específicos. Los nociceptores viscerales responden a estímulos capaces de causar dolor visceral, pero solamente a intensidades de estimulación por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas.

La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, irritación del árbol traqueobronquial, congestión y embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares y en el dolor del trabajo de parto.<sup>33</sup>

Estas terminaciones nerviosas no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar sustancias por “activación antidrómica”, entre ellas sustancia P y glutamato, y a causa de la cercanía de estas terminaciones a pequeños vasos sanguíneos y a mastocitos, se origina vasodilatación y extravasación plasmática, que si es en la cantidad suficiente origina edema. Más adelante se expondrán las sustancias implicadas en este proceso. En resumen los nociceptores transforman factores ambientales en potenciales de acción que se transmiten hacia el sistema nervioso central.<sup>4</sup>

#### **8.1.5. Vías centrales del dolor.**

Aferencias nociceptivas al sistema nervioso central: neurona de primer orden. Las fibras aferentes primarias que inervan los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en los ganglios raquídeos, alcanzando sus ramas centrípetas la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. Por tanto, la primera neurona de las vías del dolor, tiene su extremo distal en la periferia, el cuerpo en el ganglio raquídeo y el extremo proximal en el asta posterior de la médula espinal.

Con técnicas de marcaje intracelular se han podido identificar las terminaciones proximales de las fibras sensoriales aferentes, obteniendo los patrones anatómicos de distribución en asta posterior de la médula, observándose que esta distribución depende en gran medida de las propiedades funcionales de los receptores sensoriales a los que inervan.<sup>22</sup>

La localización anatómica en la médula espinal de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes se suele hacer con referencia al esquema laminar de Rexed, por el cual la sustancia gris está dividida en diez láminas o capas de las cuales las seis primeras (láminas I a VI) constituyen el asta posterior de la médula espinal, aunque funcionalmente la lámina X, situada alrededor del canal central, también puede ser incluida.

Las terminales axónicas de la primera neurona siguen un patrón característico en función del tipo de receptor. Las fibras aferentes mielínicas de grueso calibre Ab que están conectadas a mecanorreceptores cutáneos de bajo umbral, terminan en las láminas III, IV, V denominado “nucleus proprius” y en la porción dorsal de la lámina VI. Las fibras Ad terminan fundamentalmente en las láminas I (zona marginal) y V, mientras que las fibras de tipo C terminan casi exclusivamente en la lámina II ipsilateral, aunque unas pocas poseen terminaciones en la zona ventral de la lámina I y en la zona dorsal de la lámina III.

Las fibras de los nociceptores musculares y articulares terminan en las láminas I, V y VI, mientras que las fibras de los nociceptores C viscerales lo hacen las láminas I, V y X, y algunas en la lámina V contralateral. Por tanto, la lámina II sustancia gelatinosa de Rolando recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de fibras C. En resumen los extremos proximales de la primera neurona tienen una distribución anatómica definida en función de la localización del nociceptor cutánea, visceral o músculo-articular y del tipo de fibra Ad o C que vehiculiza el estímulo.

Neuronas nociceptivas de la medula espinal: Neurona de segundo orden. La mayor parte de las neuronas nociceptivas de la médula espinal se encuentran situadas en la zona de terminación de las fibras aferentes conectadas con nociceptores: láminas I, II, IV, VI y especialmente en la lámina V. Tradicionalmente se han considerado dos grupos de neuronas nociceptivas teniendo en cuenta las características de sus aferencias cutáneas:

1. De clase II: neuronas activadas por estímulos aferentes de bajo umbral (no nociceptivos), así como por aferencias nociceptivas; por este motivo también se les denomina multirreceptoras o de amplio rango dinámico (ARD). 2. De clase III: neuronas activadas exclusivamente por aferencias nociceptivas; también denominadas nocirreceptoras NR. Las neuronas activadas exclusivamente por fibras aferentes de bajo umbral se denominan mecanorreceptoras o de clase I. <sup>19</sup>

La mayoría de neuronas de clase II se encuentran en las capas profundas del asta posterior IV, V y VI, y algunas en las superficiales I, II. Reciben aferencias

excitatorias de numerosos tipos de receptores sensoriales cutáneos, musculares y viscerales. Son incapaces de distinguir entre estímulos inocuos de estímulos nocivos. Además carecen de la capacidad de localización precisa de los estímulos periféricos, ya que poseen campos receptores muy amplios es decir, reciben información de un elevado número de nociceptores. Poseen la propiedad de sensibilizarse frente a estímulos repetidos, a diferencia de las neuronas sensoriales clase I que tienden a desensibilizarse con la estimulación repetida.

Las neuronas de clase III NR se encuentran principalmente en la lámina I, y en menor número en la V. Responden exclusivamente a la activación de aferencias nociceptivas, por lo que tienen un papel importante en la señalización del carácter nocivo de un estímulo. Poseen campos receptores pequeños por lo que participan en los procesos de localización fina de los estímulos periféricos nocivos.<sup>11</sup>

Otras células del asta posterior se ubican a nivel de la sustancia gelatinosa lámina II se encuentran células con pequeños campos receptores, que habitualmente se inhiben por estímulos de elevada intensidad y en cambio se estimulan por el tacto. Parecen estar implicadas en la inhibición de otras neuronas nociceptivas. En las láminas VI y VII existen una elevada concentración de “células complejas”, que se caracterizan por poseer pequeños campos receptores, con frecuencia bilaterales y que con frecuencia se activan o se inhiben en función del tipo de estímulo.

Vías ascendentes: neurona de segundo orden. Investigaciones anatómicas, electrofisiológicas y más recientemente estudios de imagen funcional han demostrado un gran número de “vías ascendentes del dolor”, cuya contribución particular a la transmisión dolorosa permanece en muchos casos aún por definir. Una gran proporción de las neuronas nociceptivas medulares envían sus axones a centros supraespinales, bulbares y talámicos, siendo los más importantes el complejo medular reticular, el complejo reticular mesencefálico, la sustancia gris periacueductal y el núcleo ventroposterolateral del tálamo.

La mayor parte de esta información nociceptiva se transmite por vías cruzadas ascendentes, situadas en la región anterolateral de la médula espinal, aunque existen fibras que ascienden ipsilateralmente. Los fascículos anatómicamente mejor definidos son el espino-talámico, espino-reticular y espino-mesencefálico; aunque la mayor parte de vías espinales ascendentes contienen axones de neuronas nociceptivas.<sup>13</sup>

Estudios realizados en animales muestran que las neuronas de la lámina I sobre todo nociceptivas específicas establecen conexiones con el sistema simpático toraco-lumbar lo que parece que puede constituir la base para los reflejos somato-simpáticos, con la porción caudal del núcleo del tracto solitario y la médula ventrolateral dos zonas implicadas en la regulación cardiorrespiratoria; otras proyecciones se dirigen al área lateral parabraquial del mesencéfalo y a la sustancia gris ventrolateral periaqueductal SGPA su activación origina reacciones cardiovasculares defensivas.

Las neuronas de las láminas profundas del asta posterior se proyectan sobre todo hacia el área reticular del mesencéfalo y otras áreas implicadas en respuestas motoras y somatosensoriales frente a los estímulos nociceptivos. Otros fascículos implicados en la transmisión nociceptiva se sitúan a nivel de la sustancia blanca medular, el funículo dorsolateral con funciones antinociceptivas descendentes, y las columnas dorsales relacionadas con el dolor de origen visceral. Aunque la idea de tractos o fascículos como vías medulares que transmiten unidireccionalmente los estímulos nociceptivos es un concepto clásico, a la luz de los conocimientos actuales es simple y obsoleta pues existen múltiples conexiones que además funcionan en muchas ocasiones en sentido bidireccional.

22

Mecanismos talamo-corticales: Neurona de tercer orden. La sensación de dolor comprende dos componentes distintos: el discriminativo-sensorial y el componente afectivo. Los elementos discriminativo sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventro-basal del tálamo y por la corteza somatosensorial, estas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal, con propiedades que permiten clasificarlas dentro de las clases II y III multirreceptoras o de ARD y nocirreceptoras.

El componente afectivo de las sensaciones dolorosas está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital. Aunque tradicionalmente se había considerado que la integración final de los componentes discriminativos, sensoriales y afectivos del dolor se hacía a nivel subcortical, sobre todo en el tálamo y núcleos diencefálicos subtalámicos, se ha podido demostrar que también existen centros corticales que participan en esta integración final.

Llegando la información modulada desde el tálamo hasta el cortex cerebral a través de las neuronas de tercer orden. Respecto al componente discriminativo sensorial, una de las proyecciones más importantes parece ser la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral VPL y ventroposterior inferior VPI

hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria.<sup>3</sup>

#### **8.1.6. Fisiopatología del dolor neuropático.**

El dolor, que en sí es un mecanismo de protección, se produce cuando existe un estímulo mecánico, térmico o químico que activa los nociceptores llevando la información hacia las neuronas nociceptivas en el asta posterior de la médula espinal, que se proyectan vía tálamo a las áreas corticales generando las características sensoriales y emocionales del dolor. Estas vías espinales pueden transmitir estímulos inhibitorios descendentes o influencias facilitatorias desde el cerebro.

La injuria o inflamación de tejidos periféricos induce cambios adaptativos reversibles en el sistema nervioso que provocan dolor por sensibilización, lo que opera como un mecanismo protector que asegura la cura apropiada de los tejidos. Por el contrario, en el dolor neuropático los cambios en la sensibilización van a ser persistentes, lo que se traduce clínicamente en dolor espontáneo, con bajo umbral del estímulo e incluso inicio o incremento del dolor con estímulos no nocivos.

Esto produce cambios maladaptativos de las neuronas sensitivas y pueden ser finalmente irreversibles. El dolor neuropático una vez que se establece se transforma en una enfermedad autónoma y propia del sistema nervioso. Los cambios fisiológicos descritos que se producen en la periferia incluyen sensibilización de los nociceptores, generación de impulsos espontáneos ectópicos en el axón y en neuronas del ganglio dorsal, presencia de efapses e interacción anormal entre fibras.

A nivel central hay sensibilización de las neuronas del asta posterior y alteración de los mecanismos inhibitorios descendentes. El Síndrome de Dolor Neuropático suele presentarse como una combinación compleja de síntomas con variación interindividual que depende de los cambios fisiopatológicos subyacentes, resultantes de la convergencia de múltiples factores etiológicos, genotípicos y del medioambiente.<sup>5</sup>

#### **8.1.7. Sistema fisiológico de analgesia.**

El grado con el que las distintas personas reaccionan frente al dolor, este varía tremendamente. Esta variación obedece en parte a una propiedad que posee el encéfalo en sí mismo para suprimir la entrada de señales dolorosas al sistema nervioso mediante la activación de un mecanismo para controlar el dolor, llamado

sistema de analgesia. El sistema de analgesia representado en la figura 1 de anexos, consta de tres componentes fundamentales:

1. la región gris periacueductal y las áreas periventriculares del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia que rodean al acueducto de Silvio y a las porciones del tercer y del cuarto ventrículos. Desde estas zonas, las neuronas envían señales hacia 2. el núcleo magno del rafe, un núcleo delgado de la línea media situado en las partes inferior de la protuberancia y superior del bulbo raquídeo, y el núcleo reticular paragigantocelular, que ocupa una posición lateral en este último. A partir de estas estructuras, se transmiten señales descendentes de segundo orden por las columnas dorsolaterales de la medula espinal hacia 3. un complejo inhibidor del dolor localizado en las astas dorsales de la medula espinal.

A este nivel, las señales analgésicas tienen la capacidad de bloquear el dolor antes de su transmisión hacia el encéfalo. La estimulación eléctrica de la región gris periacueductal o del núcleo magno del rafe es capaz de suprimir muchas señales de dolor potentes que penetran a través de las raíces medulares dorsales. Asimismo, la activación de regiones que excitan la región gris periacueductal a niveles aún más altos del cerebro también puede suprimir el dolor. Entre ellas se encuentra 1. Los núcleos periventriculares del hipotálamo, que quedan adyacentes al tercer ventrículo, y, en menor medida, 2. el fascículo prosencefálico medial, también en el hipotálamo.

Diversas sustancias transmisoras, especialmente la encefalina y la serotonina, participan en el sistema analgésico. Muchas fibras nerviosas derivadas de los núcleos periventriculares y en la región gris periacueductal secretan encefalina en sus terminaciones. Por tanto, según se observa en la figura 1, las terminaciones de numerosas fibras en el núcleo magno del rafe liberan encefalina al ser estimuladas.<sup>3</sup>

Las fibras nacidas en esta zona envían señales hacia las astas dorsales de la médula espinal para secretar serotonina en sus terminaciones. La serotonina hace que las neuronas medulares locales liberen también encefalina. Se cree que la encefalina proporciona una inhibición presináptica y postsináptica de las fibras para el dolor de tipo C y A delta al hacer sinapsis en las astas dorsales. Por tanto, el sistema de analgesia es capaz de bloquear las señales del dolor en un punto de entrada inicial a la medula espinal.<sup>6</sup>



## 8.2. DIAGNOSTICO DE DOLOR NEUROPATICO.

Debemos sospechar un dolor neuropático (DN) en cualquier paciente que haya sufrido, o sufra, una enfermedad con posible lesión del sistema somatosensorial y que presente algunos de los síntomas y signos propios de este. Los diferentes cuadros de DN con frecuencia están infradiagnosticados. El diagnóstico precoz es muy importante, ya que nos permitirá frenar con su tratamiento los mecanismos de sensibilización, tanto periférica como central, implicados en la fisiopatología del DN.

Para facilitar el estudio de un paciente con sospecha de dolor neuropático, se ha propuesto la realización de una evaluación escalonada para el diagnóstico basada en la historia clínica, uso de cuestionarios, algoritmos diagnósticos, la exploración física y la realización de pruebas diagnósticas. El primer paso para la adecuada valoración del paciente con dolor es la anamnesis, donde exploraremos todo lo siguiente que forma parte de toda historia clínica.

Localización: anatómicamente lógica, irradiado según inervación del nervio o la raíz dañados: en la neuropatía diabética dolorosa, sobre todo en los pies y el tercio inferior de las piernas (a veces en las manos); en las radiculopatías, en la zona de la raíz dañada, etc. Temporalidad: antigüedad, inicio, duración, horario y evolución: en diabéticos, el dolor es nocturno, y en la neuralgia del trigémino, es paroxístico con accesos breves e intensos. Lo más frecuente es que sea crónico, de más de 3-6 meses de duración.

Intensidad del dolor (con escalas) y relación intensidad-tiempo. Definición por parte del paciente del dolor con términos subjetivos: con ellos el paciente puede describir este tipo de dolor de difícil explicación, como, por ejemplo, picor, calor, presión, hormigueo, cosquilleo, quemazón, descarga eléctrica, ráfaga de corriente, picazón, comezón, entumecimiento, tirantez, presión, pinchazo, opresión, sensación de frío o calor pulsátil, dolor punzante, congelante, etc.

Factores desencadenantes y atenuantes del dolor: posturas, calor, frío, fármacos, reposo, sueño, etc. Antecedentes personales: de conducta ante el dolor, de tratamientos médicos previos como radio- y quimioterapia, de traumatismos o cirugía, de abuso de alcohol, fármacos o drogas, etc. Afectación psicológica del dolor, afectación de las relaciones sociales, laborales, familiares, de calidad de vida, etc. <sup>3</sup>

### **8.2.1 Examen físico del paciente cono dolor neuropático.**

Los objetivos del diagnóstico y la valoración del DN son los siguientes: 1. Reconocimiento de DN. 2. Localización de la lesión (si es en el cerebro, el tronco cerebral, la médula espinal, la raíz nerviosa, el plexo o el nervio periférico o su rama). 3. Diagnóstico de la enfermedad causante o suceso lesivo. 4. Evaluación de las limitaciones funcionales resultantes del dolor. 5. Valorar posibles comorbilidades, tales como alteración del sueño, ansiedad, depresión y discapacidad, así como el deterioro secundario en el trabajo, la familia y la vida social.

En la inspección se evalúa asimetrías, lesiones, atrofas, posturas antiálgicas, fasciculaciones etcétera, en la palpación puntos dolorosos, sensibilidad y en la percusión de la zona, arcos de movilidad articular, arcos reflejos, movilidad activa y movilidad pasiva. También se evalúa la anatomía que debe comprobar la distribución coherente del dolor desde el punto de vista neuroanatómico, según la inervación cutánea de los nervios periféricos y los dermatomas inervados.

En la exploración neurológica-somato-sensorial se deben de tomar en cuenta los siguientes aspectos: 1. Descartar déficit motor, sensorial o autonómico. 2. Evaluación motora: alteraciones tróficas musculares, cambios de tono, paresias, movimientos involuntarios, fuerza muscular, coordinación, fluidez de movimientos, trofismo, movimientos anormales, disfunción en movimientos activos y pasivos, reflejos y maniobras radiculares, etc. 3. Examen sensitivo: el más importante. 4. Se explora el tacto, la sensibilidad térmica, el dolor, la vibración con respuesta normal, alta o baja.

Puede realizarse sin requerir instrumentos o aparatos complejos: algodón, pincel, alfiler, depresor de madera astillado, diapasón 128 Hz y temperatura 20-40 °C, clip, tubos de vidrio o rodetes de metal, filamento von Frey, etc. Comprobar si el examen neurológico muestra algún signo sensorial positivo o negativo en la zona del posible nervio afectado, valorándolo con las siguientes acciones: 1. Tacto: con pincel, hisopo, algodón, torunda. 2. Pinchazo: con aguja o imperdible. 3. Vibración: con diapasón de 128 Hz. 4. Calor/frío: con martillo de reflejos, probeta de agua, estetoscopio, hielo, rulo caliente. Presión: con lápiz, jeringa, monofilamento.

Se comienza la exploración en una zona alejada de la lesión para acercarnos a la de más dolor indicada por el propio paciente, realizando esta exploración tres veces con un nivel de respuesta para cada estímulo que puede ser clasificado como normal, disminuido o aumentado. Se puede comparar con la

zona contralateral sana en trastornos unilaterales y con la zona adyacente proximal o distal en los bilaterales.

En ocasiones, la respuesta puede ser anormal; por ejemplo, un objeto frío puede advertirse como quemante o un objeto indoloro como doloroso (alodinia). Es muy importante conocer que los síntomas varían entre pacientes que padecen el mismo trastorno y pueden modificarse con el transcurso de la enfermedad en un mismo individuo. Valoración del sistema nervioso autónomo (SNA): temperatura, regulación vasomotora (cambios en la tensión arterial con la postura), sudoración, reacción pilomotor, cambios tróficos en el pelo, las uñas, la piel, etc.<sup>21</sup>

Figura 2. Exploración sensitiva del dolor neuropático localizado.



**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático, 2021.

La evaluación psicológica es un componente clave de la evaluación y es un examen minucioso del estado funcional del paciente, como el funcionamiento físico, la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria y el funcionamiento psicológico, social y espiritual. Las comorbilidades psicológicas influyen y están influenciadas por las experiencias de dolor crónico, y afectan a la respuesta y la adherencia a una estrategia de tratamiento multimodal. También se debe evaluar la salud mental y, si se identifica un trastorno, se debe tratar junto con el dolor crónico siempre que sea posible. Dependiendo de su gravedad, el tratamiento de los trastornos mentales concomitantes puede ser más importante que las intervenciones para el dolor crónico.

En los pacientes con dolor crónico, la probabilidad de depresión concomitante aumenta cuatro veces. La depresión aumenta con el aumento del dolor, y también puede manifestarse como dolor. El tratamiento intensivo de la depresión, farmacológico y conductual, puede conducir a una mejora sustancial tanto del dolor crónico como de los síntomas depresivos. La evaluación iterativa de los síntomas depresivos durante el tratamiento del dolor crónico es esencial para asegurar que los pacientes pueden mantener las mejorías.<sup>31</sup>

## 8.2.2 Escala de valoración diagnóstica.

Son esenciales para la detección temprana del DN, su diferenciación con el dolor nociceptivo y la posible asociación en cuadros como la lumbociatalgia. Escalas generales: escala visual analógica, escala numérica, escala de rostros, etc. Escalas para la evaluación de comorbilidades, limitaciones funcionales y síntomas acompañantes: evalúan aspectos psicosociales, limitaciones y afectación del dolor en el trabajo, la familia y la vida social; capacidad cognitiva, sueño, comorbilidades como ansiedad y depresión, etc. Entre ellas están el cuestionario del sueño MOS, el cuestionario SF12 y SF36 sobre calidad de vida, la escala de capacidad funcional BPI, etc.

Escalas específicas de dolor neuropático: escala DN4, escala ID-Pain, escala LANSS y específica de DN localizado: Diagnostic Tool. Describiendo a continuación las dos más utilizadas en el primer nivel de atención de salud por su facilidad de interpretación: Escala DN4 Cuestionario adaptado y validado al castellano. Es el más sencillo y aceptado para su utilización en atención primaria y por facultativos no especialistas en dolor. Esto último la hace la más utilizada. Se realiza un cuestionario de cuatro preguntas en donde se mencionan algunas características que puede tener el dolor, si el paciente refiere familiarizar su dolor con la característica que se le menciona se marca con un sí y se adjudica una puntuación de un punto por cada respuesta positiva.

Para facilitar el estudio de un paciente con sospecha de dolor neuropático, se ha propuesto la realización de una evaluación escalonada para el diagnóstico basada en la historia clínica, uso de cuestionarios, algoritmos diagnósticos, la exploración física y la realización de pruebas diagnósticas. El primer paso para la adecuada valoración del paciente con dolor es la anamnesis, en donde se pueden agregar las escalas que ayudan al clínico a tener un diagnóstico más probable.

## Cuestionario DN4 para la detección del dolor neuropático

Por favor, en las cuatro preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número.

### ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: *¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?*

- |   |           |           |
|---|-----------|-----------|
| ¿Siente quemazón?                       | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha sentido sensación de frío doloroso? | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha sentido descargas eléctricas?       | Si (    ) | No (    ) |

Pregunta 2: *¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?*

- |  |           |           |
|--|-----------|-----------|
| ¿Siente hormigueo?                           | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha sentido sensación de alfileres y agujas? | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha sentido entumecimiento?                  | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha sentido picazón?                         | Si (    ) | No (    ) |

### EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: *¿Está el dolor localizado en una de las zonas donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?*

- |  |           |           |
|--|-----------|-----------|
| ¿Ha perdido la sensibilidad al tacto?        | Si (    ) | No (    ) |
| ¿Ha perdido la sensibilidad a los pinchazos? | Si (    ) | No (    ) |

Pregunta 4: *En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:*

- |             |           |           |
|-------------|-----------|-----------|
| ¿Cepillado? | Si (    ) | No (    ) |
|-------------|-----------|-----------|

Suma de todos los puntos positivos. Puntuación del 

/10
-----

 paciente:

Interpretación: Se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 4/10. <sup>47</sup>

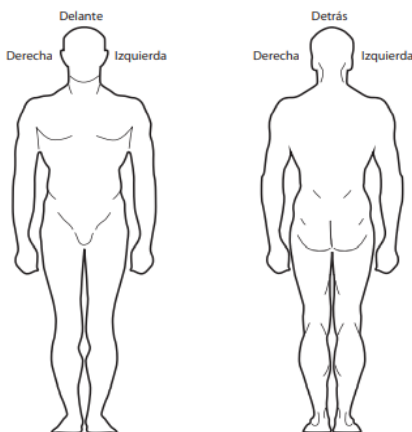
**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático. 2021

## Escala ID-Pain.

Escala autoadministrada de detección de DN que no requiere un examen clínico. Validada y adaptada al castellano. Se corrige con la puntuación del apartado 3, donde cada respuesta afirmativa se valora con 1 y la negativa con 0. La puntuación total se obtiene sumando las respuestas a, b, c, d y e, y restando la respuesta f. Si el resultado es de 2 a 5 puntos, puede tener DN.

1. Por favor, responda a las siguientes preguntas sobre su dolor.
  - a. ¿Tiene dolor en alguna parte de cuerpo? Si ( ) No ( )
  - b. ¿Tiene otro dolor aparte de dolor de cabeza? Si ( ) No ( )
2. Señale en la figura las zonas donde le duele

Figura 3. Esquema de selección de la zona del dolor.



