



UTILIZACIÓN DE NEUROLÉPTICOS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO

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.

Resumen

El dolor neuropático es un síntoma neurológico debido a la hiperexcitabilidad en algún punto, periférico o central, del sistema somatosensorial. Si bien los fármacos antiepilépticos tienen sentido fisiopatológico en su tratamiento, en la práctica sólo se consiguen mejoras parciales e inconstantes. Los bloqueantes de los canales iónicos, como la carbamazepina (CZP), la oxcarbazepina (OXC), la lamotrigina (LTG) y el topiramato, pueden aliviar las molestias producidas por descargas anormales en los troncos nerviosos periféricos que se manifiestan en forma de parestesias, disestesias o dolor lacerante. En este sentido la CZP es especialmente útil en la neuralgia del nervio trigémino. Por otro lado, la gabapentina (GBP) y la pregabalina (PG) también han demostrado su eficacia como neuromoduladores en los casos en que se ha producido sensibilización o cuando existe lesión del SNC.

Aunque el tratamiento del dolor neuropático con fármacos antiepilépticos está justificado desde el punto de vista fisiopatológico, en la mayor parte de los casos faltan datos consistentes procedentes de ensayos clínicos comparativos y metodológicamente correctos. Otra limitación importante es la falta de interés mostrada por la industria farmacéutica en el estudio de nuevas indicaciones para los fármacos antiepilépticos ya existentes, especialmente aquellos más clásicos y que están fuera de patente, hecho que motiva que en la práctica clínica habitual estos fármacos se utilicen en indicaciones no autorizadas.

Palabras clave: dolor neuropático, antiepilépticos, polineuropatía dolorosa, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino.

Introducción

El dolor es una experiencia sensorial desagradable, asociada a daño tisular real o potencial o que es vivida como tal daño. Tiene dos componentes constitutivos pero claramente dissociables: un aspecto puramente sensorial, localizador, que le da identidad como meca-

nismo de defensa y un segundo aspecto, emocional, responsable que sea vivido como desagradable y con capacidad para neuromodular el resto de las funciones cerebrales. La percepción del dolor es, por tanto, un fenómeno puramente cognitivo. Es, en realidad, la evaluación cognitiva de la sensación del daño.

El dolor nociceptivo, por excitación de los receptores y de las vías periféricas y centrales que transportan la sensación de daño, es normalmente agudo. Es necesario para la continuidad de la vida de cualquier animal, ya que le permite apartarse de todo lo que le puede lesionar los tejidos a la vez que le avisa de cualquier ataque peligroso y es capaz de señalar la localización exacta, la calidad y la intensidad. Por otro lado, la inflamación, que es el centro de todos los mecanismos de defensa de raíz inmune, activa receptores nociceptivos hasta entonces "silentes", como es el caso predominante de las vísceras. Por lo tanto, la inflamación y el dolor constituyen los mecanismos básicos de defensa del animal frente a la agresión.

El dolor agudo es un "sistema de defensa" que se pone en marcha predominantemente en receptores específicos y se vehiculiza por fibras nerviosas amielínicas o poco mielinizadas hacia el fascículo espinotalámico o las vías polisinápticas centromedulares hasta el tronco cerebral para inducir respuestas programadas de huida y de defensa. Su proyección talamocortical es responsable de la sensación de daño y de los fenómenos perceptivos y cognitivos que constituyen el fenómeno del dolor. El animal entonces puede planificar conductas de respuesta adecuada y a la vez incorpora la experiencia sensorial a los sistemas cognitivos talamocorticales, donde los componentes límbicos tienen un papel fundamental. Es inevitable la constitución de "memoria" y la activación de la amígdala en el centro del sistema límbico, asociando el fenómeno neurobiológico del "miedo" a todo el complejo cognitivo que el animal humano denomina "dolor"

Hay varias sustancias químicas y fármacos que pueden influir intensamente en las sinapsis implicadas en la transmisión del dolor nociceptivo. El más importante y conocido es el efecto de determinadas endorfinas o de los opiáceos sobre los receptores μ . De hecho, el éxito de la farmacología en el tratamiento del dolor nociceptivo es uno de los grandes avances de la humanidad en la segunda mitad del siglo XX. El dolor agudo "persistente" que sufren los enfermos con cáncer o enfermedades inflamatorias crónicas, por ejemplo, puede ser tratado con bastante efectividad con fármacos analgésicos convencionales que se utilizan para el dolor agudo. Sólo es necesario vigilar cuidadosamente los efectos secundarios y las interacciones

que comporta un tratamiento prolongado, en el contexto de una enfermedad crónica.

