



## UTILITZACIÓ D'ANTIEPILEPTICS EN EL DOLOR NEUROPÀTIC

**Jordi Montero**

Servei de Neurologia

**Helena Quesada**

Servei de Neurologia

**Enric Sospedra**

Servei de Farmàcia Hospitalària

Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

### Resum

El dolor neuropàtic és un símptoma neurològic degut a la hiperexcitabilitat en algun punt, perifèric o central, del sistema somatosensorial. Si bé els fàrmacs antiepileptics tenen sentit fisiopatològic en el seu tractament, a la pràctica només s'aconsegueixen millores parcials i inconstants. Els blocadors dels canals iònics, com la carbamazepina (CZP), l'oxcarbazepina (OXC), la lamotrigina (LTG) i el topiramat, poden alleugerir les molèsties produïdes per descàrregues anormals en els troncs nerviosos perifèrics que es manifesten en forma de parestèsies, disestèsies o dolor lancinant. En aquest sentit, la CZP és especialment útil en la neuràlgia del nervi trigemin. Per altra banda, la gabapentina (GBP) i la pregabalina (PG) també han demostrat la seva eficàcia com a neuromoduladors en els casos en què s'ha produït sensibilització o quan existeix lesió del SNC.

Tot i que el tractament del dolor neuropàtic amb fàrmacs antiepileptics està justificat des del punt de vista fisiopatològic, en la major part del casos manquen dades consistents procedents d'assaigs clínics comparatius i metodològicament correctes. Una altra limitació important és la manca d'interès mostrada per la indústria farmacèutica en l'estudi de noves indicacions per als fàrmacs antiepileptics ja existents, especialment aquells més clàssics i que es troben fora de patent, fet que motiva que en la pràctica clínica habitual aquests fàrmacs s'utilitzin en indicacions no autoritzades.

**Paraules clau:** dolor neuropàtic, antiepileptics, polineuropatia dolorosa, neuràlgia postherpètica, neuràlgia del trigemin.

### Introducció

El dolor és una experiència sensorial desagradable, associada a dany tissular real o potencial o que és

viscudat com a tal dany. Té dos components constitutius però clarament dissociables: un aspecte purament sensorial, localitzador, que li dóna identitat com a mecanisme de defensa i un segon aspecte, emocional, responsable que sigui viscut com a desagradable i amb capacitat per a neuromodular la resta de funcions cerebrals. La percepció de dolor és, per tant, un fenomen purament cognitiu. És, en realitat, l'avaluació cognitiva de la sensació de dany.

El dolor nociu, per excitació dels receptors i de les vies perifèriques i centrals que transporten la sensació de dany, és normalment agut. És necessari per a la continuïtat de la vida de qualsevol animal, ja que li permet apartar-se de tot el que pot lesionar els teixits alhora que l'avisava de qualsevol atac perillós i és capaç d'assenyalar-ne la localització exacta, la qualitat i la intensitat. D'altra banda, la inflamació, que és el centre de tots els mecanismes de defensa d'arrel immune, activa receptors nociu fins llavors «silents», com és el cas predominant de les visceres. Per tant, la inflamació i el dolor constitueixen els mecanismes bàsics de defensa de l'animal davant l'agressió.

El dolor agut és un «sistema de defensa» que es posa en marxa predominantment en receptors específics i es vehicula per fibres nervioses amielíniques o poc mielinitzades cap al fascicle espinotalàmic o les vies polisinàptiques centromedul·lars fins al tronc cerebral per induir respostes programades de fugida i de defensa. La seva projecció talamocortical és responsable de la sensació de dany i dels fenòmens perceptius i cognitius que constitueixen el fenomen del dolor. L'animal llavors pot planificar conductes de resposta adequada i alhora incorpora l'experiència sensorial als sistemes cognitius talamocorticals, on els components límbics tenen un paper fonamental. És inevitable la constitució de «memòria» i l'activació de l'amígdala en el centre del sistema límbic, associant el fenomen neurobiològic de la «por» a tot el complex cognitiu que l'animal humà denomina «dolor».