**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático, 2021.

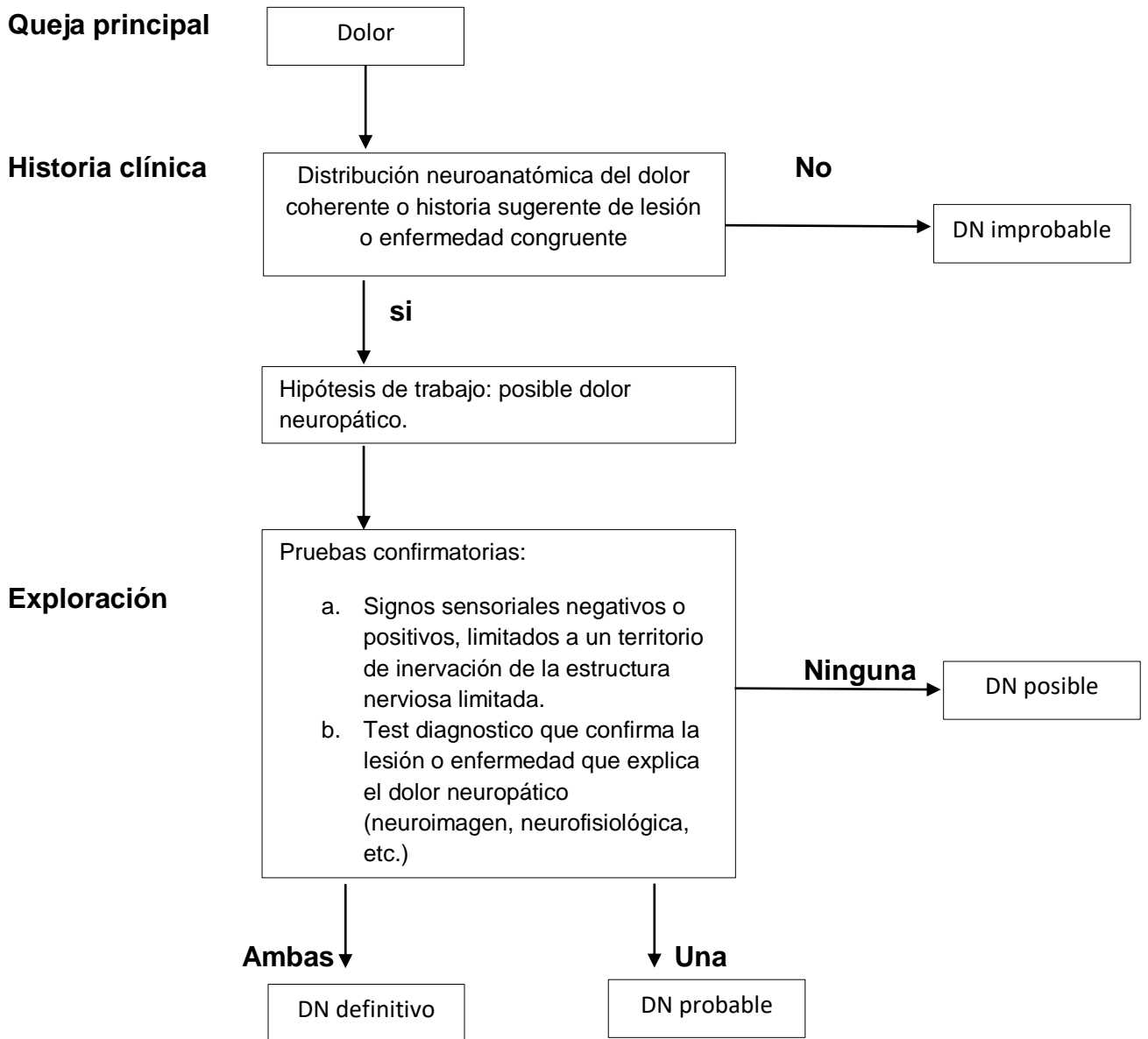
3. Marque si o no según haya sido su dolor en la última semana. Refiérase a las zonas marcadas en la figura anterior.
  - a. ¿Ha notado el dolor como pinchazos? Si ( ) No ( )
  - b. ¿Ha notado el dolor como quemazón? Si ( ) No ( )
  - c. ¿Ha notado el dolor como acorchamiento? Si ( ) No ( )
  - d. ¿Ha notado el dolor como descargas eléctricas? Si ( ) No ( )
  - e. ¿Empeora el dolor con el roce de la ropa o las sábanas? Si ( ) No ( )
  - f. ¿El dolor es solo en las articulaciones? Si ( ) No ( )

**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático. 2021

### 8.2.3 Algoritmos diagnóstico.

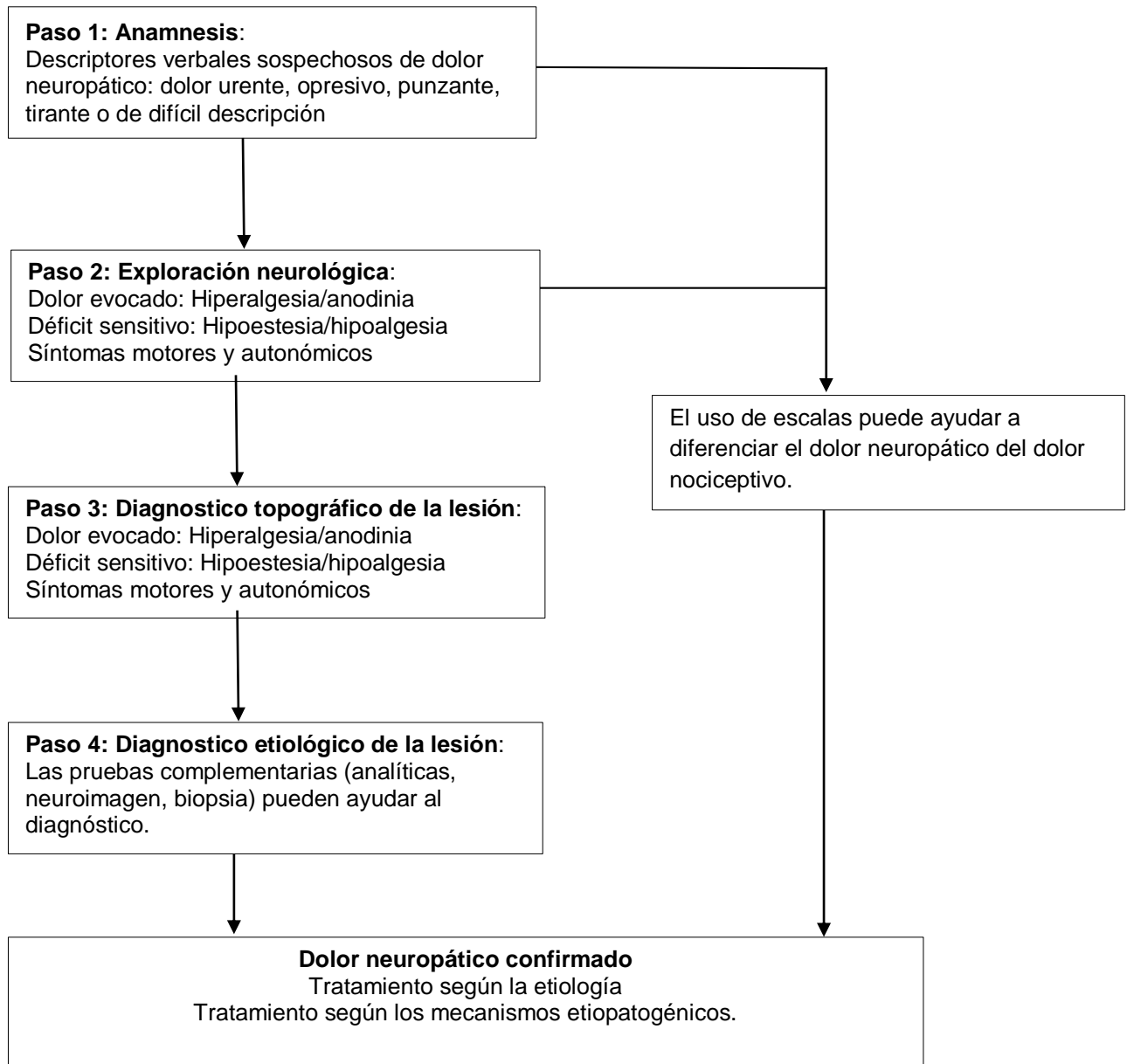
Para facilitar el estudio de un paciente con sospecha de DN, se propone la utilización de una evaluación escalonada que nos llevará al posible diagnóstico o a la confirmación del DN

**Diagrama 1:** Algoritmo diagnóstico del dolor neuropático.



**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático. 2021.

**Diagrama 2:** Algoritmo de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático.



**FUENTE:** Guía Clínica del dolor neuropático. 2021.



#### **8.2.4 Diagnóstico diferencial del dolor neuropático.**

Los síntomas sin explicación médica (SSEM) son los que no pueden atribuirse a una causa médica específica tras una evaluación médica exhaustiva. Los síntomas sin explicación medica tienen una prevalencia elevada; en una revisión sistemática reciente de 32 estudios en los que participaron 70,085 pacientes, se determinó que la prevalencia de pacientes con al menos un síntoma de causa indeterminada era del 40-49%. Los pacientes con síntomas sin explicación medica acuden con frecuencia a centros de atención primaria y de subespecialidades, lo que representa un aumento considerable de la utilización de servicios sanitarios.<sup>31</sup>

Se calcula que los síntomas sin explicación medica implican costes superiores a 250.000 millones de dólares anuales. Como era de esperar, la elevada prevalencia, la mayor utilización de recursos como estudios de imagen y frecuencia de las visitas médicas, los síntomas continuos sin una causa identificada y la preocupación por haber omitido un diagnóstico contribuyen a la insatisfacción del paciente y del médico.<sup>5</sup>

El uso incorrecto e indistinto de términos para describir y diagnosticar los SSEM complica aún más un escenario que ya es desafiante. Los pacientes con SSEM se deben diferenciar de aquellos con síntomas somáticos y trastornos relacionados, que son trastornos psiquiátricos con criterios diagnósticos específicos. Aunque muchos síntomas somáticos y trastornos relacionados involucran SSEM, la mayoría de los pacientes con SSEM no cumplen los criterios diagnósticos de estos trastornos.

Los Sintomas sin explicación medica frecuentes son fatiga, cefaleas, dolor abdominal, dolor musculoesquelético (dolor de espalda, mialgias, artralgias), mareos, parestesias, debilidad generalizada, edema transitorio, insomnio, disnea, dolor torácico, dolor facial crónico, dolor pélvico crónico y sensibilidad a agentes químicos. Los SSEM son frecuentes en las mujeres y se asocian a un bajo nivel educativo y socioeconómico.

No existe un enfoque formal para la evaluación diagnóstica de los SSEM; sin embargo, la evaluación inicial debe incluir una anamnesis y una exploración física completas relacionadas con cada síntoma. Los médicos deben abordar cada síntoma de forma focalizada y revisar diligentemente las evaluaciones diagnósticas previas. La indicación de estudios radiológicos y pruebas de laboratorio se debe guiar por los hallazgos de la anamnesis y el examen físico, y las derivaciones a subespecialidades se deben usar con sensatez. Dada la comorbilidad elevada de los SSEM con alteraciones del estado de ánimo, los

pacientes con características sugestivas de un trastorno del estado de ánimo requieren una evaluación específica.

Si tras una evaluación exhaustiva adecuada no se identifica una causa médica subyacente, es indispensable que el médico comunique los resultados de manera abierta y sincera y reconozca las preocupaciones y frustraciones del paciente. Los pacientes a menudo solicitan, o incluso exigen, pruebas y consultas adicionales que podrían no estar clínicamente indicadas. Aunque puede ser difícil, los médicos deben realizar solo las evaluaciones adicionales consideradas médicamente necesarias, ya que las pruebas innecesarias no tranquilizan al paciente, aumentan su ansiedad y tienen riesgos iatrogénicos.<sup>8</sup>

El manejo de los pacientes con síntomas sin explicación médica se basa en una relación terapéutica abierta, honesta y efectiva, un trato respetuoso y una atención imparcial. No solo es importante anticipar sino también aceptar los sentimientos de frustración del paciente, ya que reconocerlos desde el comienzo puede ayudar a construir y a fortalecer la alianza terapéutica, contrario a lo que muchas veces sucede cuando familiares o los mismos trabajadores de salud son quienes le indican a los pacientes que están inventando el dolor.

El manejo de los síntomas sin explicación médica requiere un enfoque centrado en el paciente, integral y multimodal. Los objetivos no se centran en eliminar los síntomas, sino en que el paciente recupere su estado funcional, reduzca su atención en el síntoma y adquiera mecanismos de afrontamiento. Las visitas se deben programar a intervalos regulares y con tiempo para tratar temas adicionales, dar oportunidades educativas y hacer una reevaluación longitudinal.

La frecuencia de las citas se puede reducir gradualmente según lo tolere el paciente. Se le debe explicar al paciente que el tratamiento de los SSEM probablemente no sea curativo y que los síntomas pueden persistir. Se debe alentar al paciente a que desarrolle objetivos a corto y a largo plazo, y acepte que muchos objetivos se centrarán en aspectos psicosociales. Si aparecen nuevos síntomas, el médico debe responder con empatía y realizar una investigación exhaustiva.<sup>11</sup>

Las intervenciones que pueden beneficiar a los pacientes con síntomas sin explicación son: terapia conductiva conductual, fisioterapia, terapia ocupacional, psicoterapia individual o grupal, apoyo social, terapia de biorretroalimentación, terapia con ejercicios graduados, actividades de manejo del estrés y entrenamiento en mecanismos de afrontamiento. En los pacientes que también tienen trastornos concurrentes del estado de ánimo se debe considerar un ensayo de tratamiento antidepressivo y la derivación a un psiquiatra o psicólogo. Dado el

amplio espectro de efectos de los síntomas sin explicación médica, el tratamiento se debe centrar tanto en los aspectos físicos como en los psicosociales.

Conocer los obstáculos al tratamiento en el paciente con síntomas sin explicación médica puede ayudar al médico a evitar equivocaciones innecesarias y a ofrecer una atención médica basada en el valor. Los obstáculos frecuentes son una mala relación médico-paciente, la heterogeneidad de los síntomas, la variedad de etiquetas diagnósticas y los cambios continuos en el sistema de atención médica cobertura de seguro, acceso a la atención médica e indicadores basados en el valor.<sup>5</sup>

La fibromialgia se caracteriza por dolor generalizado, fatiga, sueño alterado y disfunción cognitiva. Es frecuente (prevalencia del 2-3%), sobre todo en las personas de condición socioeconómica y/o nivel educativo bajos. La prevalencia aumenta con la edad y alcanza su punto máximo en torno a la séptima década de vida. La proporción entre mujeres y varones es de 3:1, aproximadamente. Los paradigmas iniciales de la fibromialgia como trastorno inflamatorio o psicósomático han sucumbido al conocimiento de la fibromialgia como un trastorno del procesamiento del dolor.

Se trata probablemente de una forma de «sensibilización central» en la cual los centros del dolor del cerebro y la médula espinal son hiperreactivos. Son frecuentes la alodinia (una sensibilidad elevada a estímulos que normalmente no son dolorosos) y la hiperalgesia (una respuesta elevada a los estímulos dolorosos). Otra manifestación característica es el «wind-up» o sumación temporal: cuando se exponen de manera repetida a un estímulo levemente incómodo, los pacientes con fibromialgia experimentan un dolor aditivo que se va sumando progresivamente, lo que indica que los estímulos son persistentes y, al mismo tiempo, se amortiguan inadecuadamente.

Las alteraciones subyacentes que se observan en el sistema nervioso son complejas. Las fibras ascendentes de los ganglios de las raíces dorsales transmiten incorrectamente señales fuertes o persistentes a los centros del dolor hipotalámicos. Los pacientes con fibromialgia presentan niveles más altos en el líquido cefalorraquídeo de los neurotransmisores favorecedores del dolor sustancia P y glutamato, junto con sensibilización de los receptores de glutamato.

Al mismo tiempo, las vías inhibitorias descendentes que utilizan neurotransmisores adrenérgicos (serotonina, noradrenalina) están deterioradas. El circuito resultante de dolor crónico es autosuficiente, pero puede amplificarse en caso de malestar psíquico y dolor tisular generado periféricamente (como el dolor

articular artrítico). Las influencias genéticas constituyen un centro de interés de las investigaciones en curso.<sup>8</sup>

El cuadro clínico característico de la fibromialgia consiste en dolor crónico generalizado (incluyendo hipersensibilidad a los estímulos), fatiga y trastornos del sueño (sueño alterado y no reparador). Con frecuencia se acompaña de función cognitiva alterada, trastornos del estado de ánimo y síntomas como cefalea, síntomas gastrointestinales y parestesias. Aunque tradicionalmente el diagnóstico se centra en la presencia de puntos sensibles específicos que se observan en la exploración física, la exploración de los puntos sensibles está sujeta a la experiencia del médico (como la aplicación de la fuerza correcta). Además, los pacientes de sexo masculino refieren dolor con menor frecuencia que las pacientes de sexo femenino, lo que da lugar a un posible infradiagnóstico.<sup>22</sup>

Los diagnósticos alternativos tratables que pueden provocar fibromialgia o confundirse con esta son hipotiroidismo, hipoadrenalismo, dolores neuropáticos y depresión. El manejo óptimo de la fibromialgia requiere una estrategia holística que incluya educación, ejercicio y apoyo psicosocial. Muchas veces la farmacoterapia está justificada, aunque las medidas no farmacológicas siguen siendo la piedra angular del tratamiento. Es necesario educar a los pacientes sobre la enfermedad, con una validación de que los síntomas son reales y de que las zonas dolorosas no están lesionadas y no perderán el funcionamiento.

El ejercicio aeróbico puede mejorar el bienestar y el funcionamiento, así como reducir el dolor. Dado que al principio los pacientes experimentan un dolor después del ejercicio que puede amenazar su voluntad de continuar, es necesario introducir el ejercicio de manera gradual y alentar vivamente su realización. El entrenamiento de fuerza también puede ser útil. Aunque la base de evidencia que respaldan su uso es modesta, las estrategias de la medicina alternativa, incluyendo yoga, taichí, acupuntura y masaje, también pueden aliviar los síntomas.

Los pacientes con fibromialgia deben ser evaluados para identificar los factores estresantes psicosociales y las enfermedades psiquiátricas, incluyendo los antecedentes de trauma. Si los hay, es imprescindible una derivación a atención psicológica, dado que el malestar psíquico puede desencadenar fibromialgia además de ser provocado por esta. La terapia cognitivo-conductual ha mostrado beneficios moderados para reducir el dolor, el estado de ánimo negativo y la discapacidad.<sup>2</sup>

La elección del tratamiento farmacológico se basa en el perfil de los síntomas, las enfermedades concurrentes del paciente y los efectos secundarios de la medicación, ya que hay pocos ensayos que hayan comparado directamente

la eficacia de los medicamentos. Los tratamientos farmacológicos eficaces abordan la fisiopatología subyacente e inhiben las vías ascendentes del dolor, potencian las vías inhibitorias descendentes hacia las raíces dorsales o inhiben la liberación de glutamato, un neurotransmisor activador del dolor.

Los antiepilépticos gabapentina y la pregabalina (esta última aprobada por la FDA) inhiben los canales de calcio  $\alpha_2\delta$  para inhibir la liberación de glutamato. Se ha observado que mejoran la calidad de vida y reducen el dolor. Los antidepressivos tricíclicos (ATC) (como la amitriptilina) elevan los niveles de noradrenalina y tienen un beneficio demostrado, aunque la eficacia puede reducirse con el tiempo. Los ATC provocan somnolencia, lo que supone un posible beneficio para el sueño alterado. El relajante muscular ciclobenzaprina, otro tricíclico, puede ser útil en los pacientes con espasmos musculares. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son poco beneficiosos por sí solos, pero pueden complementar la actividad de los ATC. <sup>38</sup>

Entre los tratamientos más eficaces para la fibromialgia se encuentran los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), entre los que se cuentan los fármacos aprobados por la FDA duloxetina y milnaciprán. Estos o un ATC pueden ser especialmente apropiados en el paciente con depresión concomitante. El tramadol, que tiene un mecanismo de acción complejo, ha mostrado cierto beneficio y puede considerarse como estrategia de segunda línea. Por último, en algunos casos puede ser útil un tratamiento farmacológico de combinación. <sup>4</sup>

La evidencia no respalda el beneficio de los AINE para la fibromialgia, y no deben utilizarse opiáceos puros. La fibromialgia es una enfermedad crónica, y el paciente y el médico deben entender que el beneficio de tratamiento probablemente será parcial y paliativo, en lugar de completo o curativo. No obstante, un tratamiento adecuado puede ayudar a la mayoría de los pacientes a manejar y afrontar sus síntomas, así como a mantener el funcionamiento y la autonomía.

### **8.2.5 Exámenes de gabinete**

En todos los pacientes con sospecha de dolor neuropático son necesarios algunos laboratorios como: un hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, creatinina, urea, enzimas hepáticas, serología para virus de la inmunodeficiencia humana, TORCHS, pruebas de función tiroidea, glucosa plasmática en ayunas, determinación de la hemoglobina glucosilada A1c y medición de la vitamina B12. En situaciones clínicas concretas, algunas pruebas adicionales, como: electroforesis de proteínas séricas con fijación inmunitaria,

análisis del LCR, pruebas genéticas y otros estudios de laboratorio especializados, pueden ayudar a clasificar el diagnóstico. Recordando siempre que lo solicitado dependerá según el orden de las posibles causas que sugiera la historia clínica. <sup>10</sup>

Las pruebas de neuroimagen: Aunque la anamnesis y la exploración neurológica han de ser previas a la realización de cualquier prueba de neuroimagen, éstas pueden ayudar a llegar al diagnóstico topográfico y etiológico, ayudan a esclarecer los mecanismos fisiopatogénicos que originan los síntomas y signos, y por último, pueden medir la eficacia del tratamiento. De forma individualizada, Pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico etiológico. No todas están disponibles, muchas solo pueden ser utilizadas por especialistas en dolor y algunas solo se usan en la investigación.

Las pruebas de neuroimagen como: radiología, ecografía, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía de emisión de positrones (TEP), gammagrafía ósea, pueden ser solicitadas según la sospecha clínica del médico para complementar el diagnóstico. En la RMN y la TEP, en investigación, se ven patrones de activación diferentes en el dolor nociceptivo y el neuropático. Por lo tanto, las pruebas de neuroimagen funcional (resonancia funcional y tomografía de emisión de positrones) son técnicas de investigación que permiten ver los distintos patrones de activación en los dolores neuropáticos. <sup>17</sup>

Las pruebas neurofisiológicas como: electromiograma, electroneurograma, electroencefalograma, estudios de velocidad de conducción nerviosa, potenciales evocados somestésicos, test sensoriales cuantitativos, microneurografía, neurografía sensitiva y motora, estudio funcional de SNA, son útiles en diagnóstico del dolor neuropático. Sin embargo, no todas las pruebas están disponibles en todos los medios y algunas de ellas sólo se usan en la investigación.

Los estudios neurofisiológicos convencionales (estudios de conducción nerviosa y potenciales evocados somatosensoriales) permiten demostrar, localizar y cuantificar el daño de la vía sensitiva, pero no valorar la vía nociceptiva, para lo cual se requieren: potenciales evocados por láser, potenciales evocados por calor de contacto, por lo que no parecen ser una buena opción, además suelen ser de altos costos y de difícil disponibilidad, los test sensoriales cuantitativos, o la microneurografía.

Por último, la biopsia cutánea permite de modo mínimamente invasivo detectar la pérdida axonal, identificar los tipos de fibras, cuantificar la densidad de las mismas y hacer un seguimiento evolutivo de la enfermedad. La biopsia de piel es una herramienta fiable para el diagnóstico de la neuropatía de fibras pequeñas, puesto que es un procedimiento seguro e indoloro que permite que las fibras somáticas

se diferencien de las fibras autónomas. En este sentido, la pérdida de fibras nerviosas intraepidérmicas se correlaciona con una mayor gravedad de la neuropatía y un mayor riesgo de desarrollar dolor neuropático, por lo que podría ser un marcador de daño axonal precoz en pacientes con riesgo de neuropatía periférica, además la biopsia de piel se puede repetir con el fin de evaluar la progresión de la neuropatía y la respuesta al tratamiento. <sup>4</sup>

### **8.3 COMORBILIDADES ASOCIADAS.**

Este síndrome de dolor crónico tiene su origen en un daño estructural de las vías nociceptivas, que puede involucrar el receptor periférico, las vías de conducción y/o el cerebro. Estos cambios condicionan una de sus principales características: no requerir de un estímulo de los nociceptores para que el dolor se manifieste, implicando que no hay transducción o conversión de un estímulo nociceptivo, cualquiera que este sea, en un impulso eléctrico. Tal hecho es lo que permite considerar al dolor neuropático como una enfermedad neurológica.

El dolor nociceptivo por el contrario, se gatilla por estímulos fisiológicos, como inflamación, calor o presión en los nociceptores correspondientes, generando una respuesta que suele ser de duración limitada y que no se asocia normalmente a una lesión del sistema nervioso. Constituye esencialmente un sistema de alarma y defensa ya que permite detectar la presencia de un daño orgánico actual o potencial. Una lesión estructural de un nervio deriva a dolor crónico con mayor probabilidad que el dolor producido por daño a tejidos somáticos, se caracteriza por mala respuesta a los analgésicos convencionales y suele ser más refractario en el manejo.

Los síndromes de dolor neuropático se deben a una lesión de estructuras nerviosas periféricas o del sistema nervioso central. Los síndromes nerviosos periféricos, como la neuralgia postherpética, son frecuentes y se pueden diagnosticar por la presencia de síntomas sensitivos en la distribución del o los nervios periféricos afectados. Los síndromes de dolor neuropático central, como los causados por ictus o lesiones de la médula espinal, a menudo tienen diversas presentaciones y expresión de los síntomas y a veces no se identifican en los enfoques diagnósticos iniciales.