El verdadero problema es el dolor crónico, o sea, el dolor como "enfermedad" por sí misma. Es el dolor no relacionado directamente con el daño. Este tipo de dolor es el que motiva el número más grande de consultas médicas. Este dolor se desencadena normalmente por un dolor nociceptivo intenso inicial que después persiste. Los factores emocionales siempre tienen mucho que ver. De hecho las técnicas de neuroimagen funcional (la resonancia magnética funcional o la tomografía por emisión de positrones) demuestran en estos pacientes una actividad cerebral en las áreas que están relacionadas con la sensación de daño y, sobretodo, en las implicadas en las percepciones y las emociones dolorosas. Cada vez está más claro que se debe relacionar el dolor crónico "somatoforme" con "memoria" de dolor ligada a la creación de potenciación a largo plazo en las redes neuronales medulares y límbico-talamocorticales relacionadas con la sensación de daño. No es necesario enfatizar el escaso éxito del tratamiento farmacológico en este tipo de dolor de generación fundamentalmente cognitiva. En cualquier caso, el colectivo de pacientes con dolor crónico es un grupo de gran importancia social y humana y un objetivo económico claro para los sistemas que rodean todo lo relacionado con la salud y el bienestar.

El dolor neuropático

Reciben este nombre los síntomas neurológicos que

corresponden a un estado de excitación anormal de los receptores sensoriales o de las vías nerviosas aferentes, centrales o periféricas. Se define como ese "dolor" que está causado por una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial¹. Todo el mundo ha sufrido alguna vez "en su cerebro" la sensación desagradable de "descarga" en el territorio de un nervio después de golpearlo o comprimirlo. Esto sucede, por ejemplo, en las parestesias del túnel carpiano, debidas a descargas ectópicas ("epilépticas") bruscas y masivas de los axones más grandes, que representan una de las quejas más frecuentes en la consulta diaria. Más desagradable aún resulta la descarga de todo tipo de axones (pequeños y grandes) que se produce en la parte proximal del ganglio de Gasser en la neuralgia del trigémino. Muchos pacientes con polineuropatía, diabética o por otras causas, sufren síntomas de hiperexcitabilidad de los receptores y de la parte distal de los axones, incluyendo, a veces, fenómenos de inflamación neurógena derivada de la excitación axonal antidrómica. Los pacientes con herpes zoster, traumatismos de los nervios y amputaciones tienen también sensaciones anormales y desagradables en las áreas somatosensoriales y en los circuitos emocionales como consecuencia de la generación de impulsos en los troncos nerviosos lesionados. Las lesiones medulares (como los tumores, los traumatismos o la siringomielia) y del sistema nervioso central (como algunos accidentes vasculares isquémicos o hemorrágicos), pueden ser también causa de hiperexcitabilidad de las vías aferentes o de distorsión de las características de las sensaciones. Es el denominado dolor neuropático central.

Tabla I. Características de los fármacos antiepilépticos usados en el tratamiento del dolor neuropático

