

# *Guia de pràctica clínica: abordatge del tractament del dolor neuropàtic*

Subcomissió de Dolor  
Hospital Universitari Vall d'Hebron  
i SAP Muntanya Barcelona



1a edició: abril de 2013

Hospital Universitari Vall d'Hebron

© Hospital Universitari Vall d'Hebron. 2013

© Subcomissió del Dolor Hospital Universitari Vall d'Hebron i SAP Muntanya

**Guia de pràctica clínica: abordatge del tractament del dolor neuropàtic**

Disseny gràfic portada: Gregori Sòria. Unitat de Comunicació de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron.

D.L. B.12310-2013



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement – No comercial 3.0 – Espanya de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, la distribució, la comunicació pública i la transformació per generar una obra derivada sempre que se'n citi l'autoria i el titular dels drets (Hospital Universitari Vall d'Hebron) i no tingui una finalitat comercial. La llicència completa es pot consultar a <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0/es/legalcode.ca>



**La Guia de pràctica clínica: abordatge del tractament del dolor neuropàtic (DN)** ha estat elaborada pel grup de treball de la Subcomissió del Dolor que és assessora i dependent funcionalment de la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, i per professionals sanitaris del Servei d'Atenció Primària Muntanya de Barcelona.

Autors:

M. Victòria Ribera Canudas. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Cristina Aguilera Martín. Metgessa. Farmacòlega clínica. HU Vall d'Hebron  
Eladio Fernández Liz. Farmacèutic. Servei d'Atenció Primària Muntanya  
Àngela Mesas Idáñez. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Cayetano Alegre de Miquel. Reumatòleg. HU Vall d'Hebron  
Lucrecia Ramírez. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Carme Bosch Graupera. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Glòria Àgreda Martínez. Anestesiòloga. UCSI del Parc Sanitari Pere Virgili  
Eva Llorente Gandullo. Metgessa de família. EAP Verdun  
Dolors Botella Samaranch. Infermera. HU Vall d'Hebron  
Judith Serna Mont-Ros. Oncòlega. HU Vall d'Hebron  
Lídia Arpal Sagristà. Metgessa de família. EAP Guineueta  
Maria Oliveras Arenas. Farmacèutica. HU Vall d'Hebron  
M. Dolors Planas Gras. Infermera. HU Vall d'Hebron  
Juan Antonio Baena Fustegueras. Cirurgià. HU Vall d'Hebron  
Lluís Gros Subias. Oncòleg pediàtric. HU Vall d'Hebron  
Concepció Muñoz Alcaide. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Sabina Salicrú Riera. Ginecòlega. HU Vall d'Hebron  
Trinitat Trull Ventura. Anestesiòloga. HU Vall d'Hebron  
Jose C. Vega Aller. Infermer. HU Vall d'Hebron

Per citar aquest document cal fer-ho de la manera següent: Ribera MV, Aguilera C, Fernández E, Mesas A, Alegre C, Ramírez L Bosch C, Àgreda G, Llorente E, Botella D, Serna J, Arpal L, Oliveras M, Planas D, Baena JA, Gros LI, Muñoz C, Salicrú S, Trull T, Vega J. Guia de pràctica clínica. Abordatge del tractament del dolor neuropàtic. Ed. Pla de Qualitat. HU Vall d'Hebron. Barcelona 2013.



## Índex

Presentació del director assistencial de l'HUVH.....	4
Presentació del director del SAP Muntanya de Barcelona.....	5
Presentació de la Guia.....	6
1. <u>Justificació</u> .....	7
2. <u>Epidemiologia: dades sobre el DN a l'HUVH i a l'àmbit d'atenció primària...</u>	7
3. <u>Objectiu</u> .....	8
4. <u>Població diana</u> .....	9
5. <u>Usuaris diana</u> .....	9
6. <u>Problema de salut</u> .....	9
7. <u>Barreres organitzatives</u> i costos potencials de l'aplicació de les recomanacions de la guia.....	9
8. <u>Definició de DN</u> .....	10
9. <u>Fisiopatologia</u> .....	11
10. <u>Classificació DN</u> .....	12
11. <u>Diagnòstic DN</u> .....	14
12. <u>Metodologia de la revisió, gradació de l'evidència i de les recomanacions...</u>	18
13. <u>Síntesi estructurada de l'evidència</u> .....	18
14. <u>Recomanacions</u> .....	19
15. <u>Intervencions preventives</u> .....	20
16. <u>Intervencions terapèutiques</u> .....	22
16.1 <u>Tractament farmacològic</u> .....	22
16.2 <u>Tractament intervencionista</u> .....	25
16.3 <u>Altres</u> .....	26
17. <u>Indicadors per avaluar el seguiment de l'impacte</u> .....	26
18. <u>Algoritme de tractament del dolor neuropàtic</u> .....	29
19. Annexos.....	31
<u>19.1 Annex I. Escales d'avaluació del dolor</u> .....	33



<u>19.2 Annex II. Estructuració de l'evidència i recomanacions</u> .....	39
<u>19.3 Annex III. Tractament farmacològic: antidepressius, opiacis, antiepilèptics, combinats i tòpics</u> .....	41
<u>19.3.1 Annex III-B. Taula de síntesi d'evidència dels fàrmacs actius en comparació amb placebo en diverses situacions de dolor neuropàtic crònic</u> .....	50
<u>19.4 Annex IV. Recomanacions a situacions especials</u> .....	57
<u>19.5 Annex V. Criteris de derivació</u> .....	60
<u>19.6 Annex VI. Aspectes clínics coberts per la Guia</u> .....	61
<u>19.7 Annex VII. Glossari de termes</u> .....	64
<b>20. Bibliografia</b> .....	66



L'Hospital Universitari Vall d'Hebron i el Servei d'Atenció Primària Muntanya de Barcelona es complauen a presentar la **Guia de pràctica clínica: abordatge del tractament del dolor neuropàtic**, un problema clínic rellevant a causa de la seva complexitat, difícil control, el nombre de pacients que hi estan afectats i la gran repercussió que té sobre la qualitat de vida del pacient.

Aquesta nova Guia de pràctica clínica se suma a altres documents de suport a la tasca assistencial dels professionals, impulsats des de la nostra institució. Ha estat impulsada des de l'Hospital i elaborada per la Subcomissió del Dolor de l'Hospital i per professionals del Servei d'Atenció Primària Muntanya de Barcelona, potenciant la continuïtat assistencial i un abordatge conjunt d'aquest problema de salut, tant a l'àmbit hospitalari com en l'atenció primària.

La medicina actual està marcada per l'augment constant de dades publicades i pel desenvolupament ràpid de noves tècniques, que modifiquen constantment les estratègies de cures preventives, de diagnòstic i terapèutiques per als malalts. Per això, resulta difícil per als professionals de la salut assimilar totes les noves informacions aportades per la literatura científica, fer-ne la síntesi crítica i incorporar-les a la seva pràctica diària. Aquesta Guia proporciona als professionals de la salut una síntesi de l'evidència científica actualitzada, incorporant l'opinió dels experts sobre el dolor neuropàtic i resultant un element d'ajuda en la presa de decisions.