Se requiere un alto índice de sospecha, porque el dolor a menudo está poco localizado. Se deben buscar características clave, como hiperalgesia sensibilidad excesiva frente a un estímulo normalmente doloroso o alodinia dolor originado en un estímulo normalmente no doloroso, en el contexto de una lesión en el sistema nervioso central. También se debe mencionar el dolor paradójico, inducido por el tratamiento con opiáceos. La hiperalgesia inducida por opiáceos se atribuye a la exposición sistémica repetida a fármacos opiáceos. Los pacientes pueden presentar un cambio del carácter del dolor durante el tratamiento con opiáceos, empeoramiento del dolor con el aumento de las dosis de opiáceos y reducción del dolor al reducir las dosis de opiáceos. <sup>12</sup>

### 8.3.1. Neuropatía pos Ictus

Las causas más frecuentes de dolor neuropático central son accidente cerebrovascular (ACV), esclerosis múltiple y lesión medular traumática. La fisiopatología del dolor central, si bien no se conoce por completo la causa del este dolor, hay tres teorías que explican este fenómeno: la teoría de desinhibición central, teoría del desbalance central y teoría de la sensibilización central. La teoría de desinhibición se basa en la idea de una disminución en la actividad de la vía GABAérgica secundaria de la lesión talámica del núcleo ventral posterolateral, que resulta una desinhibición del tracto espinotalámico.

La teoría del desbalance central menciona que el dolor se produce por lesiones que causan una activación de la vía lateral en mayor proporción que la vía medial, demostrada por una mayor actividad de la ínsula y tracto espinotalámico (lateral) y menor de la corteza cingular anterior y lemnisco medio (medial). Por último, la teoría de sensibilización central sostiene que el dolor es producido por hiperexcitabilidad del tálamo y corteza, por una mayor activación de receptores NMDA y canales de calcio. Esta teoría se sugiere por el hecho de que el dolor central post ictus (DCPI) puede ser regulado por antagonistas del receptor NMDA, bloqueadores de los canales de calcio y sodio; y agonistas GABA.

La localización clásica de los infartos cerebrales en el dolor central post ictus (DCPI) es el tálamo (sobre todo en el núcleo ventral posterolateral), de ahí la primera descripción como el síndrome talámico o dolor talámico. Además de esta localización, estudios más recientes han descrito otras regiones que pueden generar este síndrome, entre ellas el bulbo raquídeo, (acompañadas del síndrome de Wallenberg), el puente, localizaciones supratentoriales y prácticamente cualquier región que involucre las vías del dolor ascendente y descendente con prevalencias distintas para cada una de las localizaciones según los diferentes estudios.

El dolor no es causado sólo por eventos isquémicos, revisiones sistémicas han descrito hemorragias intracerebrales como causa de DCPI. El tiempo desde que ocurre el infarto al inicio del dolor es muy variable. En 85% de los casos no es inmediato y la mayor incidencia suele presentarse durante el primer mes después del evento. Para el final del primer año el 90% de los pacientes ya habrán reportado episodios de dolor. El inicio tardío del fenómeno doloroso invita a conjeturar que es más producto de reorganización de circuitos neuronales que por la lesión misma.<sup>11</sup>

Las características clínicas de DCPI pueden ser muy variables en cada paciente, de manera similar a las características clínicas del dolor central por otras causas. Incluso, las características de DCPI pueden cambiar en un mismo paciente conforme pasa el tiempo. Los pacientes describen la cualidad del DCPI de diferentes maneras, entre las cuales se encuentran quemante, punzante, lancinante, transitivo, opresivo, palpitante, cortante, sordo, eléctrico, entumecido entre otras. Es un dolor moderado intenso (de 3 hasta 8 en la escala visual



análoga); en un estudio que midió la intensidad en una escala visual análoga del 1 al 100 encontró que los pacientes calificaron su dolor de 12 hasta 98.

La localización del dolor puede ser en cualquier parte del cuerpo, dolor localizado o dolor difuso abarcando grandes áreas. En la mayoría de los casos, la localización dependerá de las estructuras cerebrales afectadas, pero no en todos los casos se encuentra esta correlación. En un estudio reciente, las localizaciones más comunes del dolor fueron: las extremidades superiores, las extremidades inferiores, la región craneofacial, dolor en extremidades tanto superiores como inferiores y finalmente dolor en toda la mitad contralateral del cuerpo, en ese orden de frecuencia.

Se han descrito múltiples anormalidades sensoriales que acompañan al DCPI, por ejemplo, áreas mixtas de hipoestesia e hiperestesia en regiones afectadas por el dolor. Fenómenos positivos sensitivos como alodinia, hiperalgesia, parestesias y disestesias se han reportado hasta en el 85% de los pacientes con DCPI. Los factores agravantes de DCPI son el tacto, los cambios de temperatura (especialmente fría) y el estrés emocional. Por otra parte, la relajación con técnicas de medicina alternativa se ha sugerido como factor atenuante. Debido a la heterogeneidad de los síntomas es difícil establecer criterios diagnósticos para el DCPI y muchos autores han propuesto criterios diagnósticos a lo largo del tiempo.<sup>43</sup>

Los antidepresivos: Desde 1989 la amitriptilina ha sido considerada la primera línea de tratamiento en dolor central pos ictus. Estudios recientes han demostrado que la amitriptilina es efectiva en otros síndromes de dolor central o dolor neuropático. Esto debido a los efectos que tiene la noradrenalina y la serotonina en la vía de modulación del dolor. Un estudio encontró que la amitriptilina podría ser eficaz para prevenir dolor central pos ictus en pacientes con infartos talámicos.

No obstante, no hay ningún estudio reciente que compruebe la eficacia de la amitriptilina en pacientes con DCPI seleccionados de acuerdo a los nuevos criterios diagnósticos de DCPI propuestos por Klit, et. al. Otros antidepresivos tricíclicos no han sido probados en pacientes con DCPI, pero han demostrado ser eficaces en otros tipos de dolor neuropático. Los inhibidores de la recaptura de serotonina no han demostrado tener buena efectividad en pacientes con DCPI. Sin embargo; un estudio encontró que fluvoxamina tuvo un efecto moderado, pero estadísticamente significativo sobre el dolor. Por otra parte, la duloxetina no demostró ser efectiva en disminuir la intensidad del dolor.<sup>16</sup>

Los anticonvulsivantes: Se piensa que los anticonvulsivantes funcionan en pacientes con DCPI debido a que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal y modulan la actividad en los circuitos neuronales apropiados. Pero los resultados han sido controversiales para la mayoría de estos medicamentos. La carbamazepina fue de los primeros antiepilépticos en ser investigados en DCPI. Fue probada en el mismo estudio que amitriptilina en 1989 y no mejoró el dolor,

aunque; se sigue utilizando como segunda línea cuando el tratamiento con antidepresivos falla.

La lamotrigina ha demostrado ser de forma moderada efectiva en varios estudios. En este último estudio se demostró que el tratamiento con lamotrigina disminuyó la intensidad del dolor, la duración, la alodinia y disestesia; además fue bien tolerado sin muchos eventos adversos. La gabapentina ha demostrado ser efectiva en dolor neuropático en general, pero no hay mucha evidencia en pacientes con DCPI. Sólo hay un estudio de 219 pacientes, donde no hubo disminución del dolor estadísticamente significativa entre el grupo de placebo y grupo de gabapentina; pero sí se encontró mejoría en otros parámetros de calidad de vida, como el sueño, ansiedad y la valoración global de cambio.

Opioides: Aunque se ha demostrado la efectividad de los opioides para el dolor neuropático, en el DCPI no está clara su efectividad. Un estudio demostró que la infusión intravenosa de morfina fue parcialmente eficaz al disminuir el dolor, reduciendo la alodinia. La naloxona no ha mostrado ningún beneficio. AINES: Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) no han demostrado efectividad para aliviar el dolor neuropático; de hecho, hay pocos ensayos clínicos que comprueben su eficacia. En el caso de DCPI, un estudio en un modelo animal de DCPI demostró que la indometacina no era útil para disminuir la alodinia causada por una oclusión carotídea bilateral, sugiriendo su ineficacia para el tratamiento en DCPI.<sup>5</sup>

### **8.3.2. Enfermedad de Parkinson (EP).**

El dolor es el síntoma no-motor (SNM) más común en la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia que varía desde 40% hasta mayor al 60%. Ford clasificó el dolor en diferentes grupos dependiendo de sus características, como son: musculoesquelético, radicular, central y distónico. El dolor central ocurre en 4 a 10% de los pacientes y fue descrito clásicamente como un dolor continuo, que no respeta el territorio de ningún nervio o dermatoma, y de característica punzante, ardoroso o lancinante. Puede estar acompañado de parestesias y puede ocurrir en cualquier parte del cuerpo como boca, genitales, vagina, recto, abdomen, pero en forma más frecuente en las extremidades.

Aunque la fisiopatología del dolor en la EP sigue dilucidándose, hay importantes avances en los últimos años. Diversos estudios demuestran una disminución en el umbral al dolor, en especial cuando aparecen los síntomas "off" y los niveles de dopamina son bajos. Dado que la EP es una enfermedad degenerativa multifocal, el procesamiento del dolor puede estar alterado en múltiples niveles, incluyendo la vía canónica del dolor, descrita previamente, y centros superiores de procesamiento y regulación.

El principal causante del dolor parece ser una disminución de dopamina en centros cruciales reguladores del dolor, dependientes de dopamina, como núcleos basales y el sistema dopaminérgico nigroestriado. La presencia de

neurodegeneración y cuerpos de Lewy se ha documentado en varias regiones como núcleo magno del rafe y gigantocelular reticular, locus caeruleus, núcleos bulbares del rafe, sustancia gris peri-acueductal y los núcleos parabraquial y lateral del tálamo.<sup>33</sup>

Dado que el dolor es más frecuente durante los periodos “off” de la enfermedad, se recomienda que la primera línea de tratamiento sea optimizar los niveles de levodopa u otros agonistas dopaminérgicos. La eficacia de esta medida ha sido demostrada en otros SNM. Como no existe consenso de la mejor opción de tratamiento dopaminérgico (levodopa o agonista dopaminérgico), se recomienda seguir las guías de tratamiento de los síntomas motores, empezando con agonistas de dopamina en pacientes menores a 65 años y con levodopa en pacientes mayores a 65 años, sin embargo; un estudio controlado, doble ciego y con placebo demostró que el pramiprexol no es superior al placebo para reducir el puntaje en la escala visual análoga del dolor.

Por otro lado, el estudio RECOVER (Randomized Evaluation of the 24-h Coverage: Efficacy of Rotigotine) sugiere que la rotigotina es superior al placebo para control del dolor; aunque no se sabe si el beneficio se dio por disminución del dolor per se o por una mejoría en los síntomas motores. No hay evidencia que soporte el uso de analgésicos sistémicos para controlar el dolor en la EP. Si la optimización de dopamina como primera línea de tratamiento resulta insuficiente, se recomienda el tratamiento con acetaminofén para todos los tipos de dolor en EP a excepción del dolor central, recomendación basada en la experiencia adquirida en pacientes con otras enfermedades crónicas.

En caso de ser insuficiente el tratamiento con acetaminofén se puede optar por algún narcótico como tramadol u oxicodona; sin embargo, es importante tener en cuenta sus efectos psicotrópicos y la posibilidad de adicción. El uso de gabapentina o pregabalina no ha sido estudiado en dolor por EP, aunque ha demostrado su efectividad en dolor radicular. La duloxetina ha sido probada en estudios menores demostrando efectividad hasta en 65% de los pacientes. Se recomienda su uso principalmente en dolor central, siendo la segunda línea de tratamiento, después de los dopaminérgicos.<sup>9</sup>

El uso de tratamiento tópico puede ser útil en pacientes con dolor, en especial si es de origen músculo-esquelético. Este enfoque es de particular relevancia en pacientes que no respondieron al tratamiento dopaminérgico y con poca respuesta o baja tolerancia al tratamiento analgésico sistémico. La toxina botulínica ha demostrado disminuir la distonía y problemas posturales en pacientes con EP, con el subsecuente alivio del dolor; inclusive estudios recientes indican que la toxina botulínica parece tener un efecto analgésico per se, aliviando el dolor no solamente a través de la corrección de problemas posturales.<sup>15</sup>

El tratamiento no farmacológico se encuentra la estimulación cerebral profunda es una técnica utilizada tradicionalmente para tratar los síntomas motores, hubo estudios en los cuales se realizaba estimulación del globo pálido interno o núcleo subtalámico demostrando la eficacia de esta medida para

controlar el dolor, siendo la opción más estudiada y controlando hasta en un 87% los síntomas de los pacientes. La estimulación de médula espinal aún no está bien estudiada en el control de dolor en EP, sin embargo; se ha demostrado que es segura y eficaz en estudios de caso. Así mismo, la estimulación de corteza motora ha sido reportada en casos anecdóticos como medida para controlar el dolor, sin evidencia de mejor nivel que compruebe su efectividad.

La palidotomía es un procedimiento utilizado para el control de la distonía y dolor, con reducción de alguno, o ambos síntomas de 32 a 63% y que además prueba ser efectiva a largo plazo, con reducción del dolor a las 6 semanas y 1 año en un estudio con 21 pacientes. La rehabilitación con ejercicio físico como medida se ha evaluado en dos estudios, sin embargo; en ninguno de los dos el dolor fue la variable primaria a medir. El primero, un estudio no controlado grupo-único, evaluó los efectos de esta medida a 12 semanas en 20 pacientes, y si bien hubo una mejora mínima en el dolor, esta no resultó ser estadísticamente significativa. El segundo fue aleatorizado, controlado con 90 pacientes, a los 6 meses demostró una reducción del dolor de tipo musculoesquelético.<sup>22</sup>

### **8.3.3. Dolor neuropático en la esclerosis múltiple**

La esclerosis múltiple (EM) es un trastorno autoinmune del SNC que causa lesión inflamatoria en el cerebro, la médula espinal y el nervio óptico. La mayor parte de los síntomas clínicos manifiestos de EM son consecuencia directa de la interrupción funcional de vías axonales críticas a causa de lesiones inflamatorias. Las recaídas o exacerbaciones denotan el desarrollo de síntomas neurológicos en el transcurso de horas o días, que alcanzan a menudo su intensidad máxima al cabo de días o semanas. Esta presentación va seguida típicamente por un período de remisión que dura de semanas a meses. La remielinización y el reclutamiento de otras regiones cerebrales para que sustituyan funcionalmente al área dañada pueden dar lugar a una mejoría clínica en etapas de remisión.

Las manifestaciones clínicas más comunes de esclerosis múltiple son neuritis óptica, mielitis y síndromes del tronco encefálico/cerebelo. El dolor neuropático es un síntoma frecuente relacionado con la EM que puede abordarse con muchos de los mismos agentes farmacológicos que se utilizan para tratar la neuropatía diabética dolorosa. La fatiga crónica es un síntoma común que deteriora la calidad de vida en la esclerosis múltiple.

Aunque la fatiga se relaciona a veces con depresión concomitante, insomnio u otros procesos comórbidos, los pacientes con EM sin ninguno de estos problemas también pueden experimentar una sensación de cansancio discapacitante. Mejorar la higiene del sueño, fomentar el ejercicio regular y tratar la depresión subyacente pueden ser algunas intervenciones beneficiosas.

También puede estar indicada la administración de fármacos estimulantes, como modafinilo, armodafinilo, amantadina y anfetaminas. Algunos estudios han demostrado la eficacia de enfoques de medicina alternativa y complementaria, como terapia magnética y Ginkgo biloba.

La depresión es mucho más frecuente en los pacientes con EM que en aquellos sin dicho trastorno. La depresión relacionada con EM probablemente sea multifactorial y se explica por la alteración emocional que supone afrontar una enfermedad crónica; las consecuencias de las lesiones desmielinizantes y las citocinas inflamatorias sobre la función de los neurotransmisores, y los efectos adversos de los tratamientos (como interferón beta). Los clínicos deberían permanecer atentos a los síntomas de depresión, indagar tendencias suicidas (si es pertinente) y mantener un umbral bajo para instaurar antidepresivos y ofrecer derivaciones para asesoramiento psicológico o psiquiátrico.<sup>19</sup>

El dolor es un síntoma común en esclerosis múltiple (EM). Se ha reportado que hasta el 75% de los pacientes con dolor de diferentes tipos. Aunque, es difícil distinguir entre los diferentes tipos de dolor que se observan en los pacientes con EM, se cree que el dolor de origen central es causa de aproximadamente 50% de los síndromes dolorosos en estos pacientes. Algunos estudios han encontrado prevalencias más bajas en pacientes con EM. Un estudio realizado en Suecia encontró que el 27.5% de un grupo de 100 pacientes tenía o había tenido síntomas de dolor central. Otro estudio encontró una prevalencia del 38%. Al igual que en DCPI la localización más común del dolor central en EM es en las extremidades inferiores.

La mayoría de los pacientes tienen anomalías sensitivas que acompañan al dolor, muy similar a los pacientes con DCPI. La anomalía sensitiva más común es la disminución de la sensibilidad al frío. En cuanto a la localización de las lesiones, Osterberg, et. al., notaron que, de 64 pacientes con EM y dolor central, un tercio mostraban hiperintensidades en las regiones del tálamo lateral y medial en la resonancia magnética, así como la médula torácica y cervical.

Recientemente ha habido cierto avance en el estudio de los mecanismos implicados en la fisiopatología del dolor central en EM. Previamente los estudios no hacían distinción entre diferentes síndromes de dolor central, asumiendo que la fisiopatología era la misma en dolor central post ictus, o por EM, o cualquier otra lesión del sistema nervioso. Aunque es comúnmente aceptado que todos estos síndromes comparten una vía fisiopatológica común, es posible que cada síndrome tenga mecanismos únicos y característicos para la génesis del dolor central. Más aún, estos mecanismos pueden ser la razón de que algunos tratamientos sean útiles en DCPI mientras que no sean útiles en otras etiologías.

Los mecanismos implicados en dolor central han sido estudiados en modelos animales de EM con encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE). Algunos de

estos mecanismos son la pérdida de oligodendrocitos, la infiltración de células T, la activación de microglía/macrófagos y astrocitos antes de la desmielinización y que provocan disfunción de neuronas sensitivas. También se han implicado alteraciones en el sistema glutamatérgico y exceso en el número y actividad de los canales de sodio dependientes de voltaje en la membrana neuronal. Además, se ha descrito una sensibilización central causada por hiperexcitabilidad del sistema nervioso caracterizada por una alteración en el sistema de inhibición endógena del dolor y una hiperactividad de la facilitación endógena del dolor. <sup>16</sup>

La amitriptilina es la primera línea de tratamiento por tradición al igual que en DCPI, sin embargo, no hay estudios grandes que demuestren su eficacia. A diferencia, la duloxetina a una dosis de 60mg demostró cierta efectividad. Un estudio con 25 pacientes tratados con gabapentina, demostró un alivio del dolor excelente a moderado con una dosis de 900mg o superior en el 68% de los que toleraron el tratamiento. El levetiracetam fue evaluado en un estudio ciego único con 20 pacientes con EM y dolor central, 12 fueron tratados con dosis máxima (3g/d) y tuvieron una reducción del dolor superior al grupo con placebo.

Además, se han estudiado la pregabalina, morfina y baclofeno intratecal en estudios pequeños, obteniendo beneficios marginales. Dentro de la misma línea, varios cannabinoides fueron propuestos como tratamiento para el dolor neuropático en la EM, sin embargo; el único aceptado en Europa, Nueva Zelanda y Canadá es nabiximol, mostrando resultados positivos en algunos ensayos clínicos para control del dolor neuropático y espasticidad, se cree que el mecanismo es a través de modulación de la actividad sináptica por el receptor de cannabinoides tipo 1; así como, por efectos antiinflamatorios que aún no están completamente dilucidados. <sup>11</sup>

Los tratamientos no farmacológicos invasivos o no invasivos no se han estudiado para el manejo de dolor central, pero se han estudiado para el tratamiento de neuralgia del trigémino; el único estudio que evaluó alguna medida para dolor central fue realizado por Isagulyan, et. al. en 2015; utilizaron la estimulación de corteza motora en 20 pacientes con dolor crónico de origen central por diferentes causas, entre ellas EM, y demostró una efectividad el 95% (19/20).

La estimulación cerebral profunda y la estimulación transcraneal con corriente directa han demostrado ser útiles para el control de dolor facial por neuralgia del trigémino secundario a EM. La estimulación magnética transcraneal repetitiva ha demostrado ser eficaz para disminuir otros síntomas de EM, aunque no hay estudios que demuestren su efectividad para control del dolor. En pacientes sanos, esta medida ha demostrado tener un efecto analgésico. <sup>34</sup>



### **8.3.4. Dolor neuropático por radiculopatías**

Es poco frecuente que la lesión en una raíz nerviosa ponga en peligro al paciente, pero el dolor e incomodidad que genera son causas comunes de ausentismo laboral. Por suerte, se trata de un problema que en buena medida puede prevenirse. El dolor de tipo radicular es aquel que inicia a nivel de la columna y se irradia a una extremidad o, mejor dicho, al territorio inervado por dicha raíz nerviosa. Este dolor puede exacerbarse al toser, estornudar, por la contracción de los músculos abdominales, al sentarse o ponerse de pie y generalmente disminuye en el reposo o en posición de decúbito dorsal, aunque existen sus excepciones.

El dolor puede aumentar en aquellas posturas en donde el nervio o la raíz nerviosa propiamente se estiran, por ejemplo, en la posición sentada, en la cual las raíces L5 y S1 se ven afectadas. A nivel cervical el dolor se exagera al rotar la cabeza al lado afectado o con el brazo en abducción ipsilateral. Los mecanismos de lesión de las raíces nerviosas pueden ser diversos y se dividen en: mecánicos y no mecánicos. Dentro de los primeros la compresión produce una disminución en el aporte sanguíneo y, por lo tanto, del aporte nutricional; en los segundos, diversos mediadores de la inflamación provocan daño directo al nervio.

Los sitios de compresión o de daño a las raíces nerviosas son más frecuentes en las zonas de la columna que presentan mayor movilidad (niveles de C5-C6, C6- C7, L4-L5, L5-S1). De acuerdo a esta subdivisión, el dolor radicular y las causas de éste podrán ser estudiados de acuerdo al nivel de origen, ya sea radiculopatía cervical o radiculopatía lumbosacra. El sistema nervioso se encarga de regular y dirigir las actividades del organismo humano, por lo que dispone de extensas redes de comunicación formadas por tejidos sensibles y especializados, los nervios, que transportan tanto las órdenes que el cerebro dirige a cada órgano o sistema como los estímulos que provienen del exterior y que son captados a través de los sentidos.<sup>45</sup>

La mayor parte de esta información es conducida por vías ascendentes y descendentes de la médula espinal que se continúan del encéfalo en su base hasta la región lumbar, y que debido a su importancia y delicadeza se encuentra protegida por un canal formado por huesos articulados llamada columna vertebral. Dicho conducto óseo cuenta con espacios u orificios intervertebrales que permiten la salida de los nervios raquídeos y que se desplazan hasta el último rincón del cuerpo humano siguiendo un dermatoma.

Se distinguen tres estadios en el proceso de compresión medular: 1.- Compresión precoz, con dolor radicular. 2.- Compresión acentuada con síndrome de Brown-Séquard. 3.- Compresión completa con lesión transversa medular. El

tratamiento del dolor radicular depende de la etiología del mismo (exéresis de la hernia discal, resección del tumor, tratamiento antibiótico y quirúrgico de la espondilodiscitis, reducción y estabilización de la fractura vertebral, recolocación de un tornillo pedicular que comprime la raíz, etc.).<sup>23</sup>

La gran mayoría de los dolores radiculares son debidos a pequeñas protrusiones discales y artrosis facetarias, la mayor parte de los pacientes que los sufren mejoran en 4 a 6 semanas. El paciente típico requiere reposo en cama de 2 a 3 días (levantarse sólo para su aseo personal), evitar las actividades físicas que produzcan o aumenten el dolor y usar en ocasiones un collarín cervical o una ortesis lumbar. La aspirina, los antiinflamatorios no esteroideos y los corticosteroides son eficaces, así como los relajantes musculares (ciclobenzaprina, metocarbamol) que alivian el espasmo muscular asociado, los ansiolíticos y antidepresivos pueden ser beneficiosos en algunos pacientes, los analgésicos narcóticos no suelen ser necesarios.

Un 90-95% de los pacientes con lumbalgia y radiculopatía lumbar aguda “no complicada” mejorarán con estos tratamientos. Cuando el dolor no mejora en un plazo aproximado de 6 semanas se deben efectuar los estudios radiológicos y analíticos necesarios para establecer el diagnóstico etiológico. Si los resultados sólo muestran alteraciones discales o degenerativas de escasa entidad el paciente debe ser remitido a un servicio de rehabilitación para tratamiento (tracciones, diatermia, frío o calor, ultrasonidos, estimulación eléctrica transcutánea), si éste es eficaz la respuesta se observa en 4 ó 6 semanas.

La inyección epidural de corticoides puede resultar beneficiosa en casos seleccionados. Son numerosos los trabajos que abordan la eficacia del tratamiento con inyección epidural de esteroides y con la inyección perirradicular (foraminal periganglionar), en general con resultados positivos tanto a corto como a largo plazo. La inyección epidural tiene el inconveniente de su poca selectividad y de no poder reproducir el dolor radicular que sufre el paciente. Sólo la inyección perirradicular selectiva bajo control radiológico o de TC reproduce el dolor radicular (útil para el diagnóstico), esta técnica mejora significativamente el dolor en el 90% de las estenosis foraminales degenerativas y en el 45% de las hernias discales foraminales.