Hi ha diverses substàncies químiques i fàrmacs que poden influir intensament en les sinapsis implicades en la transmissió del dolor nociu. El més important i conegut és l'efecte de determinades endorfines o dels opiacis sobre els receptors  $\mu$ . De fet, l'èxit de la farmacologia en el tractament del dolor nociu és un dels grans avenços de la humanitat en la segona meitat del segle XX. El dolor agut «persistent» que pateixen els malalts amb càncer o malalties in-

flamatòries cròniques, per exemple, pot ser tractat amb força efectivitat amb fàrmacs analgèsics convencionals que s'utilitzen per al dolor agut. Només cal vigilar acuradament els efectes secundaris i les interaccions que un tractament perllongat, en el context d'una malaltia crònica, comporta.

El veritable problema és el dolor crònic, o sigui, el dolor com a «malaltia» per si mateix. És el dolor no relacionat directament amb el dany. Aquest tipus de dolor és el que motiva el nombre més gran de consultes mèdiques. Aquest dolor ha estat desencadenat normalment per un dolor nociceptiu intens inicial i després ha persistit. Els factors emocionals sempre hi tenen molt a veure. El fet és que les tècniques de neuroimatge funcional (la ressonància magnètica funcional o la tomografia per emissió de positrons) demostren en aquests pacients una activitat cerebral en les àrees que estan relacionades amb la sensació de dany i, sobretot, en les implicades en les percepcions i les emocions doloroses. Cada cop és més clar que cal relacionar el dolor crònic «somatoforme» amb «memòria» de dolor lligada a la creació de potenciació a llarg termini a les xarxes neuronals medul·lars i límbic-talamocorticals relacionades amb la sensació de dany. No cal emfatitzar l'èxit escàs del tractament farmacològic en aquesta mena de dolor de generació fonamentalment cognitiva. En qualsevol cas, el col·lectiu de pacients amb dolor crònic és un grup de gran importància social i humana i un objectiu econòmic clar per als sistemes que envolten tot allò relacionat amb la salut i el benestar.

## El dolor neuropàtic

Reben aquest nom els símptomes neurològics que corresponen a un estat d'excitació anormal dels receptors sensorials o de les vies nervioses aferents, centrals o perifèriques. Es defineix com aquell «dolor» que està causat per una lesió o malaltia que afecta el sistema somatosensorial<sup>1</sup>. Tothom ha patit alguna vegada «en el seu cervell» la sensació desagradable de «descàrrega» en el territori d'un nervi després de colpejar-lo o comprimir-lo. Això succeeix, per exemple, en les parestèsies de la síndrome del túnel carpià, degudes a descàrregues ectòpiques («epilèptiques») brusques i massives dels axons més grossos, que representen una de les queixes més freqüents a la consulta diària. Més desagradable encara resulta la descàrrega de tota mena d'axons (petits i grossos) que es produeix a la part proximal del gangli de Gasser a la neuràlgia del trigemin. Molts pacients amb polineuropatia, diabètica o per altres causes, pateixen símptomes per hiperexcitabilitat dels receptors i de la part distal dels axons, incloent-hi, a vegades, fenòmens d'inflamació neurògena derivada de l'excitació axonal antidròmica. Els pacients amb herpes zòster, traumatismes dels nervis i amputacions tenen també sensacions anormals i desagradables a les àrees somatosensorials i als circuits emocionals com a conseqüència de la generació d'impulsos en els troncs nerviosos lesionats. Les lesions medul·lars (com els tumors, els traumatismes o la siringomièlia) i del sistema nerviós central (com alguns accidents vasculars isquèmics o hemorràgics), poden ser també causa