Principio activo	Mecanismo de acción	Dosis	Reacciones adversas más frecuentes	Precauciones
Carbamazepina* (CZP)	Bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje	200-1200 mg/día	Mareos, somnolencia, malestar, ataxia, reacciones cutáneas alérgicas y urticaria (que pueden ser graves), leucopenia, incremento de la gamma-GT, náuseas y vómitos.	Insuficiencia cardíaca, hepática o renal; antecedentes de anemia aplásica o agranulocitosis; puede empeorar el glaucoma de ángulo abierto; posibles interacciones del metabolismo hepático con otros fármacos administrados concomitantemente.
Gabapentina* (GBP)	Unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales pre sinápticos de calcio voltaje dependientes	1200-3600 mg/día	Somnolencia, mareos, ataxia, infección vírica, fiebre, fatiga.	Insuficiencia renal; retirar inmediatamente en caso de pancreatitis aguda.
Lamotrigina (LTG)	Inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje	200-400 mg/día	Erupción cutánea, cefalea, vértigo, diplopía, visión borrosa.	Insuficiencia renal o hepática; antecedentes de alergia o erupciones cutáneas por otros antiepilépticos; posible disminución de la eficacia de anticonceptivos hormonales.
Oxcarbazepina (OXC)	Bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y de los canales de calcio.	600-1800 mg/día	Somnolencia, cefalea, mareos, diplopía, náuseas, vómitos, fatiga. Puede inducir hiponatremia especialmente en gente mayor.	Insuficiencia cardíaca, hepática o renal; trastornos de la conducción cardíaca; hipersensibilidad previa a carbamazepina; puede anular el efecto de los anticonceptivos hormonales; posibles interacciones del metabolismo hepático con otros fármacos administrados concomitantemente.
Pregabalina* (PG)	Unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales pre sinápticos de calcio voltaje dependientes	150-600 mg/día	Mareos, somnolencia	Insuficiencia renal o cardíaca; puede ser necesario un ajuste de dosis de hipoglucemiantes orales en algunos pacientes diabéticos que muestren un incremento ponderal durante el tratamiento con pregabalina.
Topiramato	Bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y inhibición de la liberación de glutamato	100-400 mg/día	Perdida de peso, mareos, somnolencia, nerviosismo, cefalea, anorexia, ataxia, parestesias, afasia.	Insuficiencia renal o hepática; antecedentes de nefrolitiasis o hipercalcemia, depresión o trastornos del ánimo, miopía o glaucoma de ángulo cerrado; presencia de enfermedades o tratamientos que predispongan a la acidosis metabólica.
Valproato sódico	Incremento de las concentraciones de GABA en el SNC y potenciación de las respuestas mediadas por GABA	1000-1200 mg/día	Dolor, náuseas, diarrea.	Insuficiencia renal; retirar inmediatamente en caso de pancreatitis aguda; pacientes con lupus eritematoso sistémico; posibles interacciones del metabolismo hepático con otros fármacos administrados concomitantemente.

* Indicación autorizada en la ficha técnica correspondiente

Tabla II. Principales limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos en el campo del tratamiento del dolor neuropático

- Predominio absoluto de la selección de pacientes con neuralgia postherpética y con neuropatía diabética dolorosa. Los resultados son extrapolados a dolor neuropático de otras causas en las que los mecanismos fisiopatológicos pueden ser diferentes.
- Variabilidad en la metodología. Escasos estudios comparativos de dos tratamientos diferentes en el mismo paciente.
- Estudios predominantes en el dolor neuropático grave. Poco conocimiento de los efectos en pacientes con dolor leve o moderado.
- Poca duración del periodo de control. Desconocimiento de los efectos a largo plazo.
- Se ha estudiado siempre seleccionando pacientes por enfermedades, nunca por síntomas específicos, que son la base de la fisiopatología de lo que se denomina "dolor neuropático".

En la mayor parte de los casos, el dolor neuropático se mezcla con otras causas de sensaciones vividas como dolorosas. El caso paradigmático es la lumbalgia aguda por hernia de disco, donde se suman hechos nociceptivos traumáticos (como la ruptura discal), inflamatorios (fenómenos autoinmunes por proteínas discales liberadas), factores emocionales (laborales, impotencia funcional, etc.) y los propiamente neuropáticos por hiperexcitabilidad de la raíz nerviosa comprimida.

El tratamiento del dolor empieza con una buena historia clínica. En el caso del dolor neuropático, es necesario establecer los mecanismos fisiopatológicos con la máxima precisión. Ésta es la base del tratamiento. A veces pueden ser útiles los estudios neurofisiológicos. En cualquier caso, es necesario delimitar el origen de la hiperexcitabilidad nerviosa y del resto de factores implicados. Una vez perfilado el tipo de hiperexcitabilidad que está produciendo el dolor neuropático, los fármacos antiepilépticos tienen sentido fisiopatológico en el tratamiento de estos síntomas. Es necesario entender que significa fisiopatológicamente la alodinia, la hiperalgesia, las molestias paroxísticas, el dolor ardiente, la eritralgia y tantos síntomas y signos que no son más que la expresión de fenómenos epilépticos en las vías aferentes.