A través de los análisis de los diversos estudios se puede concluir que estos tratamientos probablemente son eficaces para ciertos síndromes de dolor radicular en extremidades inferiores, durante un periodo de 2 semanas a 3 meses. Sin embargo, se considera que son necesarios todavía más estudios para poder establecer las técnicas de administración más adecuadas y los pacientes que pueden beneficiarse de estos tratamientos. El dolor radicular cervical crónico también puede aliviarse en un 80% de los casos con la inyección epidural de esteroides. La inyección intratecal de corticoides se utiliza poco debido a sus mayores complicaciones (aracnoiditis, irritación meníngea, etc).



Cuando fracasan todos estos tratamientos debe considerarse la actuación quirúrgica. El candidato óptimo para la cirugía debe tener fundamentalmente dolor radicular (ciática o cervicobraquialgia), más que dolor lumbar o cervical, debe tener datos neurológicos objetivos de afectación de una o más raíces, dolor intratable o progresión de los déficits neurológicos y unas imágenes en la RM o TC (hernia discal, artrosis) que se correlacionen exactamente con la clínica. Cuando las imágenes neurorradiológicas son normales casi nunca está indicada la cirugía. La intervención quirúrgica es urgente cuando el paciente presenta signos de compresión medular o de la cola de caballo. <sup>4</sup>

### **8.3.5. Neuralgia del trigémino.**

La neuralgia del trigémino (NT), conocida también como la enfermedad de Fothergill, o tic douloureux, por las contorsiones y expresiones faciales durante los paroxismos de dolor, se ha descrito desde el siglo X como uno de los dolores más intensos experimentados por el hombre, y existen múltiples reportes de pacientes con cuadros de NT incapacitantes. Esta se define como episodios recurrentes de dolor súbito, usualmente unilateral, severo, breve, penetrante y en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino.

Los ataques de dolor generan en la paciente preocupación, miedo de nuevos episodios y llevan a cambios en el estilo de vida con el fin de evitar cualquier estímulo que los pueda desencadenar. La NT no tratada puede llevar a pérdida de peso, depresión y en algunos casos a suicidio. Las dificultades en su diagnóstico se asocian con tratamientos inapropiados, como el uso de opiáceos, o intervenciones innecesarias e irreversibles como las extracciones dentales. <sup>12</sup>

El motivo de consulta de los pacientes con NT es dolor orofacial unilateral, aunque puede haber compromiso bilateral en algunos casos de NT secundaria, como en la EM, pero este no suele presentarse simultáneamente. Un adecuado interrogatorio y examen físico revela que el dolor no se extiende más allá del territorio inervado por el nervio trigémino y que es de carácter paroxístico, aunque en algunos casos puede presentarse de forma continua con exacerbaciones ocasionales. El dolor se puede reproducir aplicando ciertos desencadenantes o con contracciones musculares enérgicas, las cuales ayudan a diferenciarlo de otras etiologías de dolor neuropático.

Para el diagnóstico de la NT es necesario caracterizar de forma adecuada el dolor. Algunas descripciones son muy sugestivas de NT, por ejemplo: “siento como si me chuzaran con un picahielo”, “un choque eléctrico de 300 voltios”, “una puñalada con un cuchillo caliente”, “como si me explotara un rayo en la cara”. El dolor de la NT tiene una intensidad que suele ser de moderada a severa, una duración corta de no más de dos minutos, seguido de un periodo refractario que dura segundos a minutos y durante el cual no se puede provocar otro segundo paroxismo de dolor.

Los ataques pueden ser tan impactantes para los pacientes que una gran parte de ellos es capaz de recordar el primer episodio de una forma muy vívida.

Una vez han presentado el primer episodio, la mitad de los pacientes no vuelve a presentar dolor en los próximos seis meses, el 65% de los pacientes diagnosticados tendrán un nuevo episodio en los próximos cinco años y el 77% en los siguientes 10 años. El número de episodios puede ir de tres o cuatro al día hasta 70 al día. A medida que se presentan más ataques y que pasa el tiempo, los ataques de dolor se hacen más largos y puede ser difícil diferenciar entre varios ataques de dolor.

Un grupo de pacientes puede experimentar dolor residual de forma casi continua por lo que se ha propuesto diferenciar la NT en dos tipos. En la NT tipo 1 el dolor paroxístico se presenta en más del 50% de las ocasiones, mientras que en la NT tipo 2 el dolor constante se presenta en el 50% de las ocasiones. Esta última también es conocida como NT atípica o NT con dolor facial persistente concomitante.<sup>7</sup>

La primera línea del tratamiento son los bloqueantes de canales de sodio activables por voltaje, como la carbamazepina y la oxcarbazepina. El dolor de la NT puede mejorar con estos medicamentos tanto en la NT clásica como en la secundaria, aunque en esta última suele ser necesario el tratamiento dirigido a la causa. La dosis inicial es de 400 hasta 1200 mg/día para la carbamazepina y 900 hasta 1800 mg/día para la oxcarbazepina. Se debe iniciar a dosis bajas y escalar de forma gradual, entre tres a siete días, con el fin de establecer la dosis adecuada que logre el control del dolor con la menor cantidad de efectos adversos.

En cuanto a la efectividad, el NNT (número necesario a tratar) es de 1,7 para la carbamazepina y el 70% de los pacientes alcanza una reducción total en el dolor. Sin embargo, la mayoría de los pacientes requiere dosis altas, por lo que se empiezan a manifestar diferentes efectos adversos como somnolencia, mareo, erupción exantemática, temblor e hiponatremia. El NND (número necesario para hacer daño) con la carbamazepina es de 24 para efectos adversos severos y 3,4 para efectos adversos menores. La oxcarbazepina es una buena opción, con igual efectividad, menos interacciones farmacológicas y suele ser mejor tolerada, aunque en pacientes de edad avanzada puede causar más hiponatremia que la carbamazepina.

La recomendación actual es que los pacientes que no logran una reducción deseada en el dolor a pesar de tener dosis altas de carbamazepina/oxcarbazepina deberían ser referidos para manejo quirúrgico. Sin embargo, se podría intentar otro tipo de medicamentos en los pacientes que no logran ser llevados a dosis altas de carbamazepina/ oxcarbazepina debido a la aparición de efectos adversos o porque esté contraindicado el uso de estos medicamentos. De acuerdo con las guías actuales, en estos casos se podría emplear como monoterapia la lamotrigina, gabapentina y toxina botulínica.<sup>6</sup>

### **8.3.6. Síndrome de dolor regional complejo.**

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es una enfermedad muy dolorosa presentada generalmente en la región distal de una extremidad. Lo más común es que esté asociado a un trauma, por lo cual el dolor es desproporcionado en relación con la extensión del traumatismo y el daño tisular. Además del dolor, suele haber una serie de síntomas, incluyendo anormalidades en la sensibilidad, cambios tróficos, vasomotores, disfunción motora y autonómica.

Hoy en día, se definen dos formas de SDRC con características clínicas superpuestas: SDRC tipo I (algodistrofia) y tipo II (causalgia), típicamente se desarrollan después de traumatismos menores o fracturas, esguinces o distensiones, lesiones en los tejidos blandos (como quemaduras, cortes o hematomas), inmovilización de la extremidad (como, por ejemplo, en un yeso), cirugía o incluso procedimientos médicos menores como un pinchazo de aguja.

En el SDRC tipo I, no se detecta ninguna lesión nerviosa manifiesta y los hallazgos clínicos tienen un patrón no dermatomal en la región distal del miembro afectado, mientras que en el SDRC tipo II (causalgia) está presente una lesión nerviosa definida y claramente detectable. La incidencia de SDRC es de 5,5 a 25,2 casos por 100.000 años-persona en los Estados Unidos y en Países Bajos, respectivamente. Las mujeres son 3 veces más propensas a ser diagnosticadas con SDRC, con casos más comunes en mujeres de 61 a 70 años. La extremidad superior se afecta más frecuentemente que la extremidad inferior, y casi la mitad reporta una fractura como desencadenante. En niños y adolescentes, el SDRC es raro, aunque se desconoce la incidencia exacta.<sup>21</sup>

El síndrome de dolor regional complejo es difícil de diagnosticar debido a su gran variabilidad de signos y síntomas. No existe un patrón de test estandarizados radiológico, de laboratorio, genético o de diagnóstico eléctrico para diagnosticar SDRC. Tener criterios diagnósticos claros permitiría identificar la enfermedad con precisión e iniciar tratamientos apropiados. El síndrome de dolor regional complejo se diagnostica según los "Nuevos Criterios IASP" (sensibilidad: 0,99; especificidad: 0,68) que a veces también se denominan "Criterios de Budapest".

El uso de estos criterios requiere un cierto grado de previa creencia de que es probable que la afección sea síndrome de dolor regional complejo, es decir, el paciente tiene una afección regional distalmente en extremidades, no correspondiendo a un territorio de inervación nerviosa. Como excepción, el subtipo SDRC II después de una lesión nerviosa a veces puede corresponder al territorio de inervación del nervio lesionado.

La información y la educación del paciente son un pilar dentro del tratamiento inicial, paciente, familiares y cuidadores deben recibir información poco después del diagnóstico de CRPS, su causalidad, su curso natural, signos y síntomas, incluida la percepción corporal de anormalidades, resultados típicos y opciones de tratamiento. La provisión de información es por parte de todas las disciplinas terapéuticas. Se debe hacer hincapié en los objetivos del tratamiento y en la

participación del paciente en el plan de tratamiento. Debe enfatizarse el pronóstico benigno.

Los tratamientos incluyen fármacos (gabapentina, pregabalina, la amitriptilina, la nortriptilina y la duloxetina, esteroides, opioides o medicación con lidocaína), fisioterapia (incluyendo técnicas de desensibilización y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea), terapia ocupacional, asesoramiento psicológico, bloqueo nervioso regional usando ketorolaco y lidocaína o ropivacaína y clonidina, y bloqueo simpático lumbar usando bupivacaína o guanetidina.

En un estudio realizado por Prasad et al. 2021 revisaron un total de 24 estudios para investigar el impacto de la neuroestimulación sobre la inmunomodulación de esta patología. Sobre la base de los mecanismos patológicos, y el papel de la neuroinflamación en el SDRC, parece haber una razón sólida para considerar la neuroestimulación para tratar el dolor del SDRC. Sobre todo, porque hay una comprensión cada vez mayor de que todas las formas de dolor son, en última instancia, el resultado de interacciones entre las propiedades centrales y periféricas del sistema nervioso, que a su vez permite terapias de neuroestimulación para interactuar con la señalización del dolor inflamatorio.

Los tratamientos SCS (spinal cord stimulation) y DRGS (dorsal root ganglion stimulation) han mostrado un gran éxito en el tratamiento de dolor neuropático en pacientes con CRPS, sin embargo, la literatura sobre sus potenciales efectos inmunomoduladores es escasa. Más investigación es necesaria para desentrañar los mecanismos inmunomoduladores de acción de SCS y DRGS, que en el futuro podría permitir una terapia de neuroestimulación personalizada.

Por último, en una revisión sistemática llevada a cabo por Wittkopf et al. 2017, concluyeron que, en la actualidad, no existen pruebas basadas en protocolos de tratamiento para utilizar la terapia espejo debido a la falta de estudios que investiguen indicaciones clínicas, duración y frecuencia del tratamiento, o características de la intervención de la terapia espejo. Esto significa que es probable que las técnicas varíen considerablemente entre terapeutas y pacientes. La eficacia es alentadora pero aún no es definitiva. De todas formas, la terapia espejo es barata, segura y fácil de autoaplicar. Hay pocas o nulas contraindicaciones. Estas características hacen de la terapia espejo una posible opción de tratamiento para el manejo del dolor.<sup>11</sup>

### **8.3.7. Dolor postherpético.**

La complicación más frecuente del herpes zoster en pacientes inmunocompetentes es la neuralgia postherpética. La neuralgia postherpética es un dolor neuropático que persiste 30 a 90 días después de la desaparición del brote cutáneo. Se caracteriza por un dolor de tipo quemante, ardoroso y electrizante. El dolor se asocia a disestesias, parestesias, hiperalgesia,

hiperestesia y alodinia. La persistencia del dolor usualmente altera la calidad de vida del paciente interfiriendo con su sueño, su trabajo su recreación y su bienestar emocional.

La limitación funcional, el aislamiento social y trastornos psicológicos son parte de las secuelas que se deben tomar en cuenta en el momento de abordar la patología. La incidencia aumenta con la edad del paciente, empezando a los 50 años de edad y es de 8 a 10 veces más frecuente que ocurra en pacientes mayores de 60 años. El herpes zoster también ocurre más frecuentemente en pacientes inmunocomprometidos especialmente aquellos con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Pacientes con alteración en la inmunidad celular, inmunosuprimidos o con enfermedades neoplásicas, especialmente los trastornos linfoproliferativos tienen una susceptibilidad aumentada a sufrir esta condición.<sup>38</sup>

Pacientes con edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de pródromos, el dolor agudo severo y la aparición de rash severo en los primeros 3 días posterior al inicio de la infección con el herpes zoster son los factores de riesgo que se han relacionado directamente con el desarrollo de la neuralgia postherpética. La administración de agentes antivirales en las primeras 72 horas de iniciado el herpes zoster puede disminuir la intensidad y la duración de la neuralgia, pero no la previene

El manejo de la neuralgia postherpética es complejo, ya que los síndromes de dolor crónico se caracterizan por una constelación de síntomas que además del dolor incluye alteraciones en el sueño, el estado de ánimo y la calidad de vida. Las terapias disponibles que han demostrado ser efectivas en el manejo de la neuralgia postherpética incluyen: fármacos antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, opioides, lidocaína tópica y metilprednisolona intratecal.<sup>17</sup>

Los antidepresivos tricíclicos, entre ellos la Amitriptilina, Nortriptilina y Desipramina fueron los primeros fármacos en demostrar eficacia en el manejo del dolor neuropático y se consideraron durante mucho tiempo como la terapia de primera línea para el manejo de la neuralgia postherpética. Estas drogas bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina y alivian el dolor mediante la inhibición de los canales de sodio. Tanto el dolor espontáneo como la hiperalgesia responden a los antidepresivos triciclicos, su eficacia está comprobada.

La principal limitación para la utilización de ADT es la alta incidencia de efectos secundarios, presentando un NNH(frente a placebo) de 5,7. Algunos de estos efectos son muy mal tolerados, destacando boca seca, cansancio, mareos, sedación, estreñimiento, retención urinaria, temblor, palpitaciones, visión borrosa y aumento de peso. Aunque menos frecuentes, también se debe destacar la posibilidad de efectos más graves, como hipotensión ortostática o bradicardia por prolongación del QT, que cuestiona el tratamiento con ADT en cardiopatas con bloqueos cardíacos previos.

Para evitar los efectos secundarios de los ADT, se pueden utilizar otros AD con mecanismos similares y que por su doble acción frente a serotonina y noradrenalina se les da el nombre de AD duales. Tanto duloxetina como venlafaxina se toleran mejor que los ADT, y aunque tienen un mejor perfil de seguridad, la toxicidad hepática de la duloxetina aconseja su restricción en los pacientes con enfermedades hepáticas conocidas, de la misma forma que se debe considerar el aumento de riesgo cardíaco con el uso de venlafaxina al aumentar las cifras tensionales.<sup>12</sup>

Opioides: En las recomendaciones ya publicadas de algunos autores para el tratamiento del DN, en un segundo nivel de tratamiento se sitúan los analgésicos opiáceos y el tramadol. Tienen un efecto inhibitorio sobre las neuronas aferentes nociceptivas primarias y sobre las neuronas aferentes de la medula espinal. Se ha demostrado que la severidad y la duración de la neuralgia postherpética se puede reducir con el uso de opiodes como la oxicodona y la morfina. Los efectos adversos más comunes ocasionados por el uso de fármacos opioides pero que generalmente son bien tolerados son: somnolencia, mareos, constipación, boca seca e hipotensión. Tanto los opiodes como los antidepresivos son eficaces en el manejo del dolor neuropático.<sup>38</sup>

Los anticonvulsivantes: Gabapentina y la pregabalina son los fármacos anticonvulsivantes que se utilizan para el manejo de la neuralgia postherpética. Ambos fármacos se relacionan con una disminución en el funcionamiento de los canales de calcio y reducen la liberación de varios neurotransmisores incluyendo glutamato, noradrenalina y sustancia P, esto provoca un descenso en la hiperexcitabilidad neuronal con lo cual se explica el mecanismo mediante el cual producen analgesia.

Se ha demostrado que la pregabalina es segura, tiene una tolerabilidad aceptable y es eficaz en el alivio del dolor, además permite a los paciente conciliar el sueño de manera satisfactoria y se asocia con una mejoría global con el tratamiento. La sensación de vértigo y la somnolencia son los efectos adversos más comunes, sin embargo, generalmente son bien tolerados por los pacientes. La absorción de pregabalina es más rápida que la Gabapentina, con un pico de concentración plasmática de una hora post dosis, siendo la absorción proporcional a la dosis administrada.

La Gabapentina reduce la intensidad del dolor, permite un sueño reparador, mejora en el estado de ánimo y la calidad de vida. Los principales efectos adversos son el vértigo y la somnolencia los cuales son tolerables. Su pico de absorción es más lento en relación con la pregabalina, con un pico de concentración plasmática de alrededor de 3 horas post dosis y su absorción es saturable. Los parches de lidocaína han demostrado ser efectivos en la disminución del dolor. Producen una disminución de las descargas neuronales ectópicas en los nervios superficiales. Sus efectos adversos son raros, entre los más comunes se encuentran el eritema localizado y edema sin mayores complicaciones.<sup>27</sup>



### **8.3.8. Dolor neuropático en VIH.**

Se han descrito variadas afecciones del sistema nervioso periférico en pacientes con vih, de las cuales la más frecuente es la neuropatía periférica de predominio sensitivo. También son causa de neuropatía periférica dolorosa las debidas a herpes zoster, a efectos adversos de medicamentos como didanosina (ddl) y zalcitabina, o déficit metabólicos. Suelen responder bien a los antidepresivos, o a los anticonvulsivos caso de carbamacepina o valproato sódico. No obstante, la respuesta a estos medicamentos suele ser lenta, por lo que es aconsejable asociar desde el primer momento algún fármaco analgésico de primer, segundo o tercer escalón según las características del dolor en cada paciente.

En un trabajo publicado en 2012, la prevalencia del dolor en los enfermos con VIH variaba entre el 30 y el 60% de los pacientes ambulatorios y hasta el 97% en los pacientes con enfermedad avanzada<sup>1</sup>, aunque actualmente estas cifras han disminuido considerablemente. Aun así, muchas veces es un síntoma infradiagnosticado e infratratado. El dolor neuropático está presente en el 25-50% de los pacientes con infección por VIH que consultan por dolor y está considerado clásicamente como uno de los más difíciles de tratar.

El dolor neuropático en los pacientes con infección por VIH es un síntoma frecuente y de etiología múltiple que suele estar infradiagnosticado e infratratado. Exige un abordaje multidisciplinario e individualizado. Debemos hacer un tratamiento combinado del dolor basado en aspectos psicosociales, dieta y ejercicio, también tratamiento etiológico siempre que sea posible y tratamiento farmacológico sintomático e incluso recurrir a técnicas intervencionistas.

El tratamiento farmacológico del dolor neuropático debe de ser individualizado y escalonado, teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas, sobre todo en los enfermos con VIH que reciben habitualmente mucha medicación de forma simultánea. Responde mal a los analgésicos convencionales como los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides, y son los antidepresivos y los anticomieles los fármacos de elección. Antes de instaurar un tratamiento analgésico hay que descartar las posibles interacciones medicamentosas, fundamentalmente con los antirretrovirales.<sup>13</sup>

El tratamiento del dolor neuropático en el enfermo infectado por VIH constituye actualmente un auténtico reto por la dificultad de tratamiento que supone, fundamentalmente por las posibles interacciones farmacológicas con los antirretrovirales. Exige un abordaje multidisciplinario e individualizado que comienza por un análisis exhaustivo de las características del dolor, los posibles mecanismos fisiopatológicos implicados, las diferentes etiologías, la situación global del enfermo y los fármacos que consume habitualmente. Debemos hacer un tratamiento combinado del dolor basado en aspectos psicosociales, dieta y ejercicio; etiológico siempre que sea posible; farmacológico sintomático; utilizar técnicas intervencionistas, e incluso recurrir a nuevos tratamientos.<sup>11</sup>

El tratamiento farmacológico del dolor neuropático debe de ser individualizado y escalonado, teniendo en cuenta las posibles interacciones medicamentosas, sobre todo en los enfermos con VIH que reciben habitualmente mucha medicación de forma simultánea. Es importante recordar que el dolor neuropático responde mal a los analgésicos convencionales como los antiinflamatorios no esteroideos y los opioides, por lo que clásicamente se ha recurrido a sustancias que se diseñaron para otros usos como los antidepresivos o anticomiciales.

En la actualidad no existe evidencia de que sean necesarias estrategias de control diferentes para el dolor neuropático en función de cuál sea su etiología específica ni en función de su presentación semiológica. Tampoco se ha establecido un consenso en cuanto a una pauta de administración escalonada de fármacos para el tratamiento de este tipo de dolor. En la tabla 4 se especifican las dosis aconsejadas de los fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático y que son considerados medicamentos de primera línea.<sup>16</sup>

Los antidepresivos: Son los más eficaces en el tratamiento del dolor neuropático son los que inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina como la amitriptilina, clomipramina, desimipramina y la doxepina. Todas han demostrado una eficacia similar, aunque la amitriptilina se considera el fármaco de elección en el tratamiento del dolor neuropático. Por eso, se aconseja iniciar el tratamiento con amitriptilina y sustituirla si aparece intolerancia, efectos secundarios graves o es ineficaz. Se inicia el tratamiento con dosis bajas y se aumenta progresivamente durante 2 semanas. No afectan a las concentraciones de antirretrovirales pero éstos pueden modificar la concentración de los antidepresivos, por lo que hay que vigilar su eficacia y toxicidad.

Para evitar los efectos secundarios de los antidepresivos, se pueden utilizar otros antidepresivos con mecanismos similares y que por su doble acción frente a serotonina y noradrenalina se les da el nombre de antidepresivos duales. Tanto duloxetina como venlafaxina se toleran mejor que los antidepresivos tricíclicos, y aunque tiene un mejor perfil de seguridad. Además, estos han demostrado menor interacción con los medicamentos utilizados para el VIH. Los fármacos anticonvulsivantes son especialmente útiles en el tratamiento del dolor neuropático con paroxismos lancinantes como en la neuralgia del trigémino o la neuralgia postherpética.<sup>14</sup>

Pueden utilizarse solos o combinados, y los más utilizados son la carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, clonazepam, gabapentina, lamotrigina y topiramato. La gabapentina y la lamotrigina son antiepilépticos de nueva generación que cada vez se están utilizando más para el control del dolor neuropático, especialmente en pacientes con pluripatología y polimedicación como los enfermos infectados por el VIH. Recientemente, se han publicado dos estudios en los que demuestran su eficacia con un buen perfil de seguridad. Los de menor riesgo de interacciones con los antirretrovirales son lamotrigina, gabapentina y ácido valproico.



Opioides: Existe controversia en cuanto al uso de opioides para tratar el dolor neuropático, ya que en muchos estudios no ha demostrado su eficacia. Sin embargo, el tramadol, que actúa activando los receptores opioides ( $\mu$ ) con moderada afinidad e inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina produce analgesia en el dolor neuropático y es considerado un fármaco de segunda línea para el tratamiento de este tipo de dolor. El tramadol es también el opioide con menos interacciones con los antirretrovirales; únicamente conviene recordar que el ritonavir puede disminuir su eficacia.

Tratamiento tópico: El uso de crema de capsaicina, parches de lidocaína al 5% y EMLA (mezcla de anestésicos en crema) aplicados de forma tópica han demostrado su eficacia en el tratamiento de la alodinea y el dolor local que muchas veces acompañan al dolor neuropático. Tienen la ventaja de ser muy bien toleradas y presentar pocos efectos secundarios, por lo que son fácilmente aceptadas por los enfermos.<sup>41</sup>

### **8.3.9. Dolor de miembro fantasma**

El dolor fantasma es la percepción dolorosa que se origina en el área correspondiente al segmento amputado y que se genera después de una amputación. El diagnóstico de DF debe excluir la presencia de dolor en el miembro residual y la sensación fantasma, el tratamiento de estas entidades es diferente. El dolor fantasma ha sido descrito como sensación de hormigueo, alfileres, agujas; punzante, con ardor, opresión, descarga eléctrica, calambres, trituración, picazón, con una intensidad entre 2.7 y 7.7 de 10. Su localización más frecuente es en las partes distales, dedos y palmas en extremidades superiores, planta, empeine y tobillo en las extremidades inferiores.

La presentación clínica del paciente con DF es variada, esta presentación heterogénea en los síntomas puede estar asociada con los distintos mecanismos productores de esta enfermedad. El 84% de los pacientes amputados con DF lo reporta durante un día por semana. En 49 a 63% de los pacientes amputados aparece un fenómeno descrito como “telescópico”. En el fenómeno telescópico la porción proximal del miembro fantasma se percibe como faltante o encogida, por lo que la porción más distal del miembro fantasma se percibe como flotando cerca o dentro del muñón. Se ha propuesto que el fenómeno telescópico se origina por la mayor representación cortical del segmento distal en relación a los segmentos más proximales. El fenómeno telescópico está relacionado con una mayor presencia de dolor en el miembro fantasma.