**Taula I. Característiques dels fàrmacs antiepilèptics utilitzats en el tractament del dolor neuropàtic**

Principi actiu	Mecanisme d'acció	Dosi	Reaccions adverses més freqüents	Precaucions
Carbamazepina* (CZP)	Bloqueig dels canals de sodi dependents del voltatge.	200-1200 mg/dia	Mareigs, somnolència, malestar, atàxia, reaccions cutànies al·lèrgiques i urticària (que poden ser greus), leucopènia, increment de gamma-GT, nàusees i vòmits.	Insuficiència cardíaca, hepàtica o renal; antecedents d'anèmia aplàstica o agranulocitosi; pot empitjorar el glaucoma d'angle obert; possibles interaccions del metabolisme hepàtic amb altres fàrmacs administrats concomitantment.
Gabapentina* (GBP)	Unió a la subunitat $\alpha 2\delta$ dels canals presinàptics, de calci voltatge dependents.	1200-3600 mg/dia	Somnolència, mareigs, atàxia, infecció vírica febre, fatiga.	Insuficiència renal; retirar immediatament en cas de pancreatitis aguda.
Lamotrigina (LTG)	Inhibició dels canals presinàptics de sodi dependents del voltatge.	200-400 mg/dia	Erupció cutània, cefalea, vertigen, diplopia, visió borrosa.	Insuficiència renal o hepàtica; antecedents d'al·lèrgia o erupcions cutànies per altres antiepilèptics; possible disminució de l'eficàcia dels anticonceptius hormonal.
Oxcarbazepina (OXC)	Bloqueig dels canals de sodi dependents del voltatge i dels canals de calci.	600-1800 mg/dia	Somnolència, cefalea, mareigs, diplopia, nàusees, vòmits, fatiga. Pot induir hiponatrèmia especialment en la gent gran.	Insuficiència renal, hepàtica, cardíaca, trastorns de la conducció cardíaca; hipersensibilitat prèvia a carbamazepina; pot anul·lar l'efecte dels anticonceptius hormonal; possibles interaccions del metabolisme hepàtic amb altres fàrmacs administrats concomitantment.
Pregabalina* (PG)	Unió a la subunitat $\alpha 2\delta$ dels canals presinàptics de calci dependents del voltatge.	150-600 mg/dia	Mareigs, somnolència.	Insuficiència renal o cardíaca; pot ser necessari un ajust de dosi d'hipoglucèmians orals en alguns pacients diabètics que mostrin un increment ponderal durant el tractament amb pregabalina.
Topiramat	Bloqueig dels canals de sodi dependents del voltatge i inhibició de l'alliberació de glutamat.	100-400 mg/dia	Pèrdua de pes, mareigs, somnolència, nerviosisme, cefalea, anorèxia, atàxia, parestèsies, afàsia.	Insuficiència renal o hepàtica; antecedents de nefrolitiasi o hipercalcèmia, depressió o trastorns de l'ànim, miopia o glaucoma d'angle tancat; presència de malalties o tractaments que predisposin a l'acidosi metabòlica.
Valproat sòdic	Increment de les concentracions de GABA al SNC i potenciació de les respostes mediades per GABA.	1000-1200 mg/dia	Dolor, nàusees, diarrea.	Insuficiència renal; retirar immediatament en cas de pancreatitis aguda; pacients amb lupus eritematós sistèmic; possibles interaccions del metabolisme hepàtic amb altres fàrmacs administrats concomitantment.

\* Indicació autoritzada en la fitxa tècnica corresponent.

## Taula II.- Principals limitacions metodològiques dels assaigs clínics en el camp del tractament del dolor neuropàtic

- Predomini absolut de la selecció de pacients amb neuràlgia postherpètica i amb neuropatia diabètica dolorosa. El resultat són extrapolats a dolor neuropàtic d'altres causes en les que el mecanisme fisiopatològic poden ser diferents.
- Variabilitat en la metodologia. Escassos estudis comparatius de dos tractaments diferents en el mateix pacient.
- Estudis predominants en dolor neuropàtic greu. Poc coneixement dels efectes en pacients amb dolor lleuger o moderat.
- Poca durada del període de control. Desconeixement dels efectes a llarg termini.
- S'ha estudiat sempre seleccionant pacients per malalties, mai per símptomes específics, que són la base fisiopatològica del que es denomina «dolor neuropàtic».

d'hiperexcitabilitat de les vies aferents o de distorsió de les característiques de les sensacions. És el denominat dolor neuropàtic central.