El inconveniente es la limitación relativa respecto a la eficacia y a la dificultad para encontrar los fármacos y sus dosificaciones adecuadas. Uno de los principales inconvenientes en la toma de decisiones respecto al

tratamiento del dolor neuropático es la falta de evidencia científica proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y comparativos². En la tabla I, se describen las características de los antiepilépticos utilizados en el dolor neuropático. Es necesario observar que sólo tres de éstos tienen la indicación aprobada (CZP, GBP y PG), por lo tanto, si se utilizan los otros deberá de ser por uso compasivo. En la tabla II se exponen los principales problemas metodológicos de los ensayos clínicos con antiepilépticos y otros fármacos usados en el tratamiento del dolor neuropático³.

Por otro lado, también es necesario entender que el dolor neuropático es un síntoma y no una enfermedad. Por lo tanto, los fármacos podrán resolver mejor o peor éstos síntomas, pero la situación morbosa se ha de enfocar globalmente.

Polineuropatía (PNP) dolorosa

El patrón clásico de la polineuropatía dolorosa es la polineuropatía diabética, la forma más frecuente de neuropatía diabética. Por su frecuencia, es la más estudiada en protocolos terapéuticos al considerar que comparte con otras polineuropatías dolorosas tanto la clínica como la respuesta farmacológica. Clínicamente se caracteriza por síntomas predominantemente sensitivos con una distribución distal, de nervios largos, afectando más a las extremidades inferiores que a las superiores. Los síntomas pueden ser tanto negativos (en forma de hipoestesia), como positivos

Tabla III. Recomendaciones para el uso de fármacos antiepilépticos en el tratamiento del dolor asociado a la polineuropatía diabética en relación a otros grupos farmacológicos

Recomendación	Principio activo	NNT	Nivel de evidencia
Primera elección	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina) GBP y PG	2,1 (IC 1,8-2,6) 3,9 (IC 3,2-5,1)	Clase I y II
Segunda elección	Venlafaxina Duloxetina	4,6 (IC 2,9-10,6) 5,2 (IC 3,7-8,5)	Clase I
Tercera elección	LTG Topiramato Oxicodona Tramadol	4,0 (IC 2,1-42) 7,4 (IC 4,3-28,5) 2,6 (IC 1,9-4,5) 3,4 (IC 2,3-6,4)	Clase I
Otros	OXC CZP	5,9 (IC 3,2-42,2) -	Clase I Clase III
Uso controvertido	Valproato	-	-

NNT: número de pacientes a tratar con el fármaco activo para obtener un paciente respondedor más, en relación al tratamiento con placebo, expresado con un intervalo de confianza del 95%.

Nivel de evidencia clase I: evidencia procedente de ensayos clínicos adecuados, comparativos, prospectivos y aleatorizados, con evaluación ciega de la respuesta y realizados en una población representativa, o bien evidencia procedente de revisiones sistemáticas adecuadas que incluyan estos ensayos clínicos.

Nivel de evidencia clase II: evidencia procedente de estudios de cohortes prospectivos de grupos apareados, adecuadamente diseñados y realizados en una población representativa, o bien de ensayos clínicos comparativos aleatorizados realizados en una población representativa pero con un diseño subóptimo.

Nivel de evidencia clase III: evidencia procedente del resto de ensayos clínicos comparativos realizados en una población representativa donde la medida del resultado es independiente del tratamiento del paciente.

(por ejemplo, el dolor espontáneo y el provocado por la presión, las parestesias, las disestesias y la alodinia). Con frecuencia hay un componente autónomo, debido a la afectación de fibras finas. La patogenia de este tipo de neuropatía no es del todo clara, estando implicados muchos factores de tipo estructural, metabólico e inmune⁴.

En la tabla III se exponen las recomendaciones para el uso de fármacos antiepilépticos, juntamente con otros grupos farmacológicos, en el tratamiento del dolor asociado a la polineuropatía diabética^{2,5}.