Existen diversas modalidades para el tratamiento del dolor fantasma pero aún no existen guías para el manejo de esta entidad, por lo que su tratamiento debe ser multidisciplinario e individualizado. El paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos: Son el grupo de medicamentos, junto con los opioides, más utilizado en el manejo del DF. Al observar los posibles mecanismos generadores de este tipo de dolor no son una opción que aparentemente parezca viable. En

una encuesta realizada a un grupo de pacientes amputados con dolor fantasma se observa alta frecuencia en la prescripción; sin embargo, sus resultados son poco satisfactorios para los pacientes.

Los opioides actúan sobre receptores centrales y periféricos modulando la respuesta al dolor sin afectar las modalidades sensitivas. El uso de opioides en el manejo del dolor neuropático es controvertido; sin embargo, su utilidad en pacientes con DF se apoya en estudios que han arrojado resultados favorables. En una muestra con escasos pacientes con DF la aplicación de sulfato de morfina contra placebo mostró resultados favorables en la disminución del dolor; en ese mismo estudio se realizaron estudios de imagen para observar fenómenos de reorganización cortical, los cuales se observaron disminuidos en la muestra de pacientes estudiados. El uso de opioides para el manejo de pacientes con dolor fantasma ha sido reportado por los pacientes como satisfactorio. El tramadol ha mostrado resultados satisfactorios en el manejo con dolor fantasma.<sup>16</sup>

Antidepresivos: Una dosis promedio de 56 mg cada 24 horas de amitriptilina, en un pequeño estudio no aleatorizado, mostró disminución del dolor. En otro estudio la administración de amitriptilina en dosis progresivas hasta 125 mg/día no mostró alivio del DF. Una revisión sistemática reportó que el uso de amitriptilina no es efectiva para el manejo del DF. Otros antidepresivos han sido menos estudiados. Existe un reporte donde el tratamiento con duloxetina y pregabalina fue efectivo en el manejo del DF. Milnacipram también cuenta con un reporte de caso en un paciente con DF refractario al tratamiento con tramadol.

Anticonvulsivantes: Pregabalina y gabapentina son anticonvulsivantes que inhiben la entrada de calcio a la célula inhibiendo la liberación de neurotransmisores excitadores y la hiperexcitabilidad neuronal se encuentra relacionada con el dolor neuropático. Se ha observado la disminución significativa del dolor, comparando gabapentina 2.4 g/día contra placebo al cabo de 6 semanas de tratamiento en una población de pacientes con DF crónico.

En dicho estudio no hubo cambios en el índice de Barthel ni en la escala de depresión entre el grupo tratado con gabapentina y el de placebo. Spiegel y sus colaboradores realizaron el reporte de un caso de DF crónico posamputación, de origen vascular, con una buena respuesta al tratamiento con pregabalina, 50 mg incrementando la dosis hasta 300 mg y duloxetina 30 mg. Pese a que hay estudios que demuestran la efectividad de la gabapentina y de la pregabalina en el manejo del paciente dolor posquirúrgico, no existe suficiente información sobre su papel en el DF.<sup>8</sup>

### **8.3.10. Dolor neuropático pos quirúrgico.**

El dolor neuropático posquirúrgico se define como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso tras una intervención quirúrgica. Es decir, resulta del daño o la lesión del sistema nervioso que interpreta estímulos normales como dolorosos. Afecta

aproximadamente a un 7-8% de la población europea y su diagnóstico se basa en una serie de síntomas característicos, con alteraciones en la percepción y una historia clínica compatible. Se trata de una condición dolorosa crónica que suele ser difícil de tratar, ya que el manejo estándar con analgésicos convencionales no es efectivo, se estima que sólo una tercera parte de estos pacientes reciben un tratamiento específico y obtienen una analgesia adecuada.

El diagnóstico de dolor neuropático postquirúrgico es clínico, basado en la anamnesis y la exploración clínica. Los antecedentes de intervención quirúrgica cerca del dolor y la sensación de calambre, quemazón, pinchazo, hormigueo, dolor al tacto, sensibilidad exagerada, hormigueo, etc. La lesión del sistema nervioso suele producirse durante la intervención quirúrgica. Para acceder a determinadas zonas del cuerpo y llevar a cabo la intervención quirúrgica pueden seccionarse o dañarse estructuras nerviosas que den origen a un dolor neuropático en la zona en cuestión.<sup>49</sup>

El tratamiento convencional para el dolor neuropático suele realizarse inicialmente con fármacos anticonvulsivantes o antidepresivos, como pueden ser la gabapentina o amitriptilina. El comienzo de acción lento, precisan varias tomas diarias y múltiples ajustes de dosis, y pueden provocar efectos secundarios sistémicos que conlleven al abandono de la medicación por parte del paciente. Es importante individualizar y ajustar el tratamiento farmacológico a cada paciente, así como vigilar la aparición de efectos secundarios. El tratamiento farmacológico del dolor neuropático que ha demostrado evidencia científica incluye antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.<sup>11</sup>

Antidepresivos: Estas drogas pueden ser muy beneficiosas porque la presencia de depresión es frecuentemente encontrada en pacientes con dolor crónico. Los antidepresivos que mostraron primeramente gran eficacia analgésica (independiente de su efecto antidepresivo) en el tratamiento de dolor neuropático de origen oncológico y no oncológico fueron los agentes tricíclicos. Su utilización en pacientes geriátricos es limitada debido a los efectos anticolinérgicos (confusión, retención de orina, hipotensión ortostática, ciclopejía, pérdida de equilibrio, somnolencia).

Debido a la mayor tolerabilidad, recientemente se han introducido los SSRI y los NSRI. Entre estas opciones, las drogas con mecanismo de acción mixto (venlafaxina, paroxetina, duloxetina o bupropion [agonista dopaminérgico]) parecerían ser de mayor utilidad que los SSRI (setralina, fluoxetina). Estudios dobles ciego han sugerido que bupropion en dosis de 150 mg (acción prolongada) dos veces al día puede producir mejoría significativa en 50% de los pacientes, al igual que pacientes recibiendo duloxetina 30-60 mg/día.

Paroxetina 30-70 mg/día también puede ser beneficiosa en neuropatía diabética. Es importante recordar que ausencia de respuesta a un anticonvulsivante o antidepresivo no implica falta de respuesta a otros

medicamentos de las mismas o diferentes familias farmacológicas. Más recientemente se ha descrito que venlafaxina y topiramato pueden reducir el dolor secundario a quimioterapia.<sup>21</sup>

**Anticonvulsivantes:** Gabapentina es ampliamente utilizada para el tratamiento de dolor neuropático oncológico o no oncológico, debido a su baja toxicidad, baja afinidad por proteínas plasmáticas ya que no se metaboliza. Este anticonvulsivante, que actúa sobre la unidad  $\alpha 2\delta$  de canales de calcio dependientes de voltaje, tiene absorción variable, por lo que el rango de dosis es extremo (300-3.600 mg/día). Un estudio clínico reciente muestra que la respuesta analgésica de la combinación de gabapentina y morfina es mayor que la suma de los efectos individuales en pacientes con dolor de origen neuropático.

Más recientemente se ha introducido una molécula relacionada a gabapentina (pregabalina), pero que tiene una farmacocinética previsible, con una dosis terapéutica que oscila entre los 200 y 400 mg/día. Si bien el perfil de efectos adversos es similar a gabapentina (nistagmos a extremos de la mirada lateral, incremento de peso, dificultad en concentración, balance, recordar nombres y sedación), por lo que también se la considera segura, puede producir síndrome de abstinencia y se ha descrito un caso de edema cerebral con su interrupción abrupta.

Lamotrigina parecería ser útil en el tratamiento de dolor neuropático. Datos experimentales preclínicos, como así también estudios clínicos en pacientes con neuropatía de origen periférico y central demostraron una respuesta analgésica del 50%. Casos de hipersensibilidad severa, como Steven Johnson, pueden ocurrir en 1% de los pacientes tratados. Si la reacción cutánea (presente en 10% de los pacientes) no mejora con el tiempo y empeora en forma dosis-dependiente, si este efecto adverso es observado, la medicación debe discontinuarse rápidamente o rotarse a otro anticonvulsivante o un antidepresivo con actividad analgésica. Oxcarbazepina, metabolito de carbamazepina, tiene efectos adversos similares a la droga madre, pero es mejor tolerada.<sup>19</sup>

**Anestésicos locales:** También se dispone de terapias tópicas cutáneas con lidocaína o capsaicina que pueden ser una buena opción en combinación o para poblaciones vulnerables. El parche de capsaicina 8% es capaz de neutralizar los receptores de la sustancia P mediante un agotamiento de sus reservas, hace que los nervios sean “insensibles” a los mensajes de dolor, y supone un avance más en el intento de controlar el complejo y difícil dolor neuropático localizado. Los tratamientos intervencionistas son para pacientes con dolor neuropático refractario, que no han respondido adecuadamente a los tratamientos farmacológicos estándar usados solos o en combinación.

### **8.3.11. Neuropatía diabética.**

El dolor neuropático (DN) es una de las complicaciones frecuentes de la diabetes mellitus (DM) y se produce como consecuencia de la disfunción de los nervios periféricos. Se manifiesta, en la mayoría de los pacientes, por aparición de dolor de tipo específico severo, sufrimiento, altos grados de invalidez e importante deterioro de la calidad de vida. Este tipo de dolor se percibe como el resultado de la integración de dos sensaciones: la dimensión física o sensorial y la psíquica. Éstas influyen significativamente en la esfera emocional, la cual interviene en la ansiedad o en la depresión que enrarecen la percepción sensorial y que aportan elementos de amplificación que suelen complicar la terapia cuando el dolor permanece durante largo tiempo.

La DM puede ocasionar neuropatías a diferentes niveles, por lo que el estudio y la valoración de las dimensiones del dolor en cada enfermo con DN no es una cuestión semántica, sino que tiene un interés terapéutico indudable. Tratar el dolor en estos pacientes es imprescindible. Éste representa un verdadero desafío tanto diagnóstico como terapéutico. La dificultad diagnóstica se origina principalmente en la presentación del cuadro clínico. Sin duda que un diagnóstico preciso permitirá la elección de estrategias adecuadas y resultará en un mayor porcentaje de éxito al tratamiento.<sup>14</sup>

El estrés oxidativo es un factor determinante en la patogénesis del DN, por lo que es prioritario el control de la hiperglucemia. La fuerte asociación entre la hiperglucemia, desarrollo y severidad del DN se demuestra en su prevalencia en los pacientes con un control glucémico insuficiente. La meta para el control glucémico recomendada debe ser, generalmente, menos de 7% de HbA1c, aunque se debe individualizar de acuerdo al perfil clínico del paciente. Hasta 30% de los pacientes con DM1 desarrollan neuropatías diabéticas y DN.

Antidepresivos: Se recomiendan amitriptilina e imipramina. La primera se indica como dosis de inicio a partir de los 10 mg. La prescripción en dosis nocturnas es debido a que puede ocasionar somnolencia. Los fármacos tricíclicos se han utilizado desde hace más de 30 años en el tratamiento del dolor neuropático del diabético. Su mecanismo de acción es la sinapsis neuronal a nivel de las vías descendentes del SNC y su modo de acción es la inhibición de la absorción de noradrenalina y serotonina, además de su acción como bloqueante de los receptores N-metil-aspartato, que actúa como mediador de la hiperalgesia y la alodinia. Su dosis media suele ser de 10 mg, es el fármaco de elección entre los ADT.

Presenta frecuentes efectos adversos secundarios de tipo colinérgico, sobre todo en pacientes mayores de 60 años. Está contraindicada en casos de glaucoma, hiperplasia prostática o arritmias cardíacas. Se debe tener presente su efecto de hiperorexia en los pacientes con obesidad y/o síndromes

plurimetabólicos. Estas recomendaciones se sustentan en que la mayoría de los estudios de clase 1 y 2 se han realizado con la amitriptilina, es un tratamiento de larga duración y de menos costo que la imipramina. Estas indicaciones están avaladas por estudios de Cochrane y otros metaanálisis. <sup>13</sup>

De acuerdo con el Grupo Operativo Europeo (European Task Force), dedicado al tratamiento del DN para este grupo de fármacos, es recomendado como tratamiento de primera línea, nivel de evidencia A (NE A), recomendación I. Inhibidores de la absorción de recaptación de serotonina y noradrenalina. La eficacia de la duloxetina se ha avalado por múltiples estudios aleatorizados que demuestran que las dosis de 60 a 120 mg responden mejor a las algias agudas que en las de carácter penetrante, urente e intenso, con bajo abandono del tratamiento debido a la buena tolerancia (20%). Se recomienda su empleo a dosis iniciales de 30 mg (NE A, recomendación I)

Carbamazepina. Los efectos tóxicos limitan su uso. No se recomienda como tratamiento de primera línea. (NE B, recomendación III). Fenitoína (difenilhidantoína). Es una opción para el dolor neuropático en el servicio de urgencias, dosis intravenosa de 15 mg/kg. Se debe considerar efectos adversos. (NE C, recomendación IIb). Gabapentina. Dosis: 900-3,600 mg/día (oral). Es una elección cuando los ADT no son tolerados. Actúa sobre los receptores GABA de las fibras nerviosas a nivel central. No se recomienda como tratamiento de primera línea debido a evidencia limitada. (NE B, recomendación III).

Pregabalina. Se trata de un análogo de la gabapentina que actúa sobre los receptores GABA a nivel del sistema nervioso central. Produce bloqueo de los canales iónicos. Una dosis inicial de 150-600 mg/día, repartida en dos veces, logra una reducción del dolor de hasta 50%. Aparece mejoría desde la primera a la quinta semana de tratamiento. Los efectos adversos son somnolencia, edemas, mareos y náuseas. Se recomienda como fármaco de primera línea. Tiene concedida la autorización para el tratamiento del dolor en EUA y la Unión Europea. (NE A, recomendación I).

Antiarrítmicos. Lidocaína. Anestésico local, de escasa tolerancia y duración limitada respecto a la mexiletina. La dosis de 675 mg/día es de acción rápida. No se recomienda como tratamiento de primera línea. (NE C, recomendación II). Analgésicos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) rara vez son útiles en el tratamiento y no se recomienda su empleo. (NE C, recomendación III). <sup>24</sup>

### **8.3.12. Neuropatía periférica por quimioterapéuticos.**

Pacientes con cáncer frecuentemente presentan neuropatía periférica con características específicas dependiendo del agente utilizado. En la mayoría de los casos, la neuropatía comienza por los dedos de los pies para luego comprometer los dedos de las manos, pero puede extenderse a las cuatro extremidades y ser de tal intensidad que puede ser invalidante. Los pacientes se pueden quejar de dolor, pinchazos y agujas, vibración, y pérdida de propiocepción que puede



interferir con la escritura y actividades básicas de la vida diaria, como sostener los cubiertos.

La neuropatía periférica es un efecto secundario frecuente de varios fármacos quimioterápicos, en especial de los que contienen platino, los taxanos, los alcaloides de la vinca y otros más recientes, como el bortezomib. El oxaliplatino causa hipersensibilidad transitoria al frío (los pacientes deben evitar los alimentos y las bebidas frías e incluso tocar objetos fríos durante varios días después de la infusión) y una neuropatía periférica persistente no dependiente de la temperatura que puede empeorar a largo plazo.<sup>37</sup>

Pacientes que reciben radiación para el tratamiento de cáncer de seno o linfoma pueden desarrollar plexopatía del plexo braquial hasta seis meses después de terminado el tratamiento. El diagnóstico diferencial más importante es el de metástasis en esa área. Estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) pueden aclarar el diagnóstico. Usualmente, los síntomas secundarios a radiación corresponden primariamente a un compromiso de la parte superior del plexo, mientras que la enfermedad con metástasis o invasión directa linfomatosa suele afectar la parte inferior.

Si el paciente solo presenta síntomas sensitivos leves, la quimioterapia se puede continuar con la reducción apropiada de la dosis. Sin embargo, la quimioterapia se debe suspender si los síntomas son más intensos y se acompañan de dolor y disfunción y debilidad motora. Aunque los síntomas pueden aliviarse con el tiempo, en algunos pacientes los déficits son persistentes y significativos. Fármacos como la gabapentina y la duloxetina pueden aliviar el malestar, pero no se dispone de ningún fármaco o estrategia de neuroprotección que pueda prevenir o resolver estos síntomas.

Para el alivio del dolor neuropático pos quimioterapia se han ensayado diversas alternativas terapéuticas agrupadas en métodos conservadores y métodos invasivos. Los antidepresivos tricíclicos de última generación son efectivos por sus propiedades analgésicas y antidepresivas y muchas veces constituyen la primera línea en el tratamiento, por lo que fueron incluidos en los protocolos terapéuticos, debido a su mecanismo de acción analgésica la cual sobre todo es la facilitación de las vías descendentes inhibitorias del dolor.

La dosis eficaz en el dolor neuropático es inferior a la que se necesita para el tratamiento de la depresión. Actualmente se emplean antidepresivos de acción dual como la duloxetina con resultados eficaces y menos efectos colaterales. Los Agentes Anticonvulsivantes de última generación con acción neuromoduladora como la gabapentina que actúa como modulador de la sensibilización central, mejoran la alodinia mecánica y la hiperalgesia.

## 8.4 ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR NEUROPATICO.

Existen muchas maneras de clasificar los antidepresivos. Unas son con base en sus estructuras químicas (bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, heterocíclicos), otras en su acción sobre los diferentes neurotransmisores (noradrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos) o enzimas (inhibidores de la monoaminoxidasa). Ninguna es plenamente satisfactoria. Aquí se escoge una mixta de orden pragmático. Dentro del grupo de los inhibidores de la recaptación de monoaminas, la primera generación de fármacos se denomina antidepresivos tricíclicos, en función de su estructura química. Pertenecen a este grupo amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, tianeptina y trimipramina.

Algunos de ellos presentan una selectividad importante por el transportador de noradrenalina (desipramina, maprotilina, nortriptilina), mientras que otros inhiben la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina con similar potencia (amitriptilina, imipramina). Además de estas acciones, los antidepresivos tricíclicos con una amina terciaria en su estructura química poseen gran afinidad por receptores colinérgicos muscarínicos, lo que determina importantes efectos adversos. Además, los antidepresivos tricíclicos poseen afinidad por receptores alfa 1-adrenérgicos y receptores H<sub>1</sub> de la histamina.<sup>13</sup>

La segunda generación de antidepresivos inhibidores de la recaptación está formada fundamentalmente por aquellos que presentan selectividad por la recaptación de serotonina. Este grupo incluye citalopram y su esteroisómero escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Se trata de fármacos con similar eficacia terapéutica a los antidepresivos tricíclicos pero con un perfil de seguridad mejor, debido a la ausencia de acciones directas como antagonista de receptores. Esta propiedad es la que permitió la rápida extensión del uso de estos fármacos en las décadas pasadas.

Dentro de esta segunda generación de antidepresivos se podrían integrar la reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, y el bupropion, un inhibidor de la recaptación de dopamina y, en menor medida, de noradrenalina. Existe otro inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina denominado atomoxetina, pero cuya eficacia terapéutica ha sido contrastada en el trastorno de déficit de atención e hiperactividad, por lo que no está autorizado su uso como antidepresivo. Existen también fármacos de acción mixta sobre los transportadores de noradrenalina y serotonina que podrían formar parte de esta segunda generación de antidepresivos. Son venlafaxina, su esteroisómero desvenlafaxina, duloxetina y milnacipram.



Tabla 1. Clasificación de los antidepresivos según su mecanismo de acción

<b>Familia</b>	<b>Fármacos</b>
Antidepresivos tricíclicos	Amineptina Amitriptilina Nortriptilina Doxepina Imipramina Clomipramina Trimipramina
Inhibidores Selectivos de la receptación de serotonina	Sertralina Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina
Inhibidores selectivos de la receptación de noradrenalina	Roboxetina
Inhibidores de la receptación de la serotonina y noradrenalina	Duloxetina Venlafaxina Desvenlafaxina Milnacipram
Inhibidores de la recaptación de dopamina	Bupropión
Inhibidores de la receptación de serotonina y agonistas de receptores de serotonina	Trazodona Vortioxetina Vilazodona
Agonistas de receptores	Agomelatina Mianserina
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Fenelzina Selegelina Nialamida Moclobemida

**FUENTE:** Farmacología Básica y Clínica de Velázquez. 19 edición. 2019.

#### **8.4.1 Farmacocinética y farmacodinamia**

En general, los antidepresivos poseen un rango de dosis variable, lo que permite incrementos de dosis antes de establecer la ausencia de eficacia. Los inhibidores de la recaptación de monoaminas se absorben por vía oral. Son fármacos muy liposolubles que atraviesan con facilidad la barrera hematoencefálica y también otras barreras como la maternoplacentaria. La liposolubilidad promueve la acumulación en el SNC.

Su biodisponibilidad es variable y la fijación a proteínas plasmáticas es elevada. La semivida plasmática permite, en general, la administración de una única dosis diaria regularmente durante las noches por los efectos que pueden generar al producir sueño. Los niveles plasmáticos no son predictivos de la eficacia terapéutica, pero en el caso de los antidepresivos tricíclicos se utilizan para evitar la aparición de efectos adversos y toxicidad en el proceso de ajuste de dosis.<sup>31</sup>

Algunos fármacos de este grupo, como imipramina, amitriptilina, clomipramina y fluoxetina, poseen metabolitos activos que pueden contribuir a prolongar la duración de efectos. Su metabolismo es fundamentalmente hepático sufriendo desmetilación y hidroxilación a través de las diversas isoenzimas del citocromo P-450 (CYP), lo que representa una fuente de interacciones farmacocinéticas y de variabilidad farmacogenética. Los metabolitos más hidrosolubles se eliminan por vía renal.

La fluoxetina y la paroxetina son potentes inhibidores de CYP2D6, y la fluvoxamina, de CYP1A2, de CYP2C9 y de CYP2C19. La fluoxetina y la fluvoxamina tienen también potencial inhibitorio sobre el CYP3A4. Esta actividad inhibitoria es fuente de interacciones con otros fármacos, incluidos los antidepresivos tricíclicos, y la consiguiente potencial toxicidad.

Los fármacos con actividad antidepresiva tienen en común la capacidad de promover la actividad de los sistemas monoaminérgicos, especialmente el noradrenérgico y el serotoninérgico. Esta actividad se produce tanto a nivel central, contribuyendo a los efectos terapéuticos, como a nivel periférico, lo que supone una fuente de potenciales efectos adversos. En función de los mecanismos de acción farmacológica suelen distinguirse tres grupos de antidepresivos: los inhibidores de la recaptación de monoaminas, los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) y los antidepresivos de acción directa sobre receptores.

Se trata de fármacos que inhiben la actividad de uno o varios de los transportadores situados en la presinapsis y que se encargan de recaptar la correspondiente monoamina. Presentan afinidad por uno o varios de los transportadores de las monoaminas noradrenalina, serotonina y dopamina. El bloqueo de estos transportadores induce un incremento de la disponibilidad de las monoaminas en los espacios sinápticos, contribuyendo a una mayor estimulación de receptores. Sin embargo, la instauración de este efecto farmacológico no genera una respuesta terapéutica inmediata, sino que se requieren al menos 2 semanas de tratamiento, lo que parece indicar que el mecanismo de acción

terapéutica podría estar relacionado con una regulación génica de sistemas sensibles a las monoaminas.<sup>16</sup>

No está demostrado que la mayor o menor selectividad por alguno de los transportadores represente una ventaja terapéutica. De hecho, en condiciones fisiológicas los diversos sistemas de monoaminas están conectados entre sí en el SNC y se regulan de manera recíproca. Desde el punto de vista clínico, existe tendencia a seleccionar el perfil farmacológico en función de la sintomatología predominante en el cuadro. Así, los inhibidores más selectivos de la receptación de serotonina se utilizan cuando predominan los trastornos del sueño, del apetito o existe ideación suicida, mientras que los inhibidores con perfil más noradrenérgico se emplean cuando predomina el retardo psicomotor. Sin embargo, no existen evidencias científicas claras para este ajuste de indicación.

#### **8.4.2 Efectos secundarios.**

Los efectos adversos de los antidepresivos inhibidores de la recaptación provienen de las acciones sobre los sistemas de monoaminas a nivel periférico (sistema nervioso simpático, plaquetas y sistema enterocromafín) y de las acciones directas como antagonistas de otros receptores, como los colinérgicos muscarínicos, los receptores alfa1-adrenérgicos y los receptores H<sub>1</sub> de la histamina que regularmente producen sueño.

Los antidepresivos tricíclicos, a través de la potenciación de la transmisión noradrenérgica, incrementan la frecuencia cardíaca generando taquicardia sinusal y palpitaciones. Adicionalmente, su potencial como antagonistas muscarínicos potencia estos efectos cardíacos, lo que obliga a su manejo cuidadoso en pacientes con cardiopatía isquémicas y arritmias. La actividad adrenérgica sobre el SNC disminuye el umbral convulsivo.