En la major part dels casos, el dolor neuropàtic es barreja amb altres causes de sensacions viscudes com a doloroses. El cas paradigmàtic és la lumbàlgia aguda per hèrnia de disc, on es sumen fets nociocèptius traumàtics (com la ruptura discal), inflamatoris (fenòmens autoimmunes per proteïnes discals alliberades), factors emocionals (laborals, impotència funcional, etc.) i els pròpiament neuropàtics per hiperexcitabilitat de l'arrel nerviosa comprimida.

El tractament del dolor comença amb una bona història clínica. En el cas del dolor neuropàtic, cal establir-ne els mecanismes fisiopatològics amb la màxima precisió. Aquesta és la base del tractament. De vegades poden ser útils els estudis neurofisiològics. En qualsevol cas, cal delimitar l'origen de la hiperexcitabilitat nerviosa i la resta de factors implicats. Un cop perfilat el tipus d'hiperexcitabilitat que està produint el dolor neuropàtic, els fàrmacs antiepilèptics tenen sentit fisiopatològic en el tractament d'aquests símptomes. Cal entendre que signfica fisiopatològicament l'alodínia, la hiperalgèsia, les molèsties paroxístmiques, el dolor cremant, l'eritràlgia i tants altres símptomes i signes que no són més que l'expressió de fenòmens epilèptics a les vies aferents.

L'inconvenient és la limitació relativa quant a l'eficàcia i la dificultat per trobar els fàrmacs i les seves dosificacions adequades. Un dels principals inconvenients en la presa de decisions en quan al tractament del dolor neuropàtic és la manca d'evidència científica provinent d'assaigs clínics aleatoritzats i comparatius<sup>2</sup>. A la taula I, es descriuen les característiques dels antiepilèptics utilitzats en el tractament del dolor neuropàtic. Cal observar que només tres d'aquests tenen la indicació aprovada (CZP, GBP i PG), per la qual cosa, si s'utilitzen els altres haurà de ser per a ús compassiu. A la taula II s'exposen els principals problemes metodològics dels assaigs clínics amb antiepilèptics i altres fàrmacs emprats en el tractament del dolor neuropàtic<sup>3</sup>.

D'altra banda, també cal entendre que el dolor neuropàtic és un símptoma i no pas una malaltia. Per tant, els fàrmacs podran resoldre millor o pitjor aquests símptomes, però la situació morbosa s'ha d'enfocar globalment.

### Polineuropatia (PNP) dolorosa

El patró clàssic de la polineuropatia dolorosa és la polineuropatia diabètica, la forma més freqüent de neuropatia diabètica. Per la seva freqüència, és la més estudiada en protocols terapèutics en con-

## Taula III. Recomanacions per a l'ús dels fàrmacs antiepilèptics en el tractament del dolor associat a la polineuropatia diabètica en relació amb altres grups farmacològics

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	Antidepressius tricíclics (amitriptilina i imipramina)	2,1 (IC 1,8-2,6)	Classe I i II
	GBP i PG	3,9 (IC 3,2-5,1)	Classe I
Segona elecció	Venlafaxina	4,6 (IC 2,9-10,6)	Classe I
	Duloxetina	5,2 (IC 3,7-8,5)	
Tercera elecció	LTG	4,0 (IC 2,1-42)	Classe I
	Topiramat	7,4 (IC 4,3-28,5)	
	Oxicodona	2,6 (IC 1,9-4,1)	
	Tramadol	3,4 (IC 2,3-6,4)	
Altres	OXC	5,9 (IC 3,2-42,2)	Classe II
	CZP	- Classe III	
Ús controvertit	Valproat	-	-

**NNT:** Nombre de pacients a tractar amb el fàrmac actiu per obtenir un pacient responedor més, en relació amb el tractament amb placebo, expressat amb un interval de confiança del 95 %.

**Nivell d'evidència classe I:** evidència procedent d'assaigs clínics adequats, comparatius, prospectius i aleatoritzats, amb avaluació cega de la resposta i duts a terme en una població representativa, o bé evidència procedent de revisions sistemàtiques adequades que incloïen aquests assaigs clínics.