La GBP y la PG son los antiepilépticos con mayor evidencia de mejora de la PNP dolorosa diabética^{6,7}. La eficacia de los dos fármacos se considera similar. Los estudios comparativos entre la GBP, la PG y la amitriptilina no han mostrado diferencias en la eficacia ni la tolerancia, debido a una muestra insuficiente. En un estudio no publicado donde se comparan la PG, la amitriptilina y un placebo, solo la amitriptilina resultó ser significativamente mejor que el placebo, pero el estudio podría estar sesgado debido a diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (clase II)⁸. Hay estudios que describen efectos significativos de la CBZ, pero datan de hace unos 30 años y sus métodos no llegan a los estándares actuales. En un estudio reciente, la OXC muestra una eficacia modesta, pero significativa⁹. Los datos previos a este estudio eran equívocos, con algunos estudios negativos, que no fueron publicados. La LTG ha demostrado eficacia¹⁰ y el topiramato sólo ha presentado un efecto marginal, sin mostrar eficacia en tres grandes ensayos clínicos controlados. Hasta el momento, los datos relativos al valproato son controvertidos, con dos estudios (clase II) con resultados muy positivos y uno negativo (clase I), con lo cual se considera que es necesario más investigación respecto este fármaco.

En el caso de la PNP inducida por quimioterapia (cisplatino), sólo se ha producido mejora del dolor o de las parestesias (no se evaluaba únicamente el dolor) en el caso de la nortriptilina¹⁴. La polineuropatía asociada al VIH se ha comportado como refractaria a la mayoría de fármacos, cosa que se podría explicar por mecanismos particulares del dolor o por una respuesta elevada al placebo. El único fármaco que se ha mostrado eficaz en un subgrupo que también recibía terapia antirretroviral es la LTG (clase I)¹⁵. Hay otro estudio (clase II) con resultados totalmente opuestos.

En resumen, se recomiendan los antidepresivos tricíclicos, la gabapentina o la pregabalina como primeras opciones, aunque los antidepresivos tricíclicos se deberían vigilar estrechamente en cardiopatas. La duloxetina y la venlafaxina se consideran de segunda opción, ya que a pesar de tener un perfil de efectos adversos bastante favorable, solo han demostrado una eficacia moderada. Finalmen-

te, se consideran de tercera línea tanto los opioides como la lamotrigina. El resto de tratamientos estarían poco indicados, bien por poca eficacia, bien por problemas de seguridad.

Neuralgia postherpética

Se conoce como neuralgia postherpética el dolor que persiste más allá de cuatro meses desde el inicio de las lesiones cutáneas. No se conoce la patogenia exacta, pero se sabe que hay fenómenos de sensibilización periférica (descargas espontáneas y hiperexcitabilidad en las fibras aferentes lesionadas) y central, ya que la desaferenciación por degeneración de fibras C de las neuronas sensitivas del asta medular dorsal lleva a conexiones aberrantes de otros tipos de fibras, causando alodinia. La neuralgia postherpética presenta una incidencia variable en función de la edad: en menores de 50 años es del 3% y en mayores de 70 años del 24% a los tres meses. Son factores de riesgo conocidos el sexo femenino; tener fase prodrómica, dolor agudo intenso y lesiones cutáneas graves; y una situación emocional adversa en el momento de la fase inicial. En la tabla IV se muestran los fármacos eficaces en la neuralgia postherpética.

Se recomiendan como primera línea los antidepresivos tricíclicos, la GBP y la PG^{16,17}. Los estudios realizados con parches de lidocaína, a pesar de su corta duración o de tratarse de análisis post-hoc de estudios más grandes, serían recomendables, especialmente en ancianos, por su gran tolerancia. Los opioides potentes, aunque han demostrado eficacia, se deben considerar de segunda elección.

Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino cursa con un dolor facial unilateral intenso, agudo, superficial o lacerante, inferior a dos minutos de duración, que afecta a una o varias ramas del nervio trigémino. En más de la mitad de los casos hay una zona "gatillo", donde estímulos leves desencadenan descargas de dolor, y la exploración neurológica es normal. Se asocia a edad avanzada y HTA (factores que se relacionan con la esclerosis de vasos arteriales y que podrían afectar al nervio por contigüidad a su salida de la protuberancia) y a esclerosis múltiple, generalmente ya establecida. El dolor lacerante causado por esta lesión periférica produciría una serie de cambios centrales, con un estado de hiperexcitabilidad en el tronco cerebral, el cual emitiría impulsos a frecuencias similares a la de los estímulos dolorosos y repetidamente, con memorización del dolor en el tálamo y la corteza cerebral. Este doble mecanismo central y periférico explicaría fenómenos como la alodinia, la sumación (varias descargas dolorosas después del estímulo), los periodos refractarios y la respuesta al tratamiento con mecanismo central.