La propiedad como antagonistas de receptores alfa 1-adrenérgicos de los antidepresivos tricíclicos puede causar hipotensión ortostática y genera taquicardia refleja que puede contribuir a los efectos arritmogénicos y al incremento de la demanda de oxígeno. Las acciones antimuscarínicas de los antidepresivos tricíclicos se manifiestan por sequedad de boca, retención urinaria, visión borrosa y estreñimiento. Además, el bloqueo muscarínico a nivel cerebral puede generar sintomatología que llega a confundirse con los síntomas propios de la depresión, lo que dificulta su discriminación.

La sedación, vinculada al antagonismo sobre receptores H<sub>1</sub> de la histamina, es un efecto de los antidepresivos tricíclicos que puede tener interés terapéutico

en ocasiones. El incremento de peso es también un efecto característico de los tricíclicos. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina inducen muy frecuentemente náuseas y alteraciones de la motilidad intestinal, lo que suele constituir una causa de abandono del tratamiento. La pérdida de peso es un efecto asociado a la fluoxetina. Este grupo de fármacos puede inducir alteraciones del sueño, temblor y sintomatología extrapiramidal.<sup>27</sup>

La disfunción sexual, manifestada como impotencia, reducción en la eyaculación y anorgasmia, es un efecto adverso típico de los inhibidores de la recaptación. Esta propiedad se ha utilizado para el tratamiento de la eyaculación precoz con el análogo de fluoxetina denominado dapoxetina. Se ha comprobado que los inhibidores de la recaptación de serotonina incrementan el riesgo de sangrado gastrointestinal y de hemorragias cerebrales debido al bloqueo de la función plaquetaria de la serotonina.

El síndrome serotoninérgico es una reacción grave que se produce por incremento de la disponibilidad de serotonina a nivel periférico y central inducido por elevadas dosis de un fármaco o asociaciones de fármacos con diferentes mecanismos de acción (inhibición de la recaptación de serotonina, liberación indirecta, etc.). Afecta a diversos grupos farmacológicos, entre ellos, a los antidepresivos y algunos opiáceos como tramadol. Se caracteriza por una tríada sintomática de alteraciones mentales (agitación, ansiedad, inquietud, desorientación), neuromusculares (temblor, mioclono, hiperreflexia, rigidez muscular) e hiperactividad vegetativa (hipertensión, taquicardia, taquipnea, hipertermia, diaforesis, enrojecimiento, vómitos, diarrea, arritmias).

Algunos antidepresivos de este grupo, como el escitalopram, han mostrado inducir una prolongación del intervalo QT. Los antidepresivos en general pueden desencadenar la aparición de una fase maníaca en pacientes con trastorno bipolar. Si bien la ideación y el comportamiento suicida son síntomas de los trastornos depresivos, existe controversia acerca de si los antidepresivos podrían inducirlos, especialmente en niños y adolescentes, y sobre todo en las primeras fases del tratamiento.

Los antidepresivos duales como duloxetina y velafaxina, aumentan tanto la noradrenalina como la serotonina en la misma forma que los ADT, pero por no bloquear otros receptores tienen menos efectos secundarios. Parece que son más efectivos que los ISRS en las depresiones más severas y en el dolor crónico no oncológico. La duloxetina ha mostrado reacciones adversas leves o moderadas como náuseas, somnolencia, mareos, estreñimiento y fatiga, que regularmente aparecen al inicio del tratamiento.<sup>42</sup>

### **8.4.3 Indicaciones generales de los antidepresivos y en el dolor neuropático.**

El hecho de que en la actualidad se cuente con excelentes antidepresivos no significa que estas sustancias sean “los fármacos de la felicidad”, o cualquier otra descripción popular. Además, se cree que la única función de los antidepresivos es lo que su nombre indica, pero cumplen con varias funciones más como el tratamiento de trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, estrés postraumático, dolor (dolores crónicos), bulimia enuresis, pesadillas, apnea del sueño y ansiedad nerviosa

La clase de medicamentos designada con el nombre de antidepresivos ha evolucionado mucho durante los últimos 15 años. Sus indicaciones se han ampliado y muchos de ellos además de ser usados para la depresión, hoy en día son utilizados para múltiples trastornos como trastornos fóbicos simples, fobia social, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, estrés postraumático, trastorno por ansiedad generalizada, ansiedad, bulimia, fibromialgia, dolor somatoforme, dolores crónicos de diversa índole, cefalea, migraña, neuralgias y trastornos psicósomáticos, que incluyen úlcera de estrés, colon irritable, neurodermatitis, síndrome de fatiga crónica, cataplexia y trastorno por déficit de la atención con hiperquinesia.

Además, se descubrieron muchos compuestos nuevos con perfiles muy diferentes de efectos secundarios. Infortunadamente todavía estamos esperando el antidepresivo ideal que tenga acción más rápida o mayor efectividad clínica, con pocos efectos secundarios. En realidad, todos los antidepresivos, tanto los clásicos como los nuevos, son igualmente efectivos y tienen el mismo período de latencia. Difieren en sus efectos secundarios, y esto hace que algunos de ellos sean menos peligrosos en sobredosis y más indicados en pacientes en los que los tradicionales están relativamente contraindicados como en el paciente con problemas cardíacos, prostáticos, glaucoma, etc.<sup>50</sup>

En el dolor neuropático se emplean antidepresivos tricíclicos e inhibidores duales. Ya que ambos inhiben la receptación de serotonina y noradrenalina, neurotransmisores que en la vía de la modulación central del dolor. Mientras que los otros grupos de antidepresivos únicamente son selectivos para la receptación de uno de los dos neurotransmisores y por si solos no han mostrado efectos positivos en el manejo del dolor. Hay que ser prudentes cuando se asocian con tramadol, por la posibilidad de un síndrome serotoninérgico.

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado eficacia en ensayos clínicos amitriptilina, imipramina y nortriptilina, aunque solo amitriptilina tiene indicación aprobada según la EMA y la AEMPS. Su principal limitación son los efectos

secundarios y las contraindicaciones. Amitriptilina es el fármaco de elección y con mayor uso. Tiene indicación aprobada en el tratamiento del DN en adultos. Se emplea en dosis de 10 a 25 mg cada 24 horas en su inicio, preferentemente en dosis nocturna. Estas dosis se podrían incrementar progresivamente hasta un máximo de 150 mg/día, aunque suelen ser suficientes dosis de 50-75 mg. El efecto analgésico ocurre en dosis más bajas que las antidepressivas.

Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: 1. Es superior frente a placebo en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica dolorosa (NDD) y se recomienda de primera línea en las principales guías y consensos. En una reciente revisión bibliográfica realizada con la participación de Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria se le atribuye fuerza o grado de recomendación. 2. Es superior frente a placebo y se recomienda como tratamiento de primera línea en la neuralgia posherpética, grado de recomendación. 3. En el DN oncológico se ha mostrado eficaz. En una revisión publicada por la Sociedad Española de Oncología Médica, se le atribuye grado de recomendación.

En el DN central, las evidencias son contradictorias y extraídas de estudios pequeños con escasa potencia. Existe alguna de la utilización de amitriptilina en el dolor central posictus. Los efectos secundarios más frecuentes son sequedad de boca, sedación, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, somnolencia, hipotensión ortostática o cambios en el electrocardiograma (prolongación en los intervalos QT y QRS). Está contraindicada en alteraciones bipolares, infarto de miocardio reciente, bloqueos cardíacos y arritmias, epilepsia, glaucoma de ángulo estrecho, hipertiroidismo, hipertrofia prostática e insuficiencia hepática. Se debe ajustar la dosis en la insuficiencia renal. El uso de antidepressivos tricíclicos no está recomendado en ancianos.<sup>16</sup>

Los inhibidores duales como la duloxetina actúa inhibiendo la receptación de serotonina y noradrenalina. Tiene indicación aprobada en la neuropatía diabética dolorosa (NDD). Las dosis de inicio son 30 o 60 mg/día, preferiblemente nocturna, y es habitual para el mantenimiento dosis de 60-90 mg/día, hasta un máximo de 120 mg/día divididos en dos tomas. Un período de cuatro semanas es suficiente para evaluar la respuesta al tratamiento.

Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: 1. Se han realizado estudios controlados en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa (NDD) con duloxetina, que ha sido superior a placebo en dosis de 60-120 mg/día. Se recomienda como tratamiento de primera línea en la NDD, grado de recomendación. 2. Aunque no tiene indicación aprobada para DN (solo para DN periférico diabético), se ha mostrado eficaz y tiene alguna evidencia en DN central relacionado con la esclerosis múltiple en dosis de 60 mg/día, pero es escasa en lesión medular y posictus.

Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia hepática y renal leve-moderada, y está contraindicada en la insuficiencia renal grave. Sus reacciones adversas más

frecuentes son los mareos, las náuseas, el estreñimiento y la sequedad de boca. Hay que tener en cuenta las múltiples interacciones. La venlafaxina es un inhibidor dual que ha demostrado eficacia frente a placebo. No tiene indicación aprobada en DN. Las dosis de inicio son 37,5-75 mg/día, con incrementos de 75 mg a la semana hasta una dosis máxima de 225 mg/día, aunque para los tratamientos de mantenimiento se recomienda no utilizar dosis diarias inferiores a 150 mg para conservar su efecto dual y, por tanto, su efectividad.

Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: Es superior a placebo en el tratamiento de la NDD en dosis de 150-225 mg/día. Es considerada fármaco de primera línea, segunda opción, grado de recomendación. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas y la somnolencia. En dosis bajas inhibe de forma selectiva la recaptación de serotonina, y de noradrenalina en dosis más elevadas a partir de 150 mg. Hay que tener precaución en hipertensos mal controlados y se recomienda monitorizar la tensión arterial al utilizar dosis altas.<sup>11</sup>

#### **8.4.4 Interacciones farmacológicas de los antidepresivos.**

Las interacciones de los inhibidores de la recaptación con base farmacocinética se relacionan con el desplazamiento desde las proteínas plasmáticas que tiene relevancia clínica en el caso de los anticoagulantes orales por el riesgo de sangrado - o bien con la interacción en el metabolismo hepático. La inducción de las isoenzimas del citocromo P-450 (barbitúricos, tabaco, anticonvulsivantes) puede contribuir a reducir las dosis plasmáticas de los inhibidores de la recaptación, mientras que la inhibición de este sistema metabólico puede provocar toxicidad, especialmente con los antidepresivos tricíclicos.

La potente inhibición de varias isoformas del citocromo P-450 por fluoxetina, paroxetina y fluvoxamina es fuente de numerosas interacciones con fármacos que utilizan esta vía metabólica. Las interacciones de tipo farmacodinámico afectan a fármacos cuyos receptores son bloqueados por los antidepresivos tricíclicos y a la potenciación de efectos monoaminérgicos a nivel sináptico o periférico por agonistas directos o indirectos simpaticomiméticos (tiramina, fenilefrina, IMAO, etc.) que pueden generar una hiperactividad adrenérgica o un síndrome serotoninérgico.

La asociación con antiinflamatorios no esteroideos o anticoagulantes orales, fármacos que potencian las hemorragias gastrointestinales y los ictus hemorrágicos, debe ser considerada con precaución. Tampoco debe emplearse en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la isoenzima CYP1A2, como fluvoxamina o ciprofloxacino, dado que pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de duloxetina.

Los antihipertensivos antagonizan el efecto hipotensor de la guanetidina y en menor grado de la reserpina, el propranolol, la clonidina y de los alcaloides del

veratrum. Sumados a la metildopa pueden producir agitación, los inhibidores de la monoamino oxidasa al combinarse con antidepresivos se pueden producir crisis hipertensivas. Los depresores del sistema nervioso central son otro grupo de deben de evitarse.

Los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, los opiáceos, benzodiacepinas e hipnóticos aumentan la acción depresora de estos antidepresivos. Los antipsicóticos aumentan los niveles plasmáticos de los antidepresivos tricíclicos, recíprocamente estos antidepresivos aumentan los niveles de los antipsicóticos. También se suman los efectos sedantes, anticolinérgicos e hipotensores cuando se administran simultáneamente. Aunque pareciera que son efectos secundarios, esto podría hacer que algunas combinaciones en algunas circunstancias terminen siendo favorables.<sup>21</sup>

#### **8.4.5 Dolor y depresión.**

Dentro del estudio de la relación de dolor crónico y depresión, se encuentra el importante aumento de su prevalencia en los últimos años, constituyéndose como dos de las principales causas de consulta en pacientes ambulatorios. En Chile, se estima que 5 millones de personas sufren de dolor crónico, siendo en un 28.8% de ellas, el dolor de intensidad severa. Por otro lado, la depresión ocupa el tercer lugar en carga de enfermedad a nivel mundial. La encuesta nacional de salud estableció que la prevalencia de “síntomatología depresiva” en Chile alcanza un 17.2% en hombres y un 25.7% en mujeres. Sin embargo, no contamos con datos epidemiológicos de ambos síndromes en conjunto.

El componente emocional del dolor es considerado en su propia definición. La International Association for Study of Pain (IASP) lo define como “una experiencia emocional y sensorial desagradable, asociada a un daño tisular, real o potencial, o descrito en términos de ese daño”. La relación entre dolor y emoción fue propuesta por primera vez en un estudio publicado el año 1947 titulado “Reumatismo psicósomático no articular”, en el que se describen pacientes con dolores de diversas localizaciones, principalmente musculares y en que no se encuentran causas conocidas; ante esto los autores proponen “un cambio en la percepción del dolor o una disminución del umbral del dolor” como origen del cuadro psicósomático.<sup>16</sup>

En el caso particular de la depresión, la asociación con síntomas dolorosos fue identificada precozmente en la clínica y ha recibido diferentes nombres, tales como “equivalentes depresivos” a modo de semejanza con los equivalentes ansiosos, o “depresión enmascarada”, lo que sugiere que el dolor sería un síntoma que encubre o se superpone a las molestias anímicas. Incluso se postuló la idea de que dolor crónico y depresión pudieran corresponder a una misma entidad clínica. Sin embargo, ya en 1986, la idea de que el dolor fuera una variante de la enfermedad depresiva no estaba sustentado por la evidencia.



Aun cuando parecen guardar una estrecha relación, ambos cuadros tienen orígenes multifactoriales que guardan diferencias.<sup>46</sup>

Los primeros hallazgos neurobiológicos acerca de la relación entre dolor y ánimo fueron vistos al objetivar el efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos, el cual resulta ser independiente de su efecto sobre los síntomas depresivos. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina no presentaban el mismo nivel de eficacia que los tricíclicos. Esta situación generó las primeras sospechas del rol de la noradrenalina (en particular su balance con serotonina) en el efecto analgésico, sin embargo, el efecto de los inhibidores de serotonina y noradrenalina no alcanza la eficacia de los tricíclicos. Ante esta disyuntiva, el bloqueo de los receptores NMDA y canales de calcio podrían ser los responsables de dicha diferencia.

Con el desarrollo de modelos animales de estrés crónico, especialmente en lo que se refiere al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA), se pudo comprender y describir varios cambios en la regulación endocrina, que guardan coincidencias notables con los hallazgos de alteraciones neuroendocrinas en los estudios de depresión en humanos, por ejemplo: un aumento de la activación central del eje HHA, elevación de las concentraciones basales de glucocorticoides, alteración del ritmo circadiano de la liberación de adrenocorticotropina, una lenta supresión de la respuesta al estrés e hipertrofia adrenal.

El eje HHA es el encargado de la “respuesta lenta” ante los estresores, entendiendo un estresor como una amenaza a la homeostasis. Esta respuesta considera el enfrentamiento cognitivo, conductual y endocrino al estrés. En condiciones normales, ante un estresor agudo, el eje HHA responderá a través de la liberación de cortisol. El mecanismo de retroalimentación negativa del eje, vuelve al sistema a su estado previo, una vez que el estresor desaparece.

En la revisión de Fascik del 2017, se presentan nuevos antecedentes que amplían la comprensión de estos fenómenos. Prácticamente cualquier injuria se asocia con una activación del sistema inmune, con la consiguiente liberación de citoquinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interleuquina 1 e interleuquina 6 (TNF, IL-1 y IL-6). En condiciones normales, el cortisol es el encargado de regular la liberación de las citoquinas y devolver la homeostasis.

<sup>42</sup>

Como se explicó anteriormente, los cambios desadaptativos del eje HHA impiden la regulación de las citoquinas, es así como el TNF alfa que normalmente se encuentra en el hipocampo, aumentará su concentración. El aumento de esta citoquina tiene un impacto sobre la transmisión noradrenérgica, disminuyéndola por diferentes vías, por una parte, inhibe la liberación de norepinefrina, pero también activa los receptores presinápticos de norepinefrina (alfa-2 -AR), que aumentan su expresión y sensibilidad ante la exposición prolongada a estrés y dolor, frenando la liberación de norepinefrina.

En condiciones normales, la liberación de norepinefrina ejerce una retroalimentación negativa sobre el TNF alfa, por lo que la situación descrita previamente, favorece un nivel de TNF alfa elevado en el hipocampo. El aumento de TNF alfa se ha asociado, por ejemplo, con el desarrollo de hiperalgesia, así como de conductas depresivas tras microinfusiones en el hipocampo en modelos animales.

El aumento de citoquinas también afecta negativamente a la neurogénesis. Las citoquinas activan el sistema inmune, incluidos los macrófagos que liberan aún más citoquinas; esto deriva en una alteración de la relación neuronaglía, la cual en condiciones normales se sustenta en una relación bidireccional donde la glía modula los neurotransmisores, citoquinas y factores neurotróficos y a su vez, la neurona responde con señales neurotróficas. Al verse alterada esta relación, termina en atrofia y muerte neuronal. El fenómeno anterior es también compartido con la depresión.<sup>46</sup>

La pérdida del trofismo impactará negativamente en la transmisión monoaminérgica. Todo lo anterior podría mediar en parte el componente afectivo-cognitivo del dolor que incluye los cambios de ánimo relacionados al dolor, las estrategias de afrontamiento y la formación de memorias relacionadas a estímulos dolorosos. Esto supone que las citoquinas, y especialmente el TNF alfa y su efecto en el hipocampo, tendrían un rol central en la patogénesis del dolor crónico y la depresión.

Dentro de los neurotransmisores, la norepinefrina parece jugar un papel crucial en dolor. La norepinefrina, con conjunto con serotonina, opioides endógenos y GABA, ejerce una modulación de la vía dolorosa desde centros nerviosos del cerebro y tronco cerebral hacia el asta dorsal de médula espinal y sistema nervioso central, siendo la sustancia gris periacueductal el centro de relevo de este sistema. Estas vías constituyen un sistema de “analgesia por estrés”. Además del componente somático del dolor, la sustancia gris periacueductal recibe aferencias desde la amígdala, el hipotálamo y la corteza frontal, que aportan el componente afectivo y cognitivo a la modulación del dolor.

Para nuestros fines, tiene especial importancia el efecto en las estructuras supraespinales. La exposición prolongada a estrés y dolor aumenta la expresión y sensibilidad de los receptores alfa 2 y la expresión del transportador de noradrenalina en las neuronas del locus ceruleus (LC). Es interesante destacar que un estudio en modelo animal demostró que estos cambios se correlacionan temporalmente con el inicio de sintomatología ansiosa y depresiva.

El aumento de corticoides provoca en un primer momento que las neuronas del núcleo del rafe liberen serotonina. A medida que el estrés se cronifica, la serotonina se agota y se aumenta la expresión de los

receptores presinápticos 5-HT<sub>1A</sub> (receptor que inhibe la liberación de serotonina), a la vez que se disminuye la expresión de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> postsinápticos (que favorecen la transmisión serotoninérgica) del hipocampo. La situación anteriormente descrita daría paso a los síntomas ansiosos y depresivos, así como a una disminución del umbral del dolor.

Desde un punto de vista anatómico también encontramos estructuras que podrían participar en ambos cuadros. A saber, la señal dolorosa se transmite a través de fibras nociceptivas al asta posterior de la médula, y desde allí a estructuras supraespinales, como el mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, corteza límbica (corteza insular y cíngulo anterior), corteza somatosensorial y parietal posterior. Estructuras que también tienen un rol importante en depresión.<sup>36</sup>

Tanto el dolor como la depresión son trastornos altamente frecuentes, que pueden evolucionar hacia la cronicidad o recurrencia y que tienen una grave repercusión en diversas variables, tanto a nivel de salud pública como a nivel de la salud individual de quien sufre ambas patologías en conjunto. A pesar de su importancia, los estudios que hacen referencia a su comorbilidad son escasos y tienen limitaciones importantes. La presencia de ambas enfermedades en conjunto es muy frecuente, y esto podría deberse en parte a que cada una de ellas favorece la aparición de la otra y más aún, esta comorbilidad empeora el curso de ambas enfermedades.<sup>9</sup>

#### **8.4.6 Efectos de los antidepresivos en el dolor neuropático.**

La utilidad de los antidepresivos, en particular los tricíclicos, en el tratamiento del dolor crónico, incluso en pacientes no deprimidos, es conocida desde los años 60. Éstos han sido evaluados con resultados positivos en cefalea, dolor facial, neuropatías periféricas, entre muchos otros. La efectividad de estos fármacos tanto en depresión como en dolor planteó la pregunta acerca de la naturaleza de esta relación.

Por lo tanto, el empleo de los antidepresivos además de mejorar la depresión y el dolor tiene algunos otros beneficios que mejoran el estilo de vida del paciente mejorando los síntomas multifactoriales como los siguientes: Mejoría del descanso nocturno, Fortalece el estado de ánimo, los impulsos y el humor, Tienen relación directa con el bienestar personal y Mejora el apetito. Los antidepresivos ofrecen la ventaja de ser eficaces para tratar la depresión y la ansiedad en las mismas dosis útiles para tratar el dolor. Que se podría resumir en una mejoría en la conducta y comportamiento social del paciente.<sup>11</sup>

La amitriptilina no debe administrarse en lesión cerebral, crisis convulsivas, hipertrofia prostática, retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho y trastornos

del ritmo cardiaco, embarazo e hipersensibilidad ya que es el antidepresivos triciclicos con mayor potencia anticolinérgica. Debe administrarse con mucha precaución en ancianos y pacientes con trastornos cardiovasculares debido a los efectos noradrenergicos que estos producen como efecto secundario.

La duloxetina está contraindicada en Hipersensibilidad al compuesto, en menores de 18 años de edad, No deberá prescribirse en el embarazo y la lactancia, prescripción conjunta con inhibidores irreversibles no selectivos de la monoaminoxidasa (IMAO) o antes de 15 días de haberlos suspendido, Debido al riesgo de desarrollo de síndrome serotoninérgico, en glaucoma de ángulo estrecho, porque provoca midriasis. La duloxetina no está aprobada para usarse en trastorno bipolar, salvo como antidepresivo por un tiempo limitado y acompañado de un modulador del afecto.

El riesgo de síndrome serotoninérgico con los inhibidores selectivos reversibles de la monoaminoxidasa, como moclobemida, es menor. No obstante, no se recomienda tampoco su empleo en combinación con duloxetina. Tampoco debe emplearse en pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la isoenzima CYP1A2, como fluvoxamina o ciprofloxacino, dado que pueden dar lugar a concentraciones plasmáticas elevadas de duloxetina.

Debe ajustarse la dosis en la insuficiencia hepática y renal leve-moderada, y está contraindicada en la insuficiencia renal grave. Existe riesgo de hepatotoxicidad, ya que eleva 0.9% los niveles de transaminasas, de modo que se recomienda su evaluación periódica. El riesgo de incremento de bilirrubina sin evidencia de obstrucción (fosfatasa alcalina elevada) es mayor en los pacientes que abusan del alcohol, por lo que se recomienda la abstinencia durante el tratamiento. Igual que hacen otros inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (venlafaxina), puede incrementar la presión arterial, por lo que es apropiado evaluarla antes del tratamiento y durante él.

Está contraindicada en menores de 18 años de edad, mujeres embarazadas e hipersensibilidad. Hay que tener precaución en hipertensos mal controlados y se recomienda monitorizar la tensión arterial al utilizar dosis altas. La venlafaxina no deberá prescribirse junto con un IMAO ni en un periodo menor de dos semanas después de que se administró el IMAO, ya que puede provocar un síndrome serotoninico con desenlace fatal. <sup>6</sup>

#### **8.4.7 Antidepresivos que se puede utilizar en el dolor neuropático.**

Los antidepresivos han demostrado ser efectivos en el dolor neuropático por su capacidad de inhibir la recaptación pre sináptica de las aminas serotonina y noradrenalina, ambas implicadas en la vía central de modulación del dolor. Es por eso mismo que no pueden ser utilizados todos los antidepresivos ya que solo los tricíclicos y los duales han demostrado su efecto en numerosos ensayos aleatorizados y controlados. Teniendo como explicación el hecho que son los únicos que por su mecanismo de acción inhiben ambas aminas, mientras que los demás grupos de antidepresivos únicamente inhiben una de las dos.

Los antidepresivos triciclicos y los inhibidores mixtos de la recaptación de serotonina y noradrenalina como venlafaxina y duloxetina han demostrado eficacia como fármacos coadyuvantes analgésicos, especialmente en situaciones de dolor crónico neuropático. Se utilizan asociados a otros fármacos analgésicos (antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos). Su acción antiálgica parece guardar relación con la modulación de los sistemas monoaminérgicos descendentes de control del dolor. Las dosis a las que actúan como coadyuvantes son menores que las dosis necesarias para la acción antidepresiva.