**Nivell d'evidència classe II:** evidència procedent d'estudis de cohorts prospectius de grups aparellats, adequadament dissenyats i duts a terme en una població representativa, o bé d'assaigs clínics comparatius aleatoritzats duts a terme en una població representativa, però amb un disseny subòptim.

**Nivell d'evidència classe III:** evidència procedent de la resta d'assaigs clínics comparatius duts a terme en una població representativa, on la mesura del resultat és independent del tractament del pacient.

siderar que comparteix amb altres polineuropaties doloroses tant la clínica com la resposta farmacològica. Clínicament es caracteritza per símptomes predominantment sensitius amb una distribució distal, de nervis llargs, afectant més a les extremitats inferiors que no pas a les superiors. Els símptomes poden ser tant negatius (en forma d'hipoestèsia), com positius (p. ex. el dolor espontani i el provocat per la pressió, les parestèsies, les disestèsies i l'alodínia). Amb freqüència hi ha un component autonòmic, degut a l'afectació de fibres fines. La patogènica d'aquest tipus de neuropatia no està del tot clara, havent hi implicats molts factors de tipus estructural, metabòlic i immune<sup>4</sup>.

En la taula III s'exposen les recomanacions per a l'ús dels fàrmacs antiepilèptics, juntament amb altres grups farmacològics, en el tractament del dolor associat a la polineuropatia diabètica<sup>2,5</sup>.

La GBP i la PG són els antiepilèptics amb major evidència de millora de la PNP dolorosa diabètica<sup>6,7</sup>. L'eficàcia dels dos fàrmacs es considera similar. Els estudis comparatius entre la GBP, la PG i l'amitriptilina no han mostrat diferències en l'eficàcia ni la tolerabilitat, degut a una mostra insuficient. En un estudi no publicat en què es comparen la PG, l'amitriptilina i un placebo, només l'amitriptilina va resultar significativament millor que el placebo, però l'estudi podria estar esbiaixat degut a diferències significatives entre els grups de tractament (classe II)<sup>8</sup>. Hi ha estudis que descriuen efectes significatius de la CBZ, però daten de fa uns 30 anys i els seus mètodes no arriben als estàndards actuals. En un estudi recent, l'OXC mostrà una eficàcia modesta, però significativa<sup>9</sup>. Les dades prèvies a aquest estudi eren equívokes, amb alguns estudis negatius, que no van ser publicats. La LTG ha demostrat eficàcia<sup>10</sup> i el topiramàt només ha presentat un efecte marginal, sense mostrar eficàcia en tres grans assaigs clínics controlats. Fins al moment, les dades relatives al valproat són controvertides, amb dos estudis (classe II) amb resultats molt positius i un de negatiu (classe I), per la qual cosa es considera que cal més recerca al respecte d'aquest fàrmac<sup>11-13</sup>.

En el cas de la PNP induïda per quimioteràpia (cisplatí), només s'ha trobat millora del dolor o de les parestèsies (no s'avaluava únicament el dolor) en el cas de nortriptilina<sup>14</sup>. La polineuropatia associada a VIH s'ha comportat com refractària a la majoria de fàrmacs, cosa que es podria explicar per mecanismes particulars del dolor o per una resposta elevada al placebo. L'únic fàrmac que s'ha mostrat eficaç en un subgrup que també rebia teràpia antiretroviral és la LTG (classe I)<sup>15</sup>. Hi ha, però, un altre estudi (classe II) amb resultats totalment oposats.

En resum, es recomanen els antidepressius tricíclics, la gabapentina o la pregabalina com a primeres opcions, malgrat que els antidepressius tricíclics s'haurien de vigilar estretament en cardiòpates. La duloxetina i la venlafaxina es consideren una segona opció, ja que si bé tenen un perfil d'efectes adversos bastant favorable, només han mostrat una eficàcia moderada. Finalment, es consideren de tercera línia tant els opioides com la lamotrigina. La resta de tractaments estarien poc indicats, bé per poca eficàcia, bé per problemes de seguretat.