Tabla IV. Recomendaciones para el uso de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la neuralgia postherpética en relación a otros grupos farmacológicos

Recomendación	Principio activo	NNT	Nivel de evidencia
Primera elección	Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina y desimipramina)	2,6 (IC 2,1-3,5)	Clase I y II
	GBP	4,4 (IC 3,3-6,1)	Clase I
	PG	4,9 (IC 3,7-7,6)	
	Parche de lidocaína 5% (geriatría)	-	Clase II
Segunda elección	Opioides potentes (oxicodona, morfina y metadona)	2,7 (IC 2,1-3,7)	Clase II

Tabla V. Recomendaciones para el uso de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la neuralgia del trigémino

Recomendación	Principio activo	NNT	Nivel de evidencia
Primera elección	CBZ OXC	1,8 (IC 1,3-2,2) (no comparativos con placebo)	Clase II y III Clase I y II

En la tabla V se muestran los fármacos eficaces en la neuralgia del trigémino.

De los fármacos antiepilépticos, la fenitoina fue el primero utilizado con eficacia, y precisamente este hecho ha motivado que sólo existan estudios en fase IV. En la década de los setenta fue la carbamazepina la que demostró su efecto beneficioso extraordinario en esta enfermedad. Actualmente, la mayoría de los neurólogos consideran la respuesta a este fármaco como un índice diagnóstico de la neuralgia del trigémino. La CZP es el tratamiento de elección. Ha sido largamente estudiada y disminuye tanto la intensidad como la frecuencia del dolor. Su mejor tolerancia y farmacocinética más favorable hacen que la OXC sea una opción a tener en cuenta ya que, en un estudio comparativo, no muestra diferencias significativas de eficacia respecto la CZP¹⁸. La eficacia de la CZP y OXC disminuye con el tiempo.

Excepcionalmente, debido a la escasa experiencia en el uso de la LTG¹⁹, ésta se podría utilizar en casos refractarios al tratamiento convencional.

Otro fármaco que se ha utilizado en el tratamiento de la neuralgia del trigémino es el baclofeno, que se ha mostrado efectivo en la reducción de ataques y que se reserva para las mismas situaciones comentadas para la LTG. En el caso de la neuralgia sintomática en la esclerosis múltiple, se ha descrito la eficacia de la LTG, la GBP y el topiramato en estudios de fase IV.

Dolor neuropático central

La etiología es variable, siendo frecuentes, entre otros, el ictus, la esclerosis múltiple y las lesiones medulares. Se han realizado pocos estudios, y con muestras muy pequeñas, en relación al dolor central. En la tabla VI se muestran los fármacos que se han utilizado en el tratamiento del dolor central.

La LTG ha demostrado su eficacia en un estudio de clase I en pacientes con dolor post ictus²⁰, sin conseguir demostrarlo en lesiones medulares, aunque un análisis post-hoc sí que lo hacía con lesiones medulares incompletas. Tanto la GBP (clase II) como la pregabalina (clase I) han demostrado ser eficaces en lesiones medulares²¹. El valproato no se ha mostrado eficaz contra el dolor neuropático de etiología medular. La recomendación en los casos

de dolor central es seguir los mismos principios que para el dolor periférico. Hay un nivel de evidencia de clase II para el uso de la LTG, la GBP, la PG y los antidepresivos tricíclicos, tanto en los casos de dolor post ictus como en las lesiones medulares, y una evidencia de clase III para los opioides. En cuanto al dolor central en un contexto de esclerosis múltiple, hay evidencia de clase I a favor de los cannabinoides²², pero aún no se conoce el perfil de seguridad que ofrecen, por la cual cosa se aconseja probar primero con los otros fármacos recomendados.

Otros tipos de dolor neuropático

En la infiltración tumoral de los nervios, tanto la GBP asociada a opioides (clase I) como la amitriptilina a dosis bajas asociada a opioides (Clase II) han mostrado un beneficio más bien modesto.

En el dolor postraumático del nervio se ha ensayado la amitriptilina con eficacia (clase II), pero la salida de los enfermos por efectos adversos fue importante y la mayoría no continuó con el tratamiento².