Los neurotransmisores, noradrenalina y serotonina, han sido implicados como moduladores, de las vías descendentes, inhibitoras de la transmisión dolorosa. En estados de dolor patológico, este mecanismo endógeno, inhibitorio del dolor, sufre una disfunción, lo que puede contribuir a una sensibilización central e hiperexcitabilidad espinal y supraespinal, que es característica del dolor neuropático.

En este sentido, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina, han sido utilizados con éxito en el tratamiento de estos cuadros dolorosos. Amitriptilina, antidepresivo tricíclico, ha demostrado su efecto analgésico en varios cuadros de dolor neuropático. Duloxetina, antidepresivo de acción dual, inhibe de forma simultánea y desde las concentraciones más bajas, la recaptación de noradrenalina y serotonina, de forma muy parecida a los tricíclicos.

Sin embargo, a diferencia de los tricíclicos, no es capaz de bloquear otros receptores para neurotransmisores muscarínicos colinérgicos, histamínicos del subtipo 1 y  $\alpha$  adrenérgicos, que son los responsables de los efectos clásicos indeseables de estos fármacos. Duloxetina ha resultado eficaz en el alivio del dolor neuropático periférico, en varios ensayos clínicos, con una incidencia inferior de efectos indeseables. En comparación con placebo, dosis de 60 a 120 mg de duloxetina han aliviado el dolor de forma significativa y en relación con terapia habitual 60 mg de duloxetina han tenido una incidencia significativamente inferior de efectos indeseables que venlafaxina, gabapentina o amitriptilina.<sup>14</sup>

## 8.5 TRATAMIENTOS COADYUVANTES EN EL DOLOR NEUROPATICO.

Dentro de los tratamientos de primera línea los se encuentran los gabapentinoides que básicamente son la opción que se podría utilizar en caso de que los efectos de los antidepresivos no sea los esperados, recordando que el hecho de que los antidepresivos sean tomados como tratamientos de primera línea en varios tipos de dolor neuropático, no quiere decir que se garantice el tener buenos resultados ya que únicamente se sugiere los que mejores resultados han dado en las investigaciones. Por lo que se cuenta con otras opciones de primera línea como los gabapentinoides: pregabalina y gabapentina.

La pregabalina Tiene indicación aprobada en DN periférico y central en adultos. El tratamiento se inicia con ascensos de dosis de 75 mg cada 3-7 días hasta un máximo de 600 mg repartidos en dos tomas al día. La dosis eficaz varía de 300 a 600 mg/día en dos tomas. Una vez titulada, puede evaluarse la respuesta al tratamiento en cuatro semanas. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente:

1. Dispone de estudios controlados en el tratamiento de la NDD y es superior a placebo en dosis de 300- 600 mg/día. Se recomienda como tratamiento de primera línea, grado de recomendación. 2. En DN oncológico puede ser eficaz, grado de recomendación. 3. En DN central ha sido eficaz en dosis promedio de 400-600 mg/día en DN por lesión medular y ha mostrado alguna eficacia sobre placebo en dolor central posictus. Se absorbe por vía oral y se excreta por vía renal sin metabolizar. Es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sus efectos secundarios más frecuentes son el mareo y la somnolencia. Puede producir edemas y ganancia de peso.<sup>15</sup>

Gabapentina tiene indicación autorizada en el tratamiento del DN periférico, tal como en la NDD y NPH, en adultos. Algunos trabajos han puesto de manifiesto que también mejora la calidad de vida en un amplio espectro de paciente. Se inicia con dosis de 100 a 300 mg al acostarse o 100-300 mg tres veces al día. Se realizan aumentos de 100-300 mg cada 1-7 días dependiendo de la tolerancia y repartiendo las dosis en tres tomas diarias. La dosis eficaz varía de 900 a 3600 mg/día. Su farmacocinética no es lineal, a diferencia de la pregabalina, y con escalado progresivo de las dosis se minimizan sus posibles efectos secundarios.

La respuesta al tratamiento se valora después de un período de titulación entre las tres y ocho semanas y al menos dos semanas después en la dosis eficaz. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente. 1. Tiene estudios controlados en el tratamiento de la NDD. Es primera elección, grado de recomendación. 2. Es eficaz en dosis de 1800 mg hasta 3600 mg/día en el tratamiento de la NPH. Es primera elección, grado de recomendación. 3. En DN oncológico puede ser eficaz, grado de recomendación.



4. Aunque no tiene indicación aprobada en DN central, gabapentina ha sido eficaz en DN por lesión medular, con dosis al menos de 1800 mg/día.

En todas las guías actuales en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, el fármaco de primera elección es carbamazepina (grado de recomendación A) y puede usarse como alternativa oxcarbazepina (aunque no tiene indicación aprobada), quizás mejor tolerada en ancianos (grado de recomendación B). Las dosis habituales con carbamazepina son inicialmente 100-200 mg, que pueden incrementarse de manera progresiva en tres dosis diarias hasta 1200-2400 mg/día. Al inicio del tratamiento hay que hacer controles hematológicos, hepáticos e ionograma. Cuando existe falta de respuesta, se puede incrementar la dosis hasta la máxima diaria, evaluando la tolerancia y la aparición de efectos adversos.

Oxcarbazepina se inicia con una dosis de 300 mg administrados en dos tomas. La dosis podrá aumentarse a razón de 600 mg/día como máximo, a intervalos semanales aproximadamente a partir de la dosis inicial, hasta alcanzar la respuesta clínica deseada. Los efectos terapéuticos se observan entre 600 y 2400 mg/día. Hay que ajustar las dosis en la insuficiencia renal y se deben monitorizar los niveles de sodio.<sup>6</sup>

La lamotrigina es un anticonvulsivante que no tiene indicación aprobada en DN. El tratamiento se inicia con dosis de 25mg/día nocturno, preferiblemente con incrementos progresivos cada dos semanas hasta un máximo de 400 mg en dos tomas. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: En DN central ha sido eficaz en dosis promedio de 200-400 mg/día en dolor posictus y en DN por lesión medular, y de forma escasa en dolor central en la esclerosis múltiple. Hay que ajustar las dosis en insuficiencia hepática y renal.

### **8.5.1 Opiáceos en el tratamiento del dolor neuropático.**

Los opioides no tienen indicación aprobada en dolor neuropático, por lo que se consideran de segunda o tercera línea en el tratamiento de este dolor. Pero sus efectos han sido bastante favorables al combinarlos con paracetamol, combinación que no ha demostrado los mismos resultados positivos cuando los opiáceos se combinan con los antiinflamatorios no esteroideos. Este tipo de combinación se recomienda sobre todo al inicio del tratamiento del dolor, ya que regularmente los antidepresivos y gabapentinoides al inicio de tratamiento no brinden su efecto analgésico máximo.

El tramadol es un opioide menor que actúa sobre los receptores  $\mu$  y sobre la inhibición de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. El mareo, las náuseas y los vómitos son efectos adversos frecuentes. Estos efectos se pueden minimizar si se prefiere comenzando la titulación con gotas y dosis inicial nocturna (una o dos pulsaciones cada 6-8 horas, que equivalen a 12,5 o 25 mg,

respectivamente). Se pueden realizar aumentos de dosis de 50-100 mg/día repartidos en tres tomas cada 3-7 días si la tolerancia es buena.

En ficha técnica su indicación es el tratamiento del dolor de intensidad moderada a grave. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: 1. Ha demostrado eficacia superior a placebo en la NDD en dosis de 200 a 400 mg/día. Se recomienda como tratamiento de segunda línea, grado de recomendación. 2. Ha demostrado eficacia superior a placebo en el tratamiento de la NPH en dosis de 200 a 400 mg/día. Se recomienda como tratamiento de segunda línea, grado de recomendación. 3. En DN oncológico podría tener indicación en segundo escalón, asociado a fármacos no opioides, grado de recomendación.

La oxycodona es un derivado sintético de la tebaína y análogo de la codeína, tan potente como la morfina. Su biodisponibilidad es del 50 al 70 %. La eficacia analgésica es comparable, con una relación oxycodona/morfina de 1/1,5-2. Oxycodona no tiene techo analgésico y a diferencia de esta última su presentación es para administración oral lo que la hace un medicamento más accesible que la morfina.

Se comercializa en comprimidos de liberación controlada de 5, 10, 20, 40 y 80 mg. En esta presentación se administra cada 12 horas y tiene una farmacocinética que permite un primer pico plasmático a la hora de la administración. La asociación con naloxona reduce los efectos secundarios gastrointestinales. Existen comprimidos de liberación inmediata que pueden ser útiles para la titulación. La indicación en ficha técnica es el tratamiento del dolor intenso que solamente puede ser tratado adecuadamente con analgésicos opioides.

Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: 1. Tiene estudios controlados en NDD. Una reciente revisión Cochrane concluye que la evidencia disponible de oxycodona en el tratamiento del DN es escasa y de baja calidad en el tratamiento de la NDD. Es tratamiento de segunda o tercera línea, grado de recomendación. 2. La evidencia es de baja calidad en la neuralgia posherpética y no existe en otros procesos que cursan con DN.

El tapentadol es un opioide con un mecanismo de acción dual, agonista del receptor  $\mu$ , eficaz en dolor nociceptivo y, por bloqueo de la recaptación de noradrenalina, útil en DN. Se administra en dosis de 100-250 mg dos veces al día. Puede iniciarse el tratamiento con incrementos de 50 mg/12 h de tapentadol de liberación controlada cada 3-5 días, hasta alcanzar la dosis eficaz. Los efectos adversos más comunes fueron náuseas, mareos, somnolencia y estreñimiento.



La indicación en ficha técnica es controlar el dolor crónico intenso en adultos que solo se puede tratar adecuadamente con un analgésico opioide. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: 1. Tapentadol dispone de ensayos controlados en NDD. Las guías clínicas lo sitúan en segunda o tercera línea. 2. Se ha mostrado eficaz y bien tolerado en el DN oncológico inducido por quimioterapia en estudios prospectivos.

La metadona es un agonista opioide  $\mu$  y  $\delta$ , antagonista del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) e inhibidor de recaptación de la serotonina y noradrenalina, útil en dolor crónico grave de componente nociceptivo o neuropático. Es un fármaco difícil de manejar y solo lo debe hacer personal entrenado, debido a su efecto acumulativo y a su vida media larga.

No es de uso en atención primaria, pero debe ser conocido porque puede ser útil en la rotación de opioides por tolerancia, ineficacia o efecto adverso de otros opioides. La metadona puede plantear problemas por prolongación de QTc y causar torsades de pointes, ser motivo de síndrome serotoninérgico y además causa de otros efectos adversos comunes con los demás opioides, como náuseas, estreñimiento o cuadros confusionales.<sup>25</sup>

### **8.5.2 Paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos.**

Se cree que los analgésicos convencionales, como el paracetamol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), no son efectivos, aunque no hay pruebas para apoyar ni refutar este punto de vista. El paracetamol se identificó por primera vez como el metabolito activo de dos fármacos antipiréticos más antiguos, la acetanilida y la fenacetina, a fines del siglo XIX. Desde entonces, se ha convertido en uno de los fármacos antipiréticos y analgésicos más populares de todo el mundo y también se utiliza a menudo en combinación con otros fármacos.

El paracetamol oral se ha usado durante mucho tiempo como un analgésico de primera línea para diversas afecciones agudas y crónicas. Tiene una eficacia moderada para el dolor agudo y la migraña, aunque algunos ensayos aleatorios, revisiones sistemáticas y metanálisis han indicado que no existen pruebas sólidas de un beneficio clínicamente relevante del paracetamol (como monoterapia) en muchas afecciones de dolor crónico, como la osteoartritis, el dolor lumbar y neuropático. Hay pocos o ningún dato para una variedad de otras afecciones dolorosas frecuentes, como la dismenorrea y el dolor de cuello.

Además, la acumulación de las pruebas de los estudios observacionales indica un grado considerable de toxicidad del paracetamol, especialmente en la parte superior de las dosis analgésicas estándar. El paracetamol oral en la combinación de dosis fija con codeína o dihidrocodeína se usa con frecuencia para el tratamiento de los pacientes con dolor neuropático. Hay pruebas

convincientes que muestran que el paracetamol más las combinaciones de codeína son efectivos para el dolor agudo, pero hay pruebas limitadas para el dolor por cáncer. La dihidrocodeína no fue efectiva en el dolor posoperatorio agudo, y hay muy pocas pruebas sobre la eficacia en otras afecciones dolorosas.

Existe cierta investigación experimental en ratas que indican que el paracetamol puede tener un efecto en el dolor neuropático a través de los receptores de canabinoide. En un único informe de casos, se indicó que el paracetamol intravenoso fue efectivo para el dolor del miembro fantasma. No se encontró ningún estudio que evaluara los efectos beneficiosos ni perjudiciales del paracetamol solo, o en combinación con codeína o dihidrocodeína, en el tratamiento de las afecciones de dolor neuropático; sólo se dispuso de pruebas de calidad muy baja.

Esta situación se contrapone al hecho de que el paracetamol, solo o en la combinación medicamentosa de dosis fija con codeína o dihidrocodeína, es uno de los tratamientos de primera línea usados con mayor frecuencia para las afecciones de dolor neuropático como la NPH, la NDD, el dolor lumbar neuropático o el dolor del miembro fantasma. La ausencia de pruebas de la eficacia probablemente explique por qué estos tratamientos no aparecen en las guías sobre dolor neuropático.<sup>12</sup>

El uso de antiinflamatorios no esteroideos es común dado su amplia disponibilidad, pero ocupa un lugar secundario y solo como coadyuvante en el manejo del dolor neuropático. Generalmente no se considera que los analgésicos utilizados habitualmente como el ibuprofeno (un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, o AINE) sean eficaces para tratar el dolor neuropático, pero en algunas partes del mundo se utilizan con frecuencia para las afecciones de dolor neuropático.

En mayo de 2017 se buscaron los ensayos clínicos que utilizaron AINE orales para tratar el dolor neuropático en adultos. Solamente se encontraron dos estudios pequeños que incluyeron 251 participantes con dolor lumbar crónico con un componente neuropático, o presentaban dolor neuropático después de herpes zóster. Los resultados del ensayo indican que no hay diferencias entre los AINE y placebo en cuanto al dolor o los eventos adversos (evidencia de muy baja calidad).

No hay pruebas convincentes que señalen si los AINE orales son útiles para tratar las afecciones de dolor neuropático. Al observar los posibles mecanismos generadores de este tipo de dolor no son una opción que aparentemente parezca viable. Un ejemplo de esto es una encuesta realizada a un grupo de pacientes

amputados con dolor fantasma en donde se observa alta frecuencia en la prescripción; sin embargo, sus resultados son poco satisfactorios para los pacientes.<sup>16</sup>

### **8.5.3 Vitaminas del complejo B.**

La primera combinación fija de las vitaminas B1, B6 y B12 se realizó en Alemania, en 1962. Hoy, a un poco más de medio siglo de distancia, se dispone de evidencia experimental y clínica que sustenta su efecto analgésico, especialmente en el dolor neuropático. Algunas de las vitaminas del grupo B se consideran «neurotróficas», ya que llevan a cabo funciones relevantes en el sistema nervioso central y periférico, incluidos procesos metabólicos, de mielinización y de regeneración neuronal. Según la evidencia disponible, estas vitaminas podrían aliviar los síntomas de ciertas afecciones neurológicas y otros procesos dolorosos, incluso aunque no exista un déficit vitamínico.

Algunos estudios han dado sustento a los posibles mecanismos de acción de la analgesia, producto de la administración de las vitaminas B. Los efectos generales de las vitaminas del complejo B en la conducción axonal pueden contribuir a producir analgesia inmediata: La vitamina B1 puede ejercer un importante papel biofisiológico en la conducción, y excitabilidad nerviosas. La cianocobalamina puede bloquear, selectivamente, la conducción de los nervios sensitivos. La inhibición prolongada del dolor puede deberse a las potenciales interacciones de las vitaminas B con receptores intra y supraespinales en distintos sistemas, mediante: opiáceos endógenos liberados tónicamente o neurotransmisores inhibitorios serotoninérgicos y ácido  $\gamma$ -aminobutírico [GABA].

Otros estudios han indicado que la piridoxina sola o combinada con otras vitaminas del complejo B aumenta la síntesis y la secreción de serotonina y de GABA en varias áreas del cerebro. Los mecanismos de acción antinociceptivos y, probablemente, antiinflamatorios y neuroprotectores atribuidos a las vitaminas del complejo B pueden reforzar el efecto analgésico de los AINE o del paracetamol, especialmente en los dolores neuropáticos. Diversas publicaciones indican que la suplementación con la combinación de tiamina, piridoxina y cianocobalamina, en conjunto, TPC a dosis elevadas interactúa sinérgicamente para mejorar la neuropatía, el control motor, el dolor nociceptivo y el dolor neuropático.

En este sentido, la combinación de vitaminas TPC, puede ser útil como terapia complementaria o adyuvante en dolores, como, por ejemplo, el dolor lumbar. De hecho, diferentes estudios clínicos han demostrado que la terapia combinada con el complejo TPC y diclofenaco es más eficaz que la monoterapia

con diclofenaco en pacientes con dolor lumbar agudo o con exacerbaciones agudas de la afección crónica, con o sin enfermedad degenerativa de la columna lumbar, pero sin discopatía.<sup>15</sup>

#### **8.5.4 Antagonistas de los receptores NMDA.**

Los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) se localizan en las células de la asta posterior de la médula espinal (ME), después de la sinapsis, son los encargados de mediar la reacción generada por la descarga polisináptica de fibras aferentes primarias nociceptivas. La activación de los receptores NMDA se relaciona con la transmisión en fibras aferentes nociceptivas, posiblemente fibras A delta y C. Los receptores NMDA están asociados con los procesos de aprendizaje y memoria, el desarrollo y la plasticidad neural, así como con los estados de dolor agudo y crónico. Intervienen en el inicio y mantenimiento de la sensibilización central, asociada a daño o inflamación de los tejidos periféricos.

La estimulación repetitiva de fibras C origina un aumento del tamaño de los campos receptivos y de la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales a los estímulos adecuados. Este fenómeno, denominado “wind-up”, está mediado por la liberación de glutamato y sustancia P (SP) por aferencias primarias de tipo C, que actúan sobre receptores NMDA y neurocinina1 (NK1). La vía final común de la activación del receptor NK1 y NMDA es el incremento de calcio intracelular libre ionizado, que puede explicar la hiperexcitabilidad neuronal persistente.

La activación de estos receptores puede activar la proteína-quinasa C por la vía de la cascada de inosítoles. La activación de estos receptores produce la síntesis de prostaglandinas y de óxido nítrico. La facilitación lenta y conservada, depende de la correlación de neurocininas, especialmente la SP y aminoácidos excitadores (AE), que actúan sobre los receptores NMDA. La facilitación es bloqueada por antagonistas de los NMDA y antagonistas específicos del receptor de NK1, que se postula es el principal lugar de unión de la SP.

El efecto analgésico de los antagonistas de los receptores de NMDA ha sido puesto de manifiesto por numerosos trabajos, principalmente en modelos animales de conducta. Así, por ejemplo, MK-801 (antagonista específico de los receptores NMDA) previene la hiperalgesia táctil cutánea y muscular inducida por la lesión de las fibras-C. La disminución significativa de neuronas que expresan el c-fos en la ME o en el núcleo caudal de trigémino de forma dosis dependiente pone, nuevamente, de manifiesto la importancia de los receptores NMDA en la transmisión de la información dolorosa.

La activación de los receptores NMDA influye en la expresión de determinados genes (c-fos) y la síntesis de proteínas específicas fos,

consideradas como terceros mensajeros. Estas proteínas participan en la regulación de la expresión de diversos genes, entre los que se encuentran el de la proencefalina y el de la prodinorfina. La estimulación nociceptiva puede causar cambios génicos, con las consecuencias correspondientes.<sup>11</sup>

Los usos clínicos que tienen los receptores NMDA se describen a continuación: Dolor isquémico: Ambos nociceptores, el nociceptivo y neuropático, contribuyen al dolor isquémico de la arteriosclerosis, que suele responder pobremente a los opioides. La ketamina tiene un potente efecto analgésico dosis dependiente, en el dolor isquémico o clínico, pero con estrecha ventana terapéutica.

Dolor central: Se ha estudiado la eficacia de la ketamina en el dolor central disestésico tras lesión de la medula espinal (nivel de evidencia II) y con dolor neuropático tras traumatismo de la cola de caballo (nivel de evidencia IV). La ketamina disminuye el dolor continuo y el evocado con pocos efectos secundarios. El descenso de la alodinia y la hiperalgesia se consigue, con dosis orales de 50 mg, que se pueden aumentar progresivamente hasta 50 mg tres veces al día.

Síndrome doloroso regional complejo: Se describe el alivio del dolor complejo mediante ketamina epidural en pacientes con dolor refractario a otros tratamientos (nivel de evidencia IV). La ketamina produce una disminución significativa de la hiperalgesia y la alodinia, si bien este efecto es menos importante en el dolor crónico continuo. El tratamiento con ketamina es más beneficioso cuando el dolor tiene una duración inferior a 5 años nivel de evidencia II. Dolor neuropático agudo y crónico: La administración sistémica o espinal de antagonistas del receptor NMDA, en pacientes con dolor neuropático crónico, disminuye el dolor espontáneo y la hiperalgesia. No obstante, hay estudios con resultados contrapuestos.

El dolor neuropático y la hiperalgesia secundaria a altas dosis de opioides, se relaciona, al menos en parte, con la activación del receptor NMDA. Aquí es donde, teóricamente, la ketamina podría ser una opción lógica. Las exacerbaciones severas del dolor e hiperalgesia, en pacientes tratados con dosis elevadas de morfina intratecal, se pueden controlar con ketamina intravenosa a 10 mg/h, permitiendo la reducción de morfina intratecal, de forma mantenida, a la vez que se controla la hiperalgesia nivel de evidencia IV.<sup>30</sup>

Dolor del miembro fantasma: La memantina a una dosis de 20 mg/día durante 5 semanas no disminuye de forma significativa el dolor del miembro fantasma. Sin embargo, a una dosis de 30 mg/día durante 4 semanas, previene el dolor del miembro fantasma en su inicio. Los antagonistas de los receptores

NMDA pueden prevenir el dolor neuropático si se utilizan antes de la lesión del nervio. Una posible indicación sería la amputación reglada de un miembro.

La asociación de memantina y analgesia regional continua precoz, tras la amputación traumática del miembro superior, podría ser efectiva en la prevención del dolor del miembro fantasma. La memantina puede revertir el dolor del miembro fantasma en aquellos pacientes que han desarrollado dolor de forma temprana, tras la desaferentación. Aunque la memantina no parece eficaz en el dolor crónico, el bloqueo de los receptores NMDA puede ser efectivo en la prevención del dolor crónico del miembro fantasma.

No se ha demostrado una ventaja clínica significativa, de la memantina a 30 mg/día, en el tratamiento del dolor crónico del miembro fantasma que se considera un dolor neuropático. En un estudio sobre la eficacia de la memantina en el dolor por lesión traumática nerviosa, en pacientes amputados y otros tipos de lesión, la memantina a 20 mg/día, con dosificación progresiva, no se mostró eficaz en el tratamiento del dolor.

Los autores consideran que la asociación con otros fármacos pudiera aportar nuevas posibilidades en el tratamiento del dolor, dado que la sensibilización central inducida por la lesión del nervio, no sólo depende de la actividad de los receptores NMDA, sino que también intervienen otros factores (neurocininas, prostaglandinas, adenosina, opioides). La ketamina es útil en el tratamiento del dolor del miembro fantasma (nivel de evidencia IV). El dextrometorfano (120-270 mg/día) reduce el dolor del miembro fantasma persistente.<sup>48</sup>

Neuralgia postherpética: La ketamina subcutánea disminuye significativamente la alodinia y la hiperpatía, si bien acompañada de efectos secundarios (induración del lugar de inyección, efectos psicomiméticos), que a veces obliga a suspender el tratamiento (nivel de evidencia II). El dextrometorfano y la memantina no parecen ser efectivos en el tratamiento de la neuralgia postherpética. La memantina no es eficaz en el control del dolor espontáneo y evocado en pacientes con neuralgia postherpético.<sup>41</sup>

### **8.5.5 Fármacos tópicos**

Capsaicina: Es un analgésico de aplicación tópica, alcaloide natural derivado de la guindilla. Actúa por depleción de la sustancia P, es neurotransmisor de los impulsos dolorosos en las terminaciones nerviosas periféricas. Puede utilizarse en crema al 0,075% (tratamiento de segunda línea) y en parches al 8%. También se presenta como una crema tópica al 0,075 %. Se debe aplicar tres o cuatro veces al día, en poca cantidad y sin masajear, durante al menos ocho

semanas. Son frecuentes efectos adversos como picor, escozor o irritación, que podrían minimizarse con una instauración progresiva de la dosis.