## Neuràlgia postherpètica

Es coneix com a neuràlgia postherpètica el dolor que persisteix més enllà de quatre mesos des de l'inici de les lesions cutànies. No se'n coneix la patogènica exacta, però se sap que hi ha fenòmens de sensibilització perifèrica (descàrregues espontànies i hiperexcitabilitat en les fibres aferents lesionades) i central, ja que la desaferentització per degeneració de fibres C de les neurones sensitives de l'asta medul·lar dorsal porta a connexions aberrants d'altres tipus de fibres, causant alodínia. La neuràlgia postherpètica presenta una incidència variable en funció de l'edat: en menors de 50 anys és del 3 % i en majors de 70 anys del 24 % als tres mesos. Són factors de risc coneguts el sexe femení; tenir fase prodròmica, dolor agut intens i lesions cutànies greus; i una situació emocional adversa en el moment de la fase inicial. En la Taula IV es mostren els fàrmacs eficaços en la neuràlgia postherpètica.

Es recomanen com a primera línia els antidepressius tricíclics, la GBP i la PG<sup>16,17</sup>. Els estudis realitzats amb pegats de lidocaïna, malgrat la seva curta durada o tractar-se d'anàlisis post-hoc d'estudis més grans, serien recomanables, especialment en ancians, per la seva gran tolerabilitat. El opioides potents, encara que han demostrat eficàcia, s'han de considerar de segona elecció.

## Neuràlgia del trigemín

La neuràlgia del trigemín cursa amb un dolor facial unilateral intens, agut, superficial o lancinant, inferior a dos minuts de duració, que afecta una o varies branques del nervi trigemín. En més de la meitat dels casos hi ha una zona «gallet», on estímuls lleus desencadenen descàrregues de dolor, i l'exploració neurològica és normal. S'associa a edat avançada i HTA (factors que es relacionen amb l'esclerosi de vasos arterials i que podrien afectar el nervi per contigüitat a la seva sortida de la protuberància) i a esclerosi múltiple, generalment ja establerta. El dolor lancinant causat per aquesta lesió perifèrica produiria una sèrie de

**Taula IV. Recomanacions per a l'ús dels fàrmacs antiepilèptics en el tractament de la neuràlgia postherpètica en relació amb altres grups farmacològics**

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	Antidepressius tricíclics (amitriptilina, nortriptilina i desimipramina)	2,6 (IC 2,1-3,5)	Classe I i II
	GBP	4,4 (IC 3,3-6,1)	Classe I
	PG	4,9 (IC 3,7-7,6)	
	Pegat de lidocaïna 5 % (en geriatría)	-	Classe II
Segona elecció	Opioides potents (oxicodona, morfina i metadona)	2,7 (IC 2,1-3,7)	Classe II

**Taula V. Recomanacions per a l'ús dels fàrmacs antiepilèptics en el tractament de la neuràlgia del trigemin**

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	CZP OXC	1,8 (1,3-2,2) (no comparatius amb placebo)	Classe II i III Classe I i II

canvis centrals, amb un estat d'hiperexcitabilitat en el tronc cerebral, el qual emetria impulsos a freqüències similars a les dels estímuls dolorosos i repetidament, amb memorització del dolor en el tàlem i l'escorça cerebral. Aquest doble mecanisme central i perifèric explicaria fenòmens com l'alodínia, la sumació (vàries descàrregues doloroses després d'un estímul), els períodes refractaris i la resposta al tractament amb mecanisme central. En la Taula V es mostren els fàrmacs eficaços en la neuràlgia del trigemin.