Els professionals que han participat en el desenvolupament d'aquesta Guia han realitzat un treball intens i rigorós. La qualitat del treball realitzat està garantida per la gran expertesa tècnica i científica dels seus autors, així com per les revisions que s'han dut a terme des de la Comissió de Farmacoterapèutica, el Grup de Desenvolupament de Guies de l'Hospital i, posteriorment, l'Agència de Recerca i Tecnologies Mèdiques.

El desenvolupament de les recomanacions professionals contingudes en aquesta Guia i la seva implementació contribuiran, sense dubte, a una millora de la qualitat de vida d'aquests pacients, donant resposta als professionals preocupats per basar les seves decisions clíniques sobre unes bases rigoroses i al més objectives possibles. Així mateix, pel seu contingut docent, la Guia constitueix també un valuós document per facilitar l'adquisició de les competències clíniques que ha de caracteritzar el desenvolupament dels professionals en formació.

Per finalitzar, volem agrair la participació i la feina realitzada a tots els qui han treballat per fer-la possible, contribuint a millorar la qualitat de l'assistència sanitària que s'ofereix en els nostres centres.

**Jaume Roigé i Solé**

*Director assistencial  
de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron*



El Servei d'Atenció Primària Muntanya de Barcelona i l'Hospital Universitari Vall d'Hebron es complauen a presentar la *Guia de pràctica clínica de l'abordatge del tractament del dolor neuropàtic*.

Aquest document ha estat elaborat conjuntament per la Subcomissió del Dolor de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i el Servei d'Atenció Primària Muntanya de Barcelona. El dolor neuropàtic representa un problema sanitari important, d'elevada complexitat i maneig, tant pel nombre de pacients afectats com per la repercussió en la seva qualitat de vida. A partir de la revisió acurada del coneixement científic actualment disponible, es presenten unes recomanacions per a la pràctica clínica, amb l'objectiu de millorar el seu abordatge.

La Guia, per tant, hauria de ser un document per facilitar l'adquisició de competències clíniques. La capacitat tècnica dels seus autors, el rigor metodològic amb què ha estat elaborada i les revisions realitzades avalen la qualitat d'aquesta Guia.

Es vol potenciar un abordatge transversal i integral del dolor neuropàtic, que abasta l'atenció primària i l'atenció especialitzada hospitalària, i promoure la continuïtat assistencial entre ambdós nivells assistencials, tenint en compte intervencions i criteris compartits, per tal de disminuir la variabilitat de la pràctica clínica i millorar la qualitat i seguretat del pacient.

La Guia pretén estructurar i consensuar l'atenció dels malalts amb dolor neuropàtic dins del nostre territori. S'especifiquen intervencions preventives i terapèutiques, així com a quin nivell el malalts han de ser atesos en funció de la seva situació clínica i la seva complexitat, els fluxos i metodologia bàsica de derivacions.

Vull agrair a tots els professionals que han treballat en l'elaboració d'aquesta Guia, que serà donada a conèixer durant els propers mesos a tot el territori, per la seva contribució a millorar la qualitat de l'assistència sanitària que s'ofereix als nostres pacients i promoure accions d'abordatge transversal d'un procés assistencial intentant assolir una millor eficiència.

**Alex Escosa Farga**

*Director del SAP Muntanya de Barcelona*



La Subcomissió del Dolor preveu la revisió d'aquesta Guia amb una periodicitat de 2-4 anys, a partir de la data de l'edició definitiva. Es farà una recerca bibliogràfica (a partir de l'últim període revisat), replicant els termes utilitzats en la cerca original, cada dos anys, dels aspectes terapèutics i cada quatre de tots els apartats de la Guia. S'avaluarà la qualitat dels estudis identificats i es valorarà la idoneïtat de la incorporació de noves dades o recomanacions. Els criteris que es tindran en compte per a la incorporació de nous tractaments seran els d'eficàcia, seguretat, conveniència i cost i per a noves escales diagnòstiques es tindrà en compte si han estat validades. Tots aquests aspectes es discutiran en el si de la Subcomissió del Dolor de l'Hospital Vall d'Hebron. Si no hi ha acord unànimement en les propostes, es farà una votació formal i la decisió adoptada serà la de la majoria.

Les modificacions seran identificades en la nova versió de la Guia. Si no es canvia res, es deixarà el mateix text, però especificant que la Guia ha estat revisada. Aquest plantejament no implica que no s'incorporin modificacions si es té coneixement de canvis rellevants, terapèutics o d'altra índole, abans de la data prevista de la revisió.

La Guia va ser revisada pel Grup de Desplegament de Guies i la Comissió Farmacoterapèutica de l'UHVH

### **Conflicte d'interessos**

L'elaboració d'aquesta Guia no ha estat finançada amb cap beca, ajut o similar.

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta Guia.

L'edició de la Guia es farà a través de la Direcció de Processos i Qualitat de l'Hospital i no té finançament extern.





## 1. Justificació

El *dolor neuropàtic* (DN) és un problema clínic rellevant tant al nostre Hospital com a l'àmbit d'atenció primària. Aquest tipus de dolor representa un dels grups de major complexitat i més difícil control i és un problema sanitari important, tant pel nombre de pacients que estan afectats, com per la gran repercussió que té sobre la qualitat de vida de les persones que el pateixen (1;2).

Les síndromes que cursen amb DN provoquen alteracions del son, de l'estat psicològic, problemes familiars, socials, disminució de la capacitat laboral, de la qualitat de vida i representen un problema econòmic important (3;4).

El tractament d'aquest tipus de dolor és molt complex, ja que pacients que presenten la mateixa patologia no responen igual als mateixos tractaments.

## 2. Epidemiologia: dades sobre el dolor neuropàtic a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i a l'àmbit d'atenció primària

### Dades de dolor neuropàtic a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

L'any 2008 es van registrar a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) 1.961 pacients hospitalitzats amb DN. La seva distribució per grups de patologies va ser la següent (no s'han tingut en compte les lumbociatàlgies ni les cervicobraquiàlgies pel seu important component noíceptiu, tributari d'altres tractaments abans d'utilitzar els més propis del DN):

Polineuropatia diabètica i altres neuropaties: 1.732 (88,3%) pacients

Cicatrius doloroses: 62 (3,2%) pacients

Neuràlgies del trigemin: 41 (2,1%) pacients

Neuràlgies postherpètiques: 40 (2%) pacients

Plexopaties: 28 (1,4%) pacients

Síndrome dolorosa regional complexa (SDRC) tipus I: 25 (1,3%) pacients

Dolor central: 17 (0,9%) pacients

Cistitis postirradiació: 10 (0,5%) pacients

Síndrome de membre fantasma: 6 (0,3%) pacients

L'any 2003 vàrem fer una revisió a la Unitat de Dolor sobre la incidència de primeres visites que presentaven DN: de les 818 primeres visites realitzades, 377 (46%) presentaven DN, de les quals 202 corresponien a radiculopaties (53,6%), 31 a SDRC, tipus I i II (8,2%), 25 a síndrome de membre fantasma (6,6%), 19 a neuràlgia postherpètica (5%), 18 a neuràlgia del trigemin (4,8%), 12 a polineuropatia diabètica (3,2%) i la resta, 70 pacients, a diverses etiologies (18,6%).