Conclusiones

En todos los casos, se debe pensar que el dolor neuropático representa un grupo de síntomas neurológicos por hiperexcitabilidad. Es necesario intentar delimitar la fisiopatología y aplicar el tratamiento adecuado, generalmente con antiepilépticos. No existen estudios comparativos que lleven “del síntoma al tratamiento”, pero la práctica clínica lleva a utilizar diferentes fármacos, durante un período de prueba, buscando un beneficio directo, así, la existencia de dolor lacerante, por ejemplo, orienta a usar la CZP. En general, todos los síntomas que se pueden relacionar con hiperexcitabilidad axonal periférica (parestias, disestesias, dolor ardiente, eritralgia, etc.) se pueden beneficiar de los antiepilépticos que actúan bloqueando los canales iónicos. La GBP y la PG pueden ser útiles en casos en que se intuyan fenómenos de sensibilización y de amplificación central de las molestias. En todo caso, una buena historia clínica y la exploración general y neurológica deben reconocer otros síntomas desagradables (depresión, miedo, sensación de agravio, etc.) que nos orienten en relación a las medidas correctas que se deben tomar con cada paciente.

Tabla VI. Recomendaciones para el uso de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento del dolor central

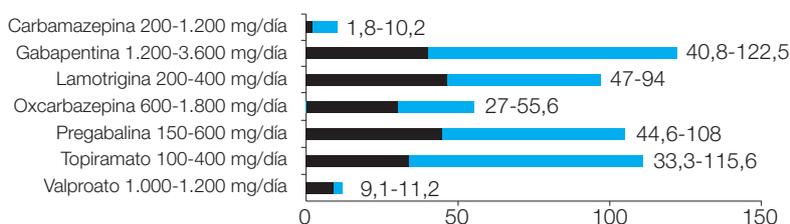
Recomendación	Principio activo	NNT	Nivel de evidencia
Primera elección	LTG (dolor post ictus)	1,8	Clase I
	GBP (dolor por lesión medular)	-	Clase II
	PG (dolor por lesión medular)	-	Clase I
	Antidepresivos tricíclicos (dolor post ictus)	1,7 (IC 1,2-3,1)	
Segunda elección	Opioides (levorfanol*)		Clase III
Otros	Dronabinol* (esclerosis múltiple)	3,4 (IC 1,8-23,4)	Clase I

*El levorfanol y el dronabinol no están comercializados en España

Bibliografía

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain. Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2007 (<http://www.neurology.org/cgi/content/abstract/01.wnl.0000282763.29778.59v1>, consultada en línea en enero de 2008).
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Brainin M, Barnes M, Baron JC, Gilin NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces: recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577-581.
6. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. *Neurology* 2004;63:2104-2110.
7. Freynhagen 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.
8. 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.
9. 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.
10. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-509.
11. Kochar 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.
12. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomised double-blind placebo-controlled study. *The Quarterly Journal of Medicine* 2004;97:33-38.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Rice ASC, Maton S. Post Herpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, controlled study. *Pain* 2001;94:215-224.
17. 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.
18. Beydoun A. Safety and efficacy of oxcarbazepine: results of randomized, double-blind trials. *Pharmacotherapy* 2000;20:152S-158S.
19. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamiclital) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-230.
20. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-190.
21. 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.
22. 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.
23. Serra J. Concepto de Dolor Neuropático. A: Tratado de Dolor Neuropático. J. Serra Catafau Ed. Madrid. Editorial Médica Panamericana 2007, p.17-26.
24. Base de datos del medicamento. (<http://www.portalfarma.com/home.nsf>, consultada en enero de 2008).

Coste de adquisición de los fármacos antiepilépticos en las dosis recomendadas



Para el cálculo de costes se ha considerado el PVP (IVA incluido) de los antiepilépticos en las dosis máximas y mínimas. Si hay más de una especialidad se ha considerado el precio inferior o el precio de referencia y, si hay, para una duración de tratamiento de 30 días (Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2007. Colección Consejo Plus; Orden SCO/3867/2007).

Fecha de redacción: **Febrero 2008**

En el próximo número: **Tratamiento farmacológico del glaucoma primario de ángulo abierto**

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

Director: M^a 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, Begonia Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i 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>