Dels fàrmacs antiepilèptics, la fenitoïna va ser el primer utilitzat amb eficàcia, i precisament aquest fet ha motivat que només hi hagi estudis en fase IV. A la dècada dels setanta va ser la carbamazepina la que va demostrar el seu efecte beneficiós extraordinari en aquesta malaltia. Actualment, la major part de neuròlegs consideren la resposta a aquest fàrmac com un índex diagnòstic de neuràlgia del trigemin. La CZP és el tractament d'elecció. Ha estat llargament estudiada i disminueix tant la intensitat com la freqüència del dolor. La seva millor tolerabilitat i la farmacocinètica més favorable fan que l'OXC sigui una opció a tenir en compte, ja que, en un estudi comparatiu, no mostra diferències significatives d'eficàcia respecte de la CBZ<sup>18</sup>. L'eficàcia de la CBZ i l'OXC disminueix amb el temps.

Excepcionalment, atesa l'escassa experiència en l'ús de la LTG<sup>19</sup>, aquesta es podria utilitzar en casos refractaris al tractament convencional.

Un altre fàrmac que s'ha utilitzat en el tractament de la neuràlgia del trigemin es el baclofèn, que s'ha mostrat efectiu en la reducció d'atacs i que es reserva per a les mateixes situacions comentades per a la LTG. En el cas de neuràlgia simptomàtica en l'esclerosi múltiple, s'ha descrit l'eficàcia de la LTG, la GBP i el topiramato en estudis de fase IV.

### Dolor neuropàtic central

L'etiologia és variable, essent freqüents, entre altres, l'ictus, l'esclerosi múltiple i les lesions medul·lars. S'han realitzat pocs estudis, i amb mostres petites, en relació amb el dolor central. En la Taula VI es mostren els fàrmacs que s'han utilitzat en el tractament del dolor central.

La LTG ha demostrat la seva eficàcia en un estudi de classe I en pacients amb dolor post ictus<sup>20</sup>, sense aconseguir demostrar-la en lesions medul·lars, tot i que una anàlisi post-hoc sí que ho feia en lesions medul·lars incompletes. Tant la GBP (classe II) com la pregabalina (classe I) han demostrat ser eficaços en les lesions medul·lars<sup>21</sup>. El valproat no s'ha mostrat eficaç contra el dolor neuropàtic d'etiologia medul·lar. La recomanació en els casos del dolor central és seguir els mateixos principis que per al dolor perifèric. Hi ha un nivell d'evidència de classe II per a l'ús de la LTG, la GBP, la PG i els antidepressius tricíclics, tant en els casos de dolor post ictus com en les lesions medul·lars, i una evidència de classe III per als opioides. Quant al dolor central en un context d'esclerosi múltiple, hi ha evidència de classe I a favor dels cannabinoides<sup>22</sup>, però encara no es coneix el perfil de seguretat que ofereixen, per la qual cosa s'aconsella provar primer amb els altres fàrmacs recomanats.

### Altres tipus de dolor neuropàtic

En la infiltració tumoral dels nervis, tant la GBP associada a opioides (classe I) com l'amitriptilina a dosis baixes associada a opioides (classe II) han mostrat un benefici més aviat modest.

En el dolor posttraumàtic de nervi s'ha assajat l'amitriptilina amb eficàcia (classe II), però la sortida dels malalts per efectes adversos va ser important i la majoria no va continuar després amb el tractament<sup>2</sup>.

### Conclusions

En tots els casos, s'ha de pensar que el dolor neuropàtic representa un grup de símptomes neurològics per hiperexcitabilitat. Cal intentar delimitar la fisiopatologia i aplicar el tractament adequat, generalment amb antiepilèptics. No existeixen estudis comparatius que portin «del símptoma al tractament», però la pràctica clínica porta a utilitzar diferents fàrmacs, durant un període de prova, cercant-hi un benefici directe. Així, l'existència de dolor lancinant, per exemple, orienta a emprar la CZP. En general, tots els símptomes que es poden relacionar amb hiperexcitabilitat axonal

**Taula VI. Recomanacions per a l'ús dels fàrmacs antiepilèptics en el tractament del dolor central**

Recomanació	Principi actiu	NNT	Nivell d'evidència
Primera elecció	LTG (dolor post ictus) GBP (dolor per lesió medul·lar) PG (dolor per lesió medul·lar) Antidepressius tricíclics (dolor post ictus)	1,8 - - 1,7 (IC 1,2-3,1)	Classe I Classe II Classe I
Segona elecció	Opioides (levorfanol*)		Classe III
Altres	Dronabinol* (esclerosi múltiple)	3,4 (IC 1,8-23,4)	Classe I

\*El levorfanol i el dronabinol no estan comercialitzats a Espanya.