Tiene indicación autorizada en el alivio del dolor moderado a grave en la neuropatía diabética dolorosa que interfiera en las actividades diarias y que no haya respondido a otro tratamiento. Su evidencia en las principales patologías que cursan con dolor neuropático es la siguiente: Puede ser eficaz en el tratamiento de la neuropatía deabética dolorosa, grado de recomendación B, como tratamiento de segunda línea.<sup>38</sup>

Los parches de capsaicina al 8 % tienen indicación autorizada para el tratamiento del DN periférico en adultos. Se utilizan de uno a cuatro parches durante una hora y el tratamiento puede repetirse a intervalos de 90 días, en caso necesario. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente: Ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor en la NDD, grado de recomendación A. Ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor en la NPH, grado de recomendación A.

Lidocaína tópica (apósitos al 5 %): Los apósitos adhesivos de lidocaína tienen indicación autorizada en el alivio sintomático del DN asociado a infección previa por herpes zóster (NPH) en adultos. En pacientes con neuropatía periférica que no toleren la vía oral o pacientes vulnerables que no toleren los efectos adversos de los tratamientos de primera línea, podría ser una alternativa por su buen perfil de seguridad.

La dosis máxima diaria es de tres parches durante un máximo de 12 horas al día. La respuesta al tratamiento puede evaluarse a las tres semanas. Su evidencia en las principales patologías que cursan con dolor neuropatico es la siguiente: En los estudios individuales incluidos en una reciente revisión Cochrane se observó que lidocaína tópica fue más eficaz que placebo en pacientes con neuropatía posherpetica grado de recomendación B.<sup>47</sup>

Canabinoides: Los endocannabinoides y los receptores cannabinoides conforman el sistema endocannabinoide, implicado en una amplia variedad de procesos fisiológicos como la modulación de la liberación de neurotransmisores, la regulación de la percepción del dolor, de las funciones cardiovasculares, gastrointestinales y del hígado. Como el estreñimiento, los mareos, nauseas y la somnolencia, por lo que muchas veces no son aceptados por algunos pacientes.

Los cannabinoides en solución como pulverizador bucal que contiene 2,7 mg de delta-9-tetrahidrocannabinol y 2,5 mg de cannabidiol tienen una única indicación autorizada para la mejoría de los síntomas en pacientes adultos con espasticidad moderada o grave debida a la esclerosis múltiple. No tienen

indicación aprobada en DN. Su evidencia en las principales patologías que cursan con DN es la siguiente. Pueden ser eficaces en el DN central asociado a la esclerosis múltiple con grado de recomendación B y están considerados segunda línea de tratamiento.<sup>12</sup>

### **8.5.6 Tratamiento no farmacológico.**

El tratamiento efectivo del dolor neuropático es difícil, ya que sólo una minoría de los pacientes presenta un efecto beneficioso clínicamente relevante con cualquier intervención. En la actualidad se recomienda un enfoque multidisciplinario, que combina intervenciones farmacológicas con intervenciones físicas o cognitivas (o ambas). El manejo del dolor está determinado por la causa, la intensidad (en relación con el estado funcional), las comorbilidades médicas y psicosociales y las barreras al tratamiento, como el acceso a la atención médica y los trastornos de salud mental.

El éxito a largo plazo requiere desarrollar una relación terapéutica en la que el paciente sienta que su médico considera seriamente el dolor y en la que tanto el paciente como sus familiares, amigos u otros apoyos sociales participen activamente en la estrategia de tratamiento. Se debe fomentar la actividad física, la implicación en actividades laborales y las intervenciones conductuales, independientemente de la intensidad del dolor. La farmacoterapia se debe considerar como un complemento del tratamiento no farmacológico del dolor crónico. Las medidas no farmacológicas son la información y la educación del paciente, la terapia física y las técnicas psicológicas.<sup>9</sup>

Al paciente se le debe brindar información y educación, para ello es muy importante la relación médico-paciente, ofrecer información adecuada y comprensible y contemplar unos objetivos realistas. Así, una reducción del 30 % del dolor es relevante y puede considerarse una respuesta parcial. La participación del paciente en la toma de decisiones es esencial. Explicar el tiempo que llevara el tratamiento para brindar una mejoría es fundamental para que el paciente no se desespere.

Al paciente hay que educarle en la adherencia al tratamiento. Debe saber que los fármacos que habitualmente se emplean en el dolor neuropático pueden tener efectos adversos; por ejemplo, las náuseas y los vómitos, la somnolencia, los mareos o la inestabilidad pueden estar presentes con alguna frecuencia. Además, el paciente debe saber que el alivio del dolor será progresivo, ya que los antidepresivos muestran su efecto analgésico máximo alrededor de la tercera o cuarta semana.



Dentro de las medidas psicológicas se encuentra la terapia cognitiva y el soporte psicoterapéutico se han mostrado efectivos en el tratamiento del DN periférico (grado de recomendación A. El papel de la terapia cognitivo-conductual (TCC) es ayudar a los pacientes a reconocer los factores emocionales y psicológicos que influyen en la percepción del dolor y las conductas asociadas. El catastrofismo es un predictor de mal pronóstico y de mala respuesta al tratamiento farmacológico. Los pacientes en muchas ocasiones tienen el convencimiento de que la actividad provocará más dolor, aumentando la discapacidad. La TCC pretende modificar pensamientos y emociones a través de técnicas de afrontamiento positivo.

El dolor neuropático puede ser causa de disminución de la actividad física y la funcionalidad. La terapia física y el ejercicio son medidas que contribuyen a evitar la pérdida de la función debida a comportamientos de evitación. Un tratamiento efectivo debe centrarse tanto en la mejoría de los síntomas como en la restauración funcional y la movilización. El taichí ha demostrado beneficios sobre la fuerza muscular, la flexibilidad, la coordinación y el equilibrio, así como reduciendo las caídas. Se perciben diferentes mejoras físicas, psicológicas y sociales que pueden repercutir en la calidad de vida.

En una revisión sistemática reciente, la acupuntura se ha mostrado eficaz en el tratamiento del dolor en la neuropatía diabética periférica y en neuropatías por atrapamiento como el síndrome del túnel carpiano. La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea es una modalidad de tratamiento no invasiva, inocua y de aplicación sencilla. Algunos estudios la muestran eficaz en la neuropatía diabética dolorosa y en otras neuropatías periféricas. La evidencia es escasa, pero puede ser útil como alternativa y apoyo a otras terapias. <sup>16</sup>

## 9 CONCLUSIONES

1. Las guías actuales para el tratamiento del dolor neuropático sugieren un tratamiento multidisciplinario para el manejo del dolor neuropático, siendo el tratamiento de primera línea los antidepresivos amitriptilina y duloxetina, junto a los gabapentídeos, además del tratamiento no farmacológico que incluye información, educación, terapia física y terapia psicológica.
2. Los antidepresivos tricíclicos y los antidepresivos duales han demostrado ser efectivos como analgésicos en el manejo del dolor neuropático, incluso en pacientes que no presentan depresión. Sin embargo, también, son una buena opción para tratar la depresión y algunos otros tipos de dolor crónico.
3. Los antidepresivos pueden ser utilizados como tratamiento de primera línea en pacientes con dolores neuropáticos de origen periférico a excepción de la neuralgia del trigémino en donde no se han observado estudios que demuestren mejoría comparada con el placebo.
4. En el dolor neuropático de origen central las evidencias del uso de antidepresivos para el manejo del dolor neuropático son contradictorias, pero han demostrado ser una buena opción para tratar este dolor en la esclerosis múltiple y el Parkinson que a menudo tienden a tener factores emocionales asociados como la depresión.
5. La pregabalina y la gabapentina han sido los más utilizados para tratar el dolor neuropático, sin embargo, es frecuente ver muy poco apego de los pacientes a estos tratamientos, quizás por sus efectos secundarios y los escasos beneficios que estos otorgan; siendo una nueva opción el uso de antidepresivos que han demostrado ser también tratamientos de primera línea.

## 10 RECOMENDACIONES

1. El manejo del dolor neuropático es complejo ya que puede generar problemas multifactoriales, por lo que su manejo debe ser multidisciplinario con la finalidad de brindar la mejor terapéutica al paciente y así mejorar su calidad de vida.
2. Se debe de perder el miedo al uso de antidepresivos tanto por parte de los médicos como por los pacientes, siendo los médicos los principales responsables de conocer los beneficios de estos en el dolor neuropático y de educar al paciente ya que se deben dejar de lado los estigmas que existen de estos medicamentos.
3. Los antidepresivos indicados para el tratamiento del dolor neuropático deben ser la amitriptilina y la duloxetina que son los más estudiados de las familias de los antidepresivos tricíclicos y duales respectivamente, esto debido a rol que cumple la noradrenalina y la serotonina en el efecto analgésico.
4. Para la elección del tratamiento en el dolor neuropático se recomienda el uso de las escalas y algoritmos diagnósticos, ya que la eficacia del tratamiento tiene mucha relación con la capacidad del médico para diagnosticar y prescribir el tratamiento adecuado.
5. El inicio del tratamiento con antidepresivos se debe asociar un fármaco opioide como tramadol o un fármaco tópico como lidocaína y capsaicina que son los considerados como tratamientos de segunda y tercera línea en el dolor neuropático. Esto debido a que los efectos máximos de analgesia del los antidepresivos llegan alrededor de la segunda o cuarta semana de tratamiento.



## 12 BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrán Reinoso, D. El dolor. Umbral del dolor. Novedades de tratamiento en pacientes con dolor. Vol. IV, número 35. Ecuador. (en línea) 2021. [Citado: 07 de septiembre 2022]; 4 – 30. Disponible en: <https://www.npunto.es/revista/35/el-dolor-umbral-del-dolor-novedades-de-tratamiento-en-pacientes-con-dolor>
2. Revista de la Sociedad Española del dolor crónico. Fisiopatología, Clasificación y tratamiento farmacológico. Vol. 29 No. 1. España. (en línea) 2018. [Citado: 18 de agosto de 2022]; 36 – 43. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-curso-basico-sobre-dolor-tema-X0213932415727485>
3. Fernández Mach, D. Fisiopatología del dolor. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. (en línea) 2017. [Citado: 12 de agosto 2022]; 1- 12. Disponible en: <http://www.scartd.org/arxiu/fisiodolor06.pdf>
4. Ibor Vidal P., Trillo Calvo, E., Alonso A., Blanco E. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. Guías Clínicas, Dolor Neuropático. España. (en línea) 2020. [Citado: 06 de junio 2022]; 3- 38. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Gu%C3%ADas+Cl%C3%ADnicas+Dolor+Neurop%C3%A1tico&oq=Gu%C3%ADas+Cl%C3%ADnicas+Dolor+neurop%C3%A1tico&aqs=chrome>.
5. Sociedad española del Dolor. La biopsia de la piel, fiable en neuropatía de fibras pequeñas. España. (en línea) 2018. [citado: 23 de agosto de 2022]; 8-22. Disponible en: <https://www.diariomedico.com/medicina/anestesiologia/la-biopsia-de-piel-fiable-en-neuropatia-de-fibras-pequenas.html>
6. M. Rull, R. C. Miralles y C. Añez. Fisiopatología del dolor radicular. Rev. Sociedad Española del Dolor 8: Supl. II. (en línea) 2019. [Citado: 02 de agosto de 2022]; 22- 34. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Fisiopatolog%C3%ADa+del+dolor+radicular&oq=Fisiopatolog%C3%ADa+del+dolor+radicular&aqs>

7. Daniel S. Marín – Medina., Gámez C. Manuela. Neuralgia del trigémino: aspectos clínicos y terapéuticos. Colombia. (en línea) 2019. [Citado: 06 Julio 2022]; 1 – 6. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/sindrome-de-dolor-regional-complejo-diagnostico-y-tratamiento/>
8. Martínez León, D. Síndrome de dolor regional complejo: diagnóstico y tratamiento. Rev. Sanitaria de Investigación. (en línea) 2022. [Citado: 10 septiembre 2022] 4 – 18. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/sindrome-de-dolor-regional-complejo-diagnostico-y-tratamiento/>
9. Acón Ramírez, J. Tratamiento de la neuralgia pos herpética. Antidepresivos Tricíclicos. Costa Rica. (en línea) 2017. [Citado: 22 de julio de 2022]; 1 – 4. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=TRATAMIENTO+DE+LA+NEURALGIA+POSTHERPETICA&oq=TRATAMIENTO+DE+LA+NEURALGIA+POSTHERPETICA>
10. J.R. González-Escalada, M.J. Rodríguez, M.A. Camba, A. Portolés y R. López. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. Rev. de la sociedad española del dolor. España (en línea) 2019. [Citado: 18 de agosto de 2022] 16 (8); 445- 467. Disponible en: [https://www.academia.edu/34429932/Recomendaciones\\_para\\_el\\_tratamiento\\_del\\_dolor\\_neurop%C3%A1tico](https://www.academia.edu/34429932/Recomendaciones_para_el_tratamiento_del_dolor_neurop%C3%A1tico)
11. R. A. Cruciani, M. J. Nieto. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. Rev. Sociedad Española del Dolor. España. (en línea) 2020. [Citado: 26 de Julio 2022] 5; 312 – 327. Disponible en: <https://www.google.com/search?q=Fisiopatolog%C3%ADa+y+tratamiento+d+el+dolor+neurop%C3%A1tico%3A+avances+m%C3%A1s+recientes>.
12. Fuentes, C., Ortíz, L., Wolfenson, A., Schonffeldt, G. Dolor Crónico y Depresión. Rev. Médica Clínica Las Condes. Santiago de Chile. (en línea) 2019. [Citado: 18 de agosto 2022] 30 (6) 459 – 465. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/337751538\\_DOLOR\\_CRONICO\\_Y\\_DEPRESION](https://www.researchgate.net/publication/337751538_DOLOR_CRONICO_Y_DEPRESION)
13. Botero, J. Los beneficios de la serotonina para nuestro bienestar. Colombia (en línea) 2020. [Citado: 18 septiembre 2022] 1 – 7. Disponible en:

<https://sintoniadevida.com/los-beneficios-de-la-serotonina-para-nuestro-bienestar/>

14. Cánovas, L., Ilodo, G. Castro, M., Mouriz, L. Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático. Rev de la Sociedad Española del Dolor. Vol. 14 No. 8. España. (en línea) 2017. [Citado: 5 de agosto 2022] 2 – 17. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462007000800003](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462007000800003)
15. Wiffen, J., Knaggs, R., Derry, S., Cole, P. Paracetamol con o sin codeína o dihidrocodeína para el dolor neuropático en adultos. USA. (en línea) 2017. [Citado: 13 agosto 2022]. 12- 24. Disponible en: [doi=10.1002/14651858.CD012227.pub2&type=cdsr&contentLanguage=es](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012227.pub2&type=cdsr&contentLanguage=es)
16. Moore RA., Wiffen, PJ., Derry, S. Rice, ASC. Fármacos antiinflamatorios no esteroideos orales (AINE) para el dolor neuropático en los adultos. Biblioteca Cochrane. Reino Unido. (en línea) 2018. [Citado: 09 de septiembre 2022] 1- 7. Disponible en: [https://www.cochrane.org/es/CD010902/SYMPT\\_farmacos-antiinflamatorios-no-esteroides-orales-aime-para-el-dolor-neuropatico-en-los-adultos](https://www.cochrane.org/es/CD010902/SYMPT_farmacos-antiinflamatorios-no-esteroides-orales-aime-para-el-dolor-neuropatico-en-los-adultos)
17. F, Neira. y Ortega, J. Antagonistas de los receptores glutamatérgicos NMDA en el tratamiento del dolor crónico. Rev. de la Sociedad Española del Dolor. España. (en línea) 2018. [Citado: 11 de septiembre 2022] 11; 210 – 222. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462004000400005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462004000400005)
18. Eva T. Calvo, Antonio A. Verdugo, Emilio B. Tarrío, Pedro J. Ibor. Guía Clínica. Dolor neuropático. Única Edición. España: EUROMEDICE: 2019 [citado: 15 Octubre 2022] Capitulo 3, Diagnostico del dolor Neuropatico. pp. 15-29. Capitulo 4, Tratamiento del dolor neuropatico. Pp 29-38.
19. Eva T. Calvo, Antonio A. Verdugo, Emilio B. Tarrío, Pedro J. Ibor. Guía Clínica. Dolor neuropático. Única Edición. España: EUROMEDICE: 2019 [citado: 15 Octubre 2022] Capitulo 3, Diagnostico del dolor Neuropatico. pp. 15-29. Capitulo 4, Tratamiento del dolor neuropatico. Pp 29-38.

20. Patrick C. Alguire, Juan A. Vargas, Josep M. Grau. Medical Knowledge Self-Assessment Program del American College of Physicians (ACP MKSAP). 18<sup>a</sup> Ed. Estados Unidos: Oceano; 2,018 [citado: 15 agosto 2022] Módulo de Medicina Interna, pp. 48-53. Módulo Neurología, pp. 69-78. Módulo Oncología, pp. 118. Módulo Reumatología, pp. 30-31.
21. Backonja M. Anticonvulsivants and antidepressants in the treatment of neuropathic syndromes. [en línea] 2017; [citado: 08 Nov 2021] (1):6-98.
22. Hansson PT, Fields H, Hill RG, Marchettini P. Neuropathic pain: pathophysiology and treatment. Seattle (WA). [en línea] 2017; [citado: 10 Nov 2021] 185-212.
23. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Ware MA, Watson CP, Sessle BJ et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. [en línea] 2017; [citado: 19 Nov 2021] Spring;12(1):13-21.
24. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rejas J. Prevalence and characterization of neuropathic pain in a primary-care setting in Spain: a cross-sectional, multicentre, observational study. Clin Drug Investig. [en línea] 2019; [citado: 4 Dic 2021] 29(7):441-50.
25. Doth AH, Hansson PT, Jensen MP, Taylor RS. The burden of neuropathic pain: asystematic review and meta-analysis of health utilities. Pain [en línea] 2017; [citado: 11 Dic 2021]149:338-344.
26. Arthur C. Guyton y John E. Hall. Tratado de fisiología médica. 14<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2,021 [citado: 15 Jun 2022] Capitulo 49, pp. 616-617
27. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Chronic neuropathic pain: diagnosis, evaluation and treatment in outpatient services. Guidelines for clinical practice of the French Society for the Study and Treatment of Pain. [en línea] 2018; [citado: 20 Dic 2021] 23:51-66.
28. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. Rev Neurol (Paris). [en línea] 2019; [citado: 7 Ene 2022] 175(1-2):46-50.
29. Fitzmaurice BC, Rayen ATA. Treatments for neuropathic pain: up-to-date evidence and recommendations. BJA Education. [en línea] 2018; [citado: 10 Ene 2022] 18(9):277–83.
30. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy



for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* [en línea] 2017 [citado: 14 Ene 2022] (7) 9-67.

31. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* [en línea] 2017; [citado: 15 Ene 2022] 6-90.
32. Robertson K, Marshman LA, Plummer D. Pregabalin and gabapentin for the treatment of sciatica. *J Clin Neurosci.* [en línea] 2017; [citado: 12 Ene 2022] 26:1–7.
33. R.D. Treede, T.S. Jensen, J.N. Campbell, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology.* [en línea] 2016. [citado: 16 Ene 2022] pp. 1630-1635. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59>
34. G. Mick, R. Baron, N.B. Finnerup, et al. What is localized neuropathic pain. A first proposal to characterize and define a widely used term. [en línea] 2018; [citado: 17 Ene 2022] pp. 71-77
35. H. Breivik, B. Collet, V. Ventafridda, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact of daily life, and treatment. *Eur J Pain.* [en línea] 2019; [citado: 17 Ene 2022] pp. 287-333. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
36. N. Torrance, B.H. Smith, M.I. Bennett, et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. [en línea] 2018; [citado: 17 Ene 2022] pp. 281-289. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2005.11.008>
37. D. Bouhassira, M. Lanteri-Minet, N. Attal, et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. [en línea] 2017; [citado: 17 Ene 2022] pp. 380-397. Dispoble en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2007.08.013>
38. J. Dieleman, J. Kerklaan, F. Huygen, P. Bouma, C. Sturkenboom. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. [en línea] 2017; [citado: 18 Ene 2022] pp. 681-688. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2008.03.002>
39. J.C. Acevedo, A. Amaya, Casasola O. de León, et al. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Rev Iberoamericana del Dolor.* [en línea] 2020; [citado: 19 Ene 2022] pp. 15-46

40. B. Gustorff, T. Dorner, R. Likar, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. [en línea] 2019; [citado: 15 Ene 2022] pp. 132-136. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01486.x>
41. R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, et al. DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. [en línea] 2020; [citado: 20 Ene 2022] pp. 1911-1920. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906X132488>
42. Maritza Velasco V. Dolor neuropático. *Rev Méd Clín Las Condes*. [en línea] 2017; [citado: 23 Ene 2022] 25(4):625-34.
43. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*. [en línea] 2018; [citado: 28 Ene 2022] 155(4):654-62.
44. Gálvez R, Rejas J, Pérez M, Gómez M. Prevalencia del dolor neuropático en España: implicaciones clínicas, laborales y asistenciales. *Med Clin*. [en línea] 2021; [citado: 1 Feb 2022] 125(6):221-229.
45. Fernández R, Ahumada M, Muñoz R, Urra X, Yañez MV, Velasco M, et al. Guía para definición y manejo del Dolor Neuropático Localizado (DNL): Consenso Chileno. *Rev El Dolor*. [en línea] 2017; [citado: 1 Feb 2022] 55:12-31.
46. Bouhassira D. Neuropathic pain: definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. [en línea] 2019; [citado: 2 Feb 2022] 175(1-2):16-25.
47. Martín Estefanía C. Protocolo diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. [en línea] 2019; [citado: 5 Feb 2022] 11(78):4724-7.
48. Correa-Illanes G. Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Rev Méd Clín Las Condes*. [en línea] 2018; [citado: 7 Feb 2022] 25(2):189-99.
49. Reddi D, Curran N. Chronic pain after surgery: pathophysiology, risk factors and prevention. *Postgrad Med J*. [en línea] 2017; [citado: 9 Feb 2022] 90(1062):222-7.
50. Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. [en línea] 2021; [citado: 10 Feb 2022] 90(4):532-45.
51. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis,

pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* [en línea] 2020; [citado: 12 Feb 2022] 9(8):807–19.

## 13 ANEXOS.

### 13.1 Ficha Bibliográfica.

Tabla 3: Modelo de ficha bibliográfica en el vaciado de información para la construcción de la tesis.

<b>FICHA BIBLIOGRAFICA NO.1</b>	
<b>TITULO:</b> Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico	<b>DIRECCION ELECTRONICA</b> Disponible en: <a href="#">Vol88-1-2020-26.pdf</a> ( <a href="#">revistamedicahondurena.hn</a> )
<b>AÑO:</b> <b>2,020</b>	<b>AUTOR:</b> José Eduardo Bendaña
<b>BASE DE DATOS</b> Revisión bibliográfica	<b>IDIOMA:</b> Español
<b>RESUMEN DE CONTENIDO</b>	
<p>Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) conforman la primera línea de tratamiento del dolor neuropático. Los antidepresivos tricíclicos actúan en los canales de sodio y son leves antagonistas de los receptores NMDA. La amitriptilina ha demostrado en múltiples estudios su eficacia y seguridad para el tratamiento de dolor neuropático. Su acción es más rápida y su dosis diaria es menor que en su indicación para la depresión. Los efectos adversos más asociados a los antidepresivos tricíclicos son: sedación, efectos anticolinérgicos e hipotensión ortostática. Se recomienda la realización de un electrocardiograma previo al inicio de antidepresivos tricíclicos, en especial en adultos mayores. El mecanismo de acción de los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina aumenta el control inhibitorio y de esa manera reduce el dolor neuropático. El fármaco más estudiado de este grupo es la duloxetina que ha sido eficaz. Entre los efectos adversos más comunes de este grupo de fármacos son: náusea y dolor abdominal. Ambos tipos de antidepresivos reducen el dolor crónico y de manera adicional son beneficiosos cuando existe depresión como comorbilidad.</p>	

**Fuente: Elaboración propia 2,023**

### 13.2 Ficha Bibliográfica

Tabla 4: Modelo de ficha bibliográfica en el vaciado de información para la construcción de la tesis.

<b>FICHA BIBLIOGRAFICA NO.</b>	
<b>2</b>	
<b>TITULO:</b> Dolor crónico no oncológico	<b>LIBRO</b> MKSAP
<b>EDICION:</b> 18va Edición	<b>PAGINA</b> Página 50 de la sección de Medicina Interna
<b>BASE DE DATOS</b> Revisión bibliográfica	<b>IDIOMA:</b> Español
<b>RESUMEN DE CONTENIDO</b>	
<p>En los síndromes de dolor crónico neuropático, los gabapentinoides (Gabapentina, pregabalina) y los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina) constituyen el tratamiento de primera línea. Cuando los generadores del dolor están tópicamente localizados, se puede considerar la administración de capsaicina y la lidocaína tópica. Los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, desipramina) también son efectivos en los síndromes de dolor neuropático, aunque las dosis de efectivas suelen estar limitadas por los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas.</p> <p>Medicamento de elección: es el más confiable y efectivo para cierta patología; también se le conoce como fármaco de primera línea (hard indication). Esto no quiere decir que es efectivo para todos los pacientes; no obstante, es el que se recomienda utilizar de principio, ya que es el mejor estudiado. Es el fármaco que ha demostrado con varias pruebas bien diseñadas y elaboradas por distintos autores que es la sustancia más útil, en comparación con el resto, para los síntomas básicos del trastorno en cuestión.</p>	

**Fuente: Elaboración propia 2,023**