L'any 2008, a la Unitat de Lesionats Medul·lars es van donar 123 altes, de les quals 15 (12,2%) van tenir dolor de característiques neuropàtiques.

### **Dades de dolor neuropàtic a l'àmbit d'atenció primària**

En altres països la prevalença del DN en les consultes de medicina general és del 7,5% al Regne Unit, 6,4% a França i 6% a Alemanya (7).

El 84% dels pacients amb dolor són tractats a l'atenció primària, i representen un 40-60% del total de les consultes. El DN representa un 40% del dolor crònic, però la seva quantificació a l'Estat espanyol és difícil a causa dels diferents criteris diagnòstics i per la manca de registre sistemàtic (5).

Segons un estudi transversal publicat a l'any 2009, amb un total de 23.529 pacients visitats en centres d'atenció primària de l'Estat, 3.044 consultaven a causa de dolor, d'aquests un 11,8% (358) de pacients van presentar dolor neuropàtic pur. El 44,6% dels pacients presentaven neuràlgia postherpètica, el 18% dolor per atrapament del nervi, el 16,7% neuropatia diabètica, el 14% neuràlgia del trigemin, el 4% altres neuropaties i el 2,7% altres patologies (6).

A Holanda, un estudi realitzat a l'atenció primària, va analitzar les dades de les consultes des de 1996 a 2003. D'un total d'1.116.215 persones, un 8,2/1000 varen consultar per DN, 4,3/1000 per mononeuropatia, 2,3/1000 per túnel carpià, 0,72/1000 per neuropatia diabètica i 0,42/1000 per neuràlgia postherpètica. Un 63% varen ser dones amb una edat mitjana d'entre 70-79 anys (9).

A França, en una mostra de 30.155 subjectes, la prevalença va ser del 31,7% (7.522) de dolor crònic i del 6,9% (1.631) de DN, sent més alta a l'edat d'entre 50-64, i en professions manuals i a l'àrea rural (10).

### **3. Objectiu**

Un estudi observacional fet a l'atenció primària del Regne Unit, amb dades analitzades des de maig de 2002 a juliol de 2005, destaca que les consultes per DN varen ser un 28% per neuràlgia postherpètica, un 27% per neuràlgia del trigemin, un 0,8% per dolor de membre fantasma i un 21% per dolor en neuropatia diabètica. Pel que fa a estudis anteriors (de 1992 a 2001) hi va haver un descens de les consultes per neuràlgia postherpètica i per membre fantasma, un augment per neuropatia diabètica i sense canvis per neuràlgia del trigemin (8).

Millorar el tractament del DN als pacients atesos a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i a l'àmbit d'atenció primària, sobre la base de l'evidència científica de què es disposa. Per millorar el tractament s'entén l'adequació del tractament farmacològic amb medicaments específics per al tractament del dolor neuropàtic, que passa per la realització prèvia d'un diagnòstic acurat i un seguiment del pacient, per si cal la seva derivació a l'especialista.

Millorar el registre dels pacients atesos per DN a l'Hospital i a l'àmbit d'assistència primària per obtenir dades epidemiològiques de qualitat i poder fer el seguiment adequat dels pacients.



#### **4. Població diana**

Tots els pacients afectats de DN majors de 18 anys tant els hospitalitzats com els atesos a les consultes externes de l'Hospital Vall d'Hebron, en les consultes d'atenció primària i al Servei d'Urgències.

#### **5. Usuaris diana**

Els usuaris de la GPC són tots els professionals sanitaris que l'hauran d'aplicar: metges residents; tots els facultatius de totes les especialitats mèdiques i quirúrgiques de l'Hospital (especialment neuròlegs, endocrinòlegs, internistes, geriatres, cirurgians, traumatòlegs, reumatòlegs, rehabilitadors, oncòlegs, ginecòlegs, dermatòlegs, i els ubicats a les unitats de Dolor, de Cures Pal·liatives i àrees d'Urgències), metges d'atenció primària (especialistes en Medicina Familiar i Comunitària i les altres especialitats mèdiques i quirúrgiques esmentades), infermeres que atenen els pacients dels serveis esmentats, així com farmacòlegs clínics i farmacèutics d'aquests dos àmbits.

#### **6. Problema de salut**

Els pacients amb DN poden presentar dolor relacionat amb patologies concretes i dolor produït com a conseqüència del tractament i de procediments diagnòstics. En general, el DN s'associa a l'evolució no esperada d'una malaltia o d'un acte quirúrgic i requereix una ràpida identificació per poder instaurar un tractament específicament dirigit al seu control.

Els pacients amb DN són atesos en el nostre mitjà per diferents especialistes com: medicina primària, especialistes en dolor, neuròlegs, geriatres, reumatòlegs, rehabilitadors, traumatòlegs, neurocirurgians, medicina interna, oncòlegs, cures pal·liatives, cirurgians generals i altres especialitats mèdiques i quirúrgiques.

#### **7. Barreres organitzatives i costos potencials de l'aplicació de les recomanacions de la Guia**

Barreres relacionades amb la diferent percepció del dolor que manifesten els pacients i la que interpreta el personal sanitari:

- a) És difícil de diagnosticar
- b) Hi ha un ampli ventall d'etiologies
- c) Sovint les manifestacions no són expressades com a doloroses, sinó com a sensacions desagradables que cada pacient pot percebre de manera diferent
- d) La manca de comprensió del dolor i el patiment relacionats amb una lesió moltes vegades no visible



- e) La manca de tractaments eficaços en totes les malalties que fa que moltes vegades sigui necessari associar fàrmacs i tècniques en pacients sovint polimedicats amb reticències a rebre fàrmacs que estan associats a patologies amb rebuig social com malalties psiquiàtriques o neurològiques
- f) Les falses creences, tant del personal sanitari com dels pacients i familiars, sobre els riscos dels analgèsics, sobretot en el cas dels opiacis

### **Àmbit d'aplicació de la Guia**

Es farà una difusió de les recomanacions de la Guia en diverses sessions clíniques específiques per a les diferents àrees de l'Hospital i en els centres d'atenció primària del centre. En aquestes sessions s'explicaran de forma breu els principals missatges i recomanacions de la Guia, que es distribuirà. Alguns dels seus continguts, com l'algoritme, les principals recomanacions i les escales d'avaluació del dolor neuropàtic, es lliuraran en format de butxaca o en forma de tríptics. Tots aquests documents podran estar accessibles en format electrònic en *el Portal de Vall d'Hebron* i a la intranet del SAP Muntanya. En les sessions es discutiran els problemes específics i concrets per a l'aplicació de les recomanacions a cada àrea o servei, i s'acordaran les possibles solucions.

Abans de la implementació de la Guia s'ha previst fer una prova pilot d'ús, distribuint-la al personal sanitari de la Unitat de Dolor de l'Hospital i en els centres d'atenció primària de l'àmbit territorial d'aplicació de la Guia.

Amb l'aplicació d'aquesta Guia i el seguiment de les recomanacions es preveu una disminució dels costos, ja que la majoria dels fàrmacs recomanats estan disponibles a l'Hospital i segueixen les recomanacions de la política farmacèutica a l'atenció primària de l'Institut Català de la Salut. Tampoc es preveu un augment dels costos indirectes relacionats amb el temps d'infermeria perquè l'avaluació del dolor dels pacients i els registres del dolor a les històries clíniques s'integra en l'activitat d'assistència habitual. Es preveu que disminueixin les visites hospitalàries.

## **8. Definició del DN**

Es defineix el DN com el dolor que és conseqüència directa d'una lesió o malaltia del sistema somatosensorial, perifèric o central.

El concepte de DN es pot aplicar a un ampli ventall de circumstàncies de diferent etiologia i diferent fisiopatologia; pot ser conseqüència d'una lesió en qualsevol punt de les vies de conducció nerviosa, tant de les vies terminals dels receptors nociceptius com de les neurones cerebrals (11).



## 9. Fisiopatologia

La lesió del nervi i la subsegüent activació de la sensibilització central i perifèrica desencadena el DN, que pot donar lloc a diverses alteracions fisiològiques o patològiques.

Els mecanismes perifèrics de DN són: sensibilització del receptor perifèric dels nociceptors, generació espontània d'impulsos nerviosos, mecanosensibilitat augmentada, quimiosensibilitat augmentada, interacció entre els axons veïns i multiplicació d'impulsos (12).

La hiperexcitabilitat de la membrana axonal secundària a la lesió pot ser la causa de les alteracions sensibles i, per tant, és lògic utilitzar fàrmacs estabilitzadors de membrana com els antiepilèptics.

És convenient la classificació del DN per a la seva localització o el seu desencadenant; el DN és variable i el seus mecanismes de producció poden canviar amb el temps.

S'han descrit factors predisponents clars:

- La cirurgia: com més gran sigui el traumatisme més possibilitats de desenvolupar DN
- Si el pacient pateix dolor no controlat prèviament a la cirurgia
- Factors psicològics: ansietat, somatització, catastrofisme o hiperalgèsia

Causas desencadenants de DN:

- Diabetis: és la causa més comuna de DN i es pot presentar de molt diverses formes: poliradiculoneuropatia, mononeuropatia, polineuropatia sensitiva, neuropatia autonòmica, inclosa com a DN central a causa de la seva cronicitat
- Herpes zòster
- Síndromes d'atrapament radicular: túnel carpià, ciàtica, canal estret i altres
- Traumatismes i amputacions
- Mastectomia, i més si es fa una reconstrucció mamària posterior
- Accidents cerebrovasculars
- Neoplàsies
- Tractaments quimioteràpics
- Deficiències nutricionals
- Causes genètiques
- Altres, com síndrome de Guillain-Barré o l'esclerodèrmia



## 10. Classificació del DN

No existeix una única classificació universalment acceptada de quines són les entitats que causen DN. S'han proposat diverses classificacions, que es basen en criteris diferents segons les malalties que l'originen o segons el mecanisme fisiopatogènic implicat, però continua sent vàlida la classificació del DN segons l'etiologia de la lesió, subdividint segons la localització de la lesió del sistema nerviós central o perifèric (13;14).

### Segons la localització anatòmica:

#### **DN central**

Mielopatia compressiva per estenosi del canal espinal

Mielopatia per VIH

Dolor associat a esclerosi múltiple

Dolor associat a malaltia de Parkinson

Mielopatia postisquèmica

Mielopatia postradioteràpica

Dolor postictus

Dolor posttraumàtic de la medul·la espinal

Siringomièlia

Dolor per compressió o infiltració tumoral

#### **DN perifèric**

Polineuropatia desmielinizant inflamatòria aguda o crònica

Polineuropatia alcohòlica

Polineuropatia per quimioteràpia

Neuropatia per atrapament (per ex.: síndrome de túnel carpià)

Neuropatia sensitiva per VIH

Neuropatia sensitiva idiopàtica

Neuràlgies iatrogèniques (dolor postmastectomia o posttoracotomia)

Neuropatia per compressió o infiltració tumoral

Neuropatia per síndromes nutricionals

Neuropatia diabètica dolorosa

Neuràlgia postherpètica



Neuràlgia del trigemin  
Neuràlgies posttraumàtiques  
Neuràlgies per exposició a tòxics  
Plexopatia per radioteràpia  
Radiculopaties (cervicals, dorsals o lumbosacres)  
Síndrome de dolor del membre fantasma  
Síndrome de dolor regional complex

### **Segons l'etiologia**

Per atrapament o compressió

- Síndrome del túnel carpià
- Estenosi del canal espinal
- Radiculopatia crònica

Per traumatismes

- Lesions postaccidents
- Lesions postcirurgia
- Lesions medul·lars
- Amputacions: dolor del membre fantasma
- Síndrome de dolor regional complex

Per infeccions

- Herpes zòster
- Mononucleosi
- Sida
- Tabes dorsal
- Diftèria
- Lepra

Per alteracions metabòliques

- Diabetis mellitus
- Urèmia
- Amiloïdosi
- Porfíria



Hipotiroidisme

Per alteracions vasculars i isquèmia

ACV

Lupus eritematós

Poliarteritis nodosa

Per processos oncològics

Compressió

Infiltració

Metàstasi

Paraneoplàstics

Per productes tòxics

Quimioteràpics

Fàrmacs: fenitoïna, isoniazida, talidomida...

Metalls: arsènic, plom, mercuri...

Per alteracions nutricionals

Alcoholisme

Dèficit de tiamina, niacina, piridoxina

Per alteracions genètiques

Malaltia de Fabry

Neuropaties sensorials hereditàries

Altres

Esclerosi múltiple

Síndrome de Guillain-Barré

## 11. Diagnòstic del DN

Els pacients amb DN presenten gran varietat de símptomes aïllats o associats, entre els quals destaquen sensacions anormalment desagradables (disestèsies), l'augment de la sensibilitat dolorosa espontània o provocada (hiperalgèsia), la sensació de dolor a estímuls que normalment no produeixen dolor (al·lodínia), parestèsies definides com una sensació desagradable expressades amb sensació de formigueig o pessigolleig, hiperestèsies o augment de la sensibilitat tàctil i tèrmica, hiperpatia o sensibilitat extrema i, en alguns pacients, fins i tot hipoestèsia o disminució de la sensibilitat superficial i dolor referit, metamèric o, fins i tot, en àrees llunyanes (15).





Aquests símptomes són variables d'un pacient a un altre, segons el tipus de lesió.

### **Diagnòstic**

No sempre és fàcil de distingir, ja que a vegades es manifesta en forma de dolor generalitzat i inespecífic o amb manifestacions complexes com la síndrome de dolor regional complex en què la distribució del dolor no es correlaciona amb l'anatomia nerviosa perifèrica.

El diagnòstic és fonamentalment clínic:

- per símptomes subjectius i la descripció del tipus de dolor
- per signes objectius de la disfunció del nervi: exploració física o l'electrofisiologia
- per la resposta als fàrmacs específics per al tractament del DN

### **Valoració i mesura de la intensitat del dolor**

La valoració del pacient amb possible DN requereix un diagnòstic precís que diferenciï la seva causa i l'origen, per tal d'instaurar la millor estratègia terapèutica disponible.

La manca d'uniformitat dels criteris diagnòstics evidenciada en alguns treballs realitzats al nostre medi fa necessari l'ús d'eines estandarditzades i validades, que siguin instruments útils i idealment de fàcil aplicació, tant en la clínica com en la investigació.

### **Història clínica**

Els pacients refereixen un dolor que pot ser espontani o desencadenat per estímuls i no s'alleuja amb els analgèsics habituals. A la descripció del dolor els pacients utilitzen termes que habitualment no s'associen al dolor.

Per al diagnòstic s'ha de tenir en compte:

- Temps d'evolució
- Diferenciar el dolor espontani del que respon a un estímulo
- Intensitat
- Patró de la durada: si és paroxíctic, intermitent, permanent o continu
- Qualitat: si és punxant, cremant o com un llampec elèctric
- Distribució del dolor: si és de tipus radicular o perifèric i si és simètric o no. Es demana al pacient que dibuixi la localització del dolor en una figura
- Causa: pot ser infecciosa, tumoral, traumàtica, metabòlica o relacionada amb alguna malaltia



## Exploració física

Ha d'incloure una valoració neurològica:

- Sistema nerviós sensitiu: explorar l'al·lodínia i la hiperalgèsia
- Sistema nerviós motor: avaluar la força segmentària (patrons d'innervació), el to, trofisme muscular, els moviments anormals, les posicions antiàlgiques i la disfunció dels moviments actius i passius
- Sistema nerviós autònom: temperatura, regulació vasomotora (canvis de pressió arterial amb la postura), sudoració, reaccions pilomotores, canvis tròfics de la pell i fàneres i altres anomalies con l'edema perifèric neuropàtic

## Escales de valoració

Les escales de valoració del DN que hi ha disponibles són:

*Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ), Douleur Neuropathie en 4 questions (DN4), painDETECT i ID-Pain).*

Utilitzen un llenguatge similar entre elles per discriminar els pacients amb DN d'aquells amb altres tipus de dolor crònic, amb una sensibilitat i especificitat del 80%.

Atès que l'escala LANSS i la DN4 estan adaptades i validades al castellà s'han incorporat a aquesta Guia com a instrument de diagnòstic i avaluació del pacient amb sospita de DN. També s'han incorporat les traduccions al català ([Annex I](#)).

L'escala LANSS diferencia el DN del dolor nociceptiu. Consta d'una descripció sensorial per part del pacient i una avaluació de la disfunció sensorial per part del professional. La part del pacient conté 5 ítems que inclouen els descriptors més habituals del DN, com punxades, descàrregues elèctriques, canvis vasomotors. En la segona part el professional explora els atributs sensorials del dolor com la hiperalgèsia i l'al·lodínia. El total quantificat per l'escala és de 24 punts; per sobre de 12 és suggestiu de DN.

El qüestionari DN4 consisteix en un total de 10 ítems agrupats en 4 seccions. Els primers 7 ítems estan relacionats amb la qualitat del dolor i la seva relació amb sensacions anormals. Els altres tres tenen relació amb l'examen neurològic de l'àrea dolorosa.

La mesura de la intensitat del dolor es farà amb l'escala analògica visual (mesura en una escala de 100 mm, de manera que 0 mm correspon a absència de dolor i 100 mm a dolor insuportable) o amb una escala analògica verbal (dolor absent, dolor lleu, moderat i intens) o amb l'escala numèrica de 0 a 10 (0 correspon a absència de dolor i 10 a dolor insuportable), de la *Guia del dolor postoperatori de l'HUVH*.

Per a la valoració dels components afectius i sensorials recomanen l'ús del qüestionari d'SF-36



## Exploracions complementàries

### 1. Proves sensorials bàsiques:

- Avaluació de la sensació tàctil i el dolor mecànic puntiforme amb, per exemple, ÷ els filaments de Frey
- Avaluació de la sensibilitat al fred i a la calor amb rodets metàl·lics a diferents temperatures
- Valoració de la percepció de la vibració amb un diapasó
- Valoració del llindar de discriminació entre dos punts amb el compàs de Weber
- Valoració de les àrees d'hipoalgèsia amb estesiòmetres d'agulla
- Tatuatge de les àrees de disfunció sensorial a ratlladors

### 2. Proves sensorials quantitatives

- Termotest quantitatiu: mesura el llindar de sensibilitat al fred, a la calor i al dolor produït pel fred o per la calor
- Vibràmetre: quantifica la sensibilitat vibratòria i permet detectar neuropaties incipients
- Algòmetre: mesura la sensibilitat a la pressió i al dolor per pressió

### 3. Estudis electrofisiològics

- Electromiografia: la mesura de l'amplada detecta les lesions nervioses de tipus axonotmèsic. La mesura de la velocitat ens dóna la idea de la integritat mielínica (atrapaments nerviosos)
- Potencials evocats somatosensorials: estudia fibres aferents altament mielinitzades
- Potencials evocats per làser: estudia fibres mielinitzades tipus A $\delta$  i amielíniques tipus C
- Microneurografia. Només en pacients molt seleccionats. Estudia la generació ectòpica de potencials d'acció
- Termografia. Estudia el comportament de les fibres C simpàtiques

### 4. Proves de neuroimatge

- Permeten el diagnòstic de lesions cerebrals, medul·lars i de plexos nerviosos que confirmen la lesió sospitada clínicament

## 12. Metodologia de la revisió, gradació de l'evidència i de les recomanacions

S'ha fet una recerca bibliogràfica a les bases de revisions sistemàtiques de la Col·laboració Cochrane (<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>),



a PubMed: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed>),

a la base IDIS/web (<http://itsnt14.its.uiowa.edu/> ), a la base de guies National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>), a la web del dolor d'Oxford (Oxford Pain Internet Site) <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier//index.html>),

a la base de guies Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/index.html>)

El període de temps revisat ha estat de 1999 a abril de 2010 i els descriptors MESH utilitzats han estat:

*Diagnosis AND Pain AND Neuropathic*

Questionnaire AND Pain AND Neuropathic

Antidepressive Agents AND Therapeutics AND Pain AND Neuropathic

Anticonvulsivants Agents AND Therapeutics AND Pain AND Neuropathic

Anesthetics, local AND Therapeutics AND Pain AND Neuropathic

Trigeminal neuralgia

Postherpetic neuralgia

Diabetic polyneuropathy

Central pain

Els criteris emprats per a la inclusió han estat:

- metodològics: selecció preferentment de metaanàlisis i assaigs clínics i en absència d'aquests, d'altres estudis observacionals
- farmacològics: s'han seleccionat els estudis sobre antidepressius, anticonvulsivants, opiàcids, anestèsics locals i tècniques
- per problemes de salut concrets: neuropatia diabètica, neuràlgia postherpètica, neuràlgia del trigemí, dolor central i altres

La revisió de les evidències es va portar a terme en grups de treball, de dues persones, per a cada un dels apartats següents: definició, fisiopatologia i classificació, diagnòstics i mètodes de valoració del dolor. El tractament farmacològic el van revisar sis persones.

S'ha donat preferència als estudis aleatoritzats, emmascarats i comparatius entre tractaments actius o en el seu defecte amb placebo. Només s'han tingut en compte estudis observacionals o sèries de casos en aquelles situacions concretes en què no es disposava d'estudis amb les característiques anteriors.

Per a la gradació de les evidències i de les recomanacions s'ha utilitzat el model Vall d'Hebron de valoració de les evidències (vegeu Escala de classificació de l'evidència i Escala de qualitat de la força de les recomanacions en l'annex II).



Les recomanacions amb força d'evidència D es basen en el consens dels experts del grup d'elaboració de la Guia. Les recomanacions de consens del grup s'han fonamentat en una discussió de les diferents opcions i la selecció d'una opció per acord de la majoria dels experts del grup, però no s'han fet votacions formals en el grup de treball.

S'han exclòs els estudis per als quals no es disposava de l'article complet i les comunicacions a Congressos o Jornades, així com aquells escrits en idiomes diferents al castellà, català, anglès, francès o italià.

### **13. Síntesi estructurada de l'evidència**

A la taula de [l'annex II](#) es presenta una síntesi estructurada de les evidències dels fàrmacs seleccionats.

### **14. Recomanacions**

1. En el DN s'ha de fer un diagnòstic clínic precoç. L'anamnesi és la part més important de la valoració del pacient amb DN. Una exploració física general i una exploració neurològica completa són imprescindibles per avaluar i definir el DN (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) (16;17).

2. Es recomanen les escales LANSS i DN4, per discriminar entre DN i nociceptiu i per ser de fàcil maneig (nivell d'evidència IIa-IIb) (grau de recomanació B) (18-20).

3. En pacients amb neuropatia diabètica és fonamental el control de la glucèmia, tant per la duració com per la gravetat de la neuropatia (nivell d'evidència IIb) (grau de recomanació B) (21;22).

També s'ha de controlar el consum de tabac, el consum d'alcohol, la hipertensió, el pes i la hipercolesterolèmia (nivell d'evidència IIb) (grau de recomanació B) (23;24).

4. En pacients amb herpes zòster agut es recomana iniciar el tractament antiviral dins de les primeres 72 hores, en els majors de 50 anys (nivell d'evidència Ib) (grau de recomanació A), però si segueixen apareixent noves lesions dèrmiques després de 72 hores de l'inici de l'herpes, es pot iniciar en qualsevol moment (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) (25).

5. En les intervencions quirúrgiques, sempre que sigui possible, s'han de realitzar tècniques que evitin el dany del nervi (nivell d'evidència IIb) (grau de recomanació B) (26-28).

6. No existeix un tractament únic i específic del DN. Els tractaments s'han d'iniciar en forma de monoteràpia, però davant de la resposta parcial es poden proposar tractaments combinats, i és important utilitzar fàrmacs amb mecanismes d'acció complementaris (nivell d'evidència 1a-1b) (grau de recomanació A) (13;29).

7. Els fàrmacs amb més eficàcia establerta recomanats com a fàrmacs de primera línia són: antidepressius tricíclics (ADT) i antiepilèptics (nivell d'evidència Ia-Ib) (grau de recomanació A) (29;30).



8. La carbamazepina és el fàrmac d'elecció en el tractament de la neuràlgia del trigemin (nivell d'evidència Ia-Ib) (grau de recomanació A) (29).

9. Molts pacients amb DN presenten comorbiditats com ansietat, depressió o insomni. Els tractaments habituals del DN, amb antidepressius i antiepilèptics poden millorar aquests trastorns (nivell d'evidència Ib) (grau de recomanació A) (3). S'han d'utilitzar també teràpies no farmacològiques (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) i, si no hi ha millora, s'han d'afegir tractaments específics.

10. En alguns pacients que presenten DN, quan el tractament farmacològic no és efectiu o el pacient presenta problemes d'intolerància, efectes adversos o algun tipus de contraindicació, estarien indicades tècniques intervencionistes (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) (2;31-33).

## **15. Intervencions preventives com a prevenció del DN**

Hi ha pocs treballs publicats sobre els factors de risc i la prevenció del DN. Entre les patologies més freqüents que poden cursar amb DN i sobre les quals hi ha alguns treballs publicats: dolor crònic postquirúrgic, la neuràlgia postherpètica i la neuropatia diabètica.

### **Prevenció del DN postquirúrgic**

Es considera dolor postquirúrgic persistent quan dura més de 2 mesos posteriors a la cirurgia (34;35). La seva incidència s'ha descrit en el 10-50% d'individus després de cirurgies comunes, com ara: amputació d'extremitats inferiors (36), cirurgia oncològica de mama (37), toràcica (27;38-40), hèrnia inguinal (41-43) i cirurgia de bypass coronari (44-46). En la majoria de pacients amb dolor crònic postquirúrgic, el dolor és de característiques neuropàtiques (37;47), la iatrogènia és probablement la causa més important, ja que s'han observat signes de lesió neurològica en les cirurgies que cursen amb aquest tipus de dolor (37;46-51), per tant, la mesura principal per a la prevenció del dolor serà, sempre que sigui possible, realitzar tècniques quirúrgiques que evitin el dany del nervi (26;28;40;41;46;52-54). No obstant això, només una proporció de pacients amb lesió nerviosa intraoperatòria desenvolupen DN (47), per la qual cosa cal buscar causes addicionals com el component genètic (55-57).

Un altre factor que es relaciona amb el desenvolupament de DN postquirúrgic és la intensitat del dolor previ a la cirurgia. Així, en els amputats amb dolor intens de membre fantasma sovint han tingut més dolor i de més llarga durada prèviament a la cirurgia, que els amputats amb dolor del membre fantasma menys intens (1;58).

Una associació semblant a l'anterior s'ha observat entre la intensitat del dolor agut postoperatori i el desenvolupament de dolor crònic després de cirurgia de mama (59), toracotomia (60) i hèrnia inguinal (61). No obstant això, no s'ha aclarit si aquesta associació és un indicador de l'extensió dels canvis neuroplàstics induïts per la intervenció, la manca d'una analgèsia adequada o factors predisposants (28).



Factors psicosocials (62) i l'edat (41;43) són altres factors que s'han relacionat amb el desenvolupament de dolor crònic en algunes cirurgies.

Troballes en estudis realitzats en persones i animals indiquen que el tractament agressiu del dolor pot prevenir la sensibilització central secundària que es produeix com a resposta als teixits lesionats i això també podria servir per al DN (63). Però la majoria d'estudis clínics randomitzats realitzats amb tècniques com la analgèsia preventiva no han mostrat una millora clínicament significativa (38;64).

No obstant això, un concepte que els investigadors no han tingut en compte és que la lesió nerviosa és el major factor per produir, en pacients susceptibles, dolor crònic o persistent, i que l'analgèsia preventiva en el DN necessita una estratègia analgèsica força diferent de la que es requereix per prevenir el dolor inflamatori (28).

En els darrers anys s'han publicat treballs en què s'utilitza una analgèsia multimodal, en la qual els fàrmacs analgèsics, antiinflamatoris i tècniques regionals habituals utilitzades en l'analgèsia postoperatòria se'ls han associat fàrmacs que s'utilitzen per al DN com els antagonistes del receptor N-metil-d-aspartat, gabapentina o pregabalina, antidepressius, anestèsics locals i antiarítmics (65-69). De moment, els resultats no són concloents per poder recomanar-los en la pràctica clínica habitual fins que no es disposin de major nombre de treballs randomitzats, doble cec i controlats amb placebo.

### **Prevenició de la neuràlgia postherpètica**

El principal factor de risc de l'aparició de la neuràlgia postherpètica i de la seva gravetat és l'edat avançada, pot afectar el 65% dels pacients majors de 60 anys amb herpes zòster. El dolor intens durant la fase aguda de la infecció és un altre factor de risc per a l'aparició de la neuràlgia (70).

El tractament amb antivirals sistèmics durant les primeres 72 hores després de l'aparició de l'erupció cutània acceleren la curació i disminueixen la durada del dolor però no semblen tenir efecte en la incidència (71;72).

Es recomana iniciar el tractament antiviral dins de les primeres 72 hores en majors de 50 anys (A) (73-74), i després d'aquest temps en el cas que apareguin noves lesions dèrmiques (D) (73-74). A pacients menors de 50 anys no es recomana tractament de manera rutinària, només en condicions especials (D) com, per exemple si hi ha afectació oftàlmica, immunosupressió, síndrome de Ramsay-Hunt (herpes zòster òtic) i a pacients amb possibilitat de complicacions posteriors.

Els antivirals per via tòpica no s'han mostrat eficaços a la neuràlgia postherpètica i no es recomana el seu ús (75).

Els corticoides sistèmics no s'han mostrat eficaços en la reducció de la incidència de la neuràlgia postherpètica; el seu ús és controvertit (76;77).



No es disposa d'assaigs clínics amb analgèsics opiacis o no opiacis o altres fàrmacs (amitriptilina, gabapentina) per al tractament del dolor en la fase aguda de l'herpes, i es desconeix el seu efecte en la prevenció de la neuràlgia (78).

Els resultats amb la vacuna amb el virus de la varicel·la indiquen que, en els adults de 60 o més anys, i potser també en els de 50-59 anys, la incidència d'herpes i neuràlgia postherpètica es redueix de forma moderada, encara que es desconeix si la protecció dura més enllà dels 4 anys i si és necessària la revacunació (79).

### **Prevenció de la neuropatia diabètica**

El 1997 un grup internacional de consens va acordar la definició de *neuropatia diabètica* com la presència de símptomes i/o signes de disfunció dels nervis perifèrics en persones amb diabetis després de descartar altres causes (80;81). És clar que el desenvolupament i la progressió de la neuropatia estan relacionats amb el control de la glucèmia tant en la diabetis de tipus 1 com en la de tipus 2 (82;83). Estudis de seguiment suggereixen que la durada i la gravetat de la hiperglicèmia estan relacionades amb la intensitat de la neuropatia (21;22).

Altres factors de risc per a la neuropatia diabètica són la durada de la diabetis, l'edat del pacient, el consum de tabac, el consum d'alcohol, la hipertensió, la talla i la hipercolesterolèmia (23;24).

## **16. Intervencions terapèutiques**

### **16.1 Tractament farmacològic (Annex III).**

En els últims anys s'ha ampliat considerablement l'arsenal terapèutic per al tractament del DN, però el control d'aquest tipus de dolor continua sent poc satisfactori en un percentatge alt de pacients (13;29;30).

Per a la pràctica clínica diària és important conèixer quins fàrmacs són més eficaços en l'alleugeriment del DN, i quins presenten el millor perfil de seguretat. Per això, el més òptim és utilitzar guies clíniques i/o algorismes elaborats amb criteris de medicina basada en l'evidència (84).

Abans d'iniciar un tractament cal realitzar un correcte diagnòstic basat en la història clínica relacionada amb el dolor i una exploració neurològica adequada a cada pacient (85;86)

### **Fàrmacs seleccionats en funció de les patologies**

Atès que la majoria dels assaigs clínics s'han realitzat en pacients amb neuropatia diabètica, neuràlgia postherpètica i alguns en neuràlgia del trigemin i dolor central, aquesta Guia s'ha centrat en aquestes patologies, que, d'altra banda, són les que amb més freqüència es troben a la clínica.





No obstant, les recomanacions podrien ser útils en altres situacions de dolor neuropàtic amb una fisiopatologia similar (nivells d'evidència IIb-III-IV, grau de recomanació C-D).

### **Polineuropaties doloroses**

La polineuropatia diabètica és l'exemple més clàssic d'aquest grup.

Els fàrmacs recomanats en l'abordatge del dolor en les polineuropaties doloroses com a primera elecció són els antidepressius tricíclics i els anticonvulsivants (nivell d'evidència Ia-Ib) (grau de recomanació A).

### **Neuropatia diabètica**

Dades comparatives indirectes i el menor nombre de pacients a tractar (NNT) suggereixen que els ADT són més eficaços i, per tant, es consideren de primera elecció (grau de recomanació A). No obstant, són fàrmacs amb un perfil cardiovascular desfavorable i s'han d'utilitzar amb precaució en pacients d'edat avançada i/o amb patologia cardíaca. La gabapentina i la pregabalina també són eficaços però l'experiència d'ús és menor i el cost (especialment de la pregabalina és alt). La gabapentina es té en compte per als pacients que no poden rebre o no responen als ADT i la pregabalina quan no es tolera o és ineficaç.

L'eficàcia dels antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina-noradrenalina és més modesta, però poden ser més adients en pacients amb factors de risc cardiovasculars que hi tenen contraindicats els ADT. Només duloxetina té aprovada la indicació.

Els opiacis són de segona o tercera línia, ja que el seu ús a llarg termini pot induir a abús i dependència. El tramadol s'ha d'utilitzar amb precaució en pacients d'edat avançada per risc de confusió i no s'ha d'administrar conjuntament amb fàrmacs que incrementin la serotonina com els inhibidors de la recaptació de serotonina (ISRS).

Hi tenen poca eficàcia (nivell d'evidència Ib) la capsaicina, l'oxcarbazepina, els antidepressius inhibidors selectius de la serotonina (ISRS) i el topiramàt i, per tant, no es recomanen (grau de recomanació A). Els resultants amb àcid valproic són discrepants i insuficients per fer recomanacions.

### **Neuràlgia postherpètica**

En neuràlgia postherpètica els fàrmacs que han demostrat eficàcia són els antidepressius tricíclics, la gabapentina, la pregabalina i els opiacis majors (nivell d'evidència Ia-Ib). Amb menor eficàcia o evidència limitada hi ha: capsaicina, tramadol, lidocaina tòpica i àcid valproic (nivell d'evidència Ib). Els antidepressius tricíclics són de primera elecció (grau de recomanació A). També la gabapentina i la pregabalina són eficaços però l'experiència d'ús és menor. La gabapentina es considera per als pacients que no poden rebre o no responen als ADT i la pregabalina quan no es tolera o és ineficaç. Els opiacis (oxicodona, morfina) són de segona o tercera línia, ja que el seu ús a llarg termini pot induir a abús i dependència.



Les evidències de l'eficàcia de la lidocaïna tòpica són limitades, però per la seva bona tolerància pot ser adient en pacients d'edat avançada, especialment si presenten al·lodínia i l'àrea afectada és petita.

### **Neuràlgia del trigemin**

El fàrmac amb més experiència d'ús és la carbamazepina. En els assaigs clínics redueix la intensitat i la freqüència dels episodis dolorosos, per la qual cosa es considera el fàrmac d'elecció (nivell d'evidència Ib) (grau de recomanació A). L'eficàcia està compromesa pels seus efectes indesitjables, però no es disposa d'una alternativa suficientment avaluada. Les dades per a l'oxcarbazepina són limitades (nivell d'evidència Ib) i no té la indicació aprovada. Tampoc per a la resta de fàrmacs hi ha suficient informació com per poder fer recomanacions. En pacients que no responen al tractament mèdic pot ser necessària la cirurgia.

### **Dolor central**

Els estudis en dolor central són pocs i generalment de mostra petita. A dosis de 75 mg/d l'amitriptilina s'ha mostrat superior a placebo i superior a 800 mg de carbamazepina (nivell d'evidència Ib) en el dolor postAVC però no va ser superior a placebo a dosis de 55 mg/d en pacients amb lesió del cordó espinal (nivell d'evidència Ib). La pregabalina és l'antiepilèptic amb més dades d'eficàcia (nivell d'evidència Ia) en aquest tipus de dolor i, a més, és l'únic que té aquesta indicació aprovada. No hi ha dades sobre l'eficàcia dels antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina-noradrenalina (venlafaxina, duloxetina) en el tractament del DN central però alguns experts, basant-se en les dades per a altres tipus de dolor (bàsicament neuropatia diabètica), els recomanen en cas de pacients amb contraindicacions per prendre ADT; per exemple, els pacients amb cardiopatia (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D).

Disposem de poques dades de l'ús d'opiacis majors en el DN central. Un únic estudi clínic amb levorfanol (derivat opioide no comercialitzat al nostre país) de baix nivell d'evidència (sense grup comparatiu amb placebo) va suggerir eficàcia (nivell d'evidència III, grau de recomanació C). També hi ha un únic assaig clínic (nivell d'evidència Ib) amb tramadol en pacients amb dolor postlesió del cordó espinal que mostra un benefici lleuger.

Es recomana, doncs, amitriptilina de primera elecció (grau de recomanació A). Si la resposta a l'antidepressiu és inadequada o insuficient, es pot canviar o afegir pregabalina (grau de recomanació A). El tramadol és de segona elecció i els opiacis majors de segona-tercera elecció.

### **Altres tipus de DN**

Hi ha poques dades en altres tipus de dolor com el dolor del membre fantasma, el DN postquirúrgic, o la síndrome de Guillain-Barré, en general solen respondre als fàrmacs més habituals per al tractament de les altres condicions de DN comentades abans (ADT, antiepilèptics, opiacis), però les evidències solen ser menors.



La lamotrigina ha mostrat eficàcia en un subgrup de pacients que rebien teràpia antiretroviral neurotòxica (nivell d'evidència Ib), però no té la indicació aprovada.

Taula resum del nivell d'evidència del tractament farmacològic segons patologia (per a les recomanacions d'ús. vegeu text i algoritme)		
Patologia	Fàrmac	Nivell d'evidència
Polineuropatia diabètica i altres mono/polineuropaties	Amitriptilina	Ia-Ib
	Duloxetina	Ia-Ib
	Gabapentina	Ia-Ib
	Pregabalina	Ia-Ib
	Tramadol	Ib
	Opiacis majors	Ib
Neuràlgia postherpètica	Amitriptilina	Ia-Ib
	Gabapentina	Ia-Ib
	Pregabalina	Ia-Ib
	Tramadol	Ib
	Opiacis majors	Ia-Ib
	Lidocaïna tòpica 5%	Ib
Neuràlgia del trigemin	Carbamazepina	Ib
Dolor central	Amitriptilina	Ib
	Pregabalina	Ia
	Tramadol	Ib
	Opiacis majors	III

## 16.2 Tractament intervencionista

Es considera en pacients que presenten DN quan el tractament farmacològic no és efectiu o si el pacient presenta problemes d'intolerància, efectes adversos o algun tipus de contraindicació amb el tractament farmacològic. S'ha de remarcar que existeixen determinades patologies en què són molt efectives aquestes tècniques, de manera única o bé combinades amb altres tractaments, des de l'inici de la malaltia (31-33) (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) (2;31-33).

Els bloquejos epidurals amb anestèsics locals, corticosteroides o opiacis, s'utilitzen en la síndrome del membre fantasma, munyó dolorós, herpes zòster agut i síndrome de dolor regional complex tipus I (nivell d'evidència III) (grau de recomanació C) (87).

S'utilitzen també altres tipus de bloquejos simpàtics en la síndrome de dolor regional complex tipus I (nivell d'evidència III) (grau de recomanació C) (87;88).

En el tractament de la neuràlgia del trigemin es recomana el tractament quirúrgic, quan el dolor és refractari al tractament mèdic, preferentment de manera precoç (nivell d'evidència IV) (grau de recomanació D) (32).



Les bombes implantables intratecals amb morfina s'han de reservar per a pacients de molt difícil control i mal resultat amb tractament conservador. S'utilitzen en la síndrome postlaminectomia, SDRC tipus I i síndrome de membre fantasma (nivell d'evidència III) (grau de recomanació C) (33;89).

L'estimulació medul·lar espinal és eficaç en la síndrome de cirurgia fallida de columna i en la síndrome de dolor regional complexa tipus I (nivell d'evidència IIb) (nivell de recomanació B) (32;90).

### 16.3 Altres tractaments

L'estimulació nerviosa transcutània (TENS) d'alta freqüència ha mostrat una eficàcia lleu (nivell d'evidència III) (nivell de recomanació C) (91).

Com a tractaments combinats es recomana exercici físic, tècniques de cinesiteràpia específica i teràpia ocupacional (nivell d'evidència IV) (nivell de recomanació D) (2;31;32).

La teràpia cognitiva i el suport psicoterapèutic s'han mostrat efectius en el DN perifèric (nivell d'evidència Ia) (grau de recomanació A) (92).

Els assaigs aleatoris controlats, que avaluen una teràpia cognitiva conductual, retroacció i entrenament en relaxació, indiquen que aquestes teràpies proporcionen alleujament del dolor d'esquena en períodes de 4 setmanes a 2 anys. Els estudis suggereixen que la psicoteràpia de suport i la teràpia de grup poden ser útils per al maneig del dolor crònic (nivell d'evidència Ia) (grau de recomanació A) (93).

## 17. Indicadors d'avaluació

Indicadors del grau d'adhesió a la guia.

**Objectiu:** millorar el registre i seguiment dels pacients diagnosticats de DN. A efectes dels indicadors d'avaluació únicament s'inclouen la polineuropatia diabètica, la neuràlgia postherpètica i la neuràlgia del trigemin.

*Indicadors:*

1. Percentatge de pacients ingressats a l'atenció hospitalària (AH) o assignats i atesos a l'atenció primària (AP) diagnosticats de DN.

Numerador: nombre de pacients ingressats (AH) o assignats i atesos (AP) diagnosticats de DN