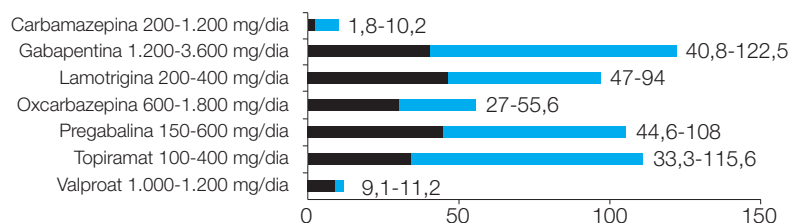
perifèrica (parestèsies, disestèsies, dolor cremant, eritràlgia, etc.) es poden beneficiar dels antiepilèptics que actuen bloquejant els canals iònics. La GBP i la PG poden ser útils en els casos en què s'intueixin fenòmens de sensibilització i d'amplificació central de les molèsties. En tot cas, una bona història clínica i l'exploració general i neurològica han de reconèixer altres components afegits al dolor (nociceptiu, somatòforme) i els símptomes desagradables (depressió, por, sensació de greuge, etc.) que ens orientin en relació amb les mesures correctes que s'han de prendre en cada pacient.

## Bibliografia

- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2007 (<http://www.neurology.org/cgi/content/abstract/01.wnl.0000282763.29778.59v1>, consultada en línia el gener de 2008).
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006 Nov;13(11):1153-1169.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007 Dec 5;132(3):237-251.
- Otto M, Soren B, Flemming W, Troels S, Soren H. Pain phenomena and possible mechanisms in patients with painful polyneuropathy. *Pain* 2003; 101:187-192.
- Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilrus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces: EFNS recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
- Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004;63:2104-2110.
- Freyhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-263.
- Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:1931-1937.

- Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Pain* 2005;9:543-554.
- Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
- Kocher DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful polyneuropathy in type 2 diabetes – a randomized placebo controlled study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;106:248-252.
- Kocher DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kocher SK. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomised double-blind placebo-controlled study. *The Quarterly Journal of Medicine* 2004;97:33-38.
- Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;62:285-288.
- Hammack JE, Michalak JC, Loprinzi CL, Sloan JA, Novotny PJ, Soori GS. Phase evaluation of nortriptyline for alleviation of symptoms of cis-platinum-induced peripheral neuropathy. *Pain* 2002;98:195-203.
- Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-1514.
- Rice ASC, Maton S. Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, controlled study. *Pain* 2001;94:215-224.
- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003b;60:1274-1283.
- Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000;20:152S-158S.
- Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-230.
- Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-190.
- Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-751.
- Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. The cannabinoid dronabinol reduces central pain in Multiple Sclerosis. A randomised double-blind placebo controlled cross-over trial. *British Medical Journal* 2004;329:253-261.
- Serra J. Concepto de Dolor Neuropático. A: Tratado de Dolor Neuropático. J. Serra Catafau Ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana 2007, p.17-26.
- Base de datos del medicamento. (<http://www.portafarma.com/home.nsf>, consultada el gener de 2008).

## Cost d'adquisició dels fàrmacs antiepilèptics a les dosis recomanades



Per al càlcul de costos s'ha considerat el PVP (IVA inclòs) dels antiepilèptics a les dosis màximes i mínimes. Si hi ha més d'una especialitat s'ha considerat el preu inferior o el preu de referència i, si n'hi ha, per a una durada de tractament de 30 dies (Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2007. Colección Consejo Plus; Orden SCO/3867/2007).

Data de redacció: **Febrer 2008**

En el proper número: **Tractament farmacològic del glaucoma primari d'angle obert per via oftàlmica**

### Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

**Directora:** M<sup>a</sup> Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M<sup>a</sup> Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Moner de Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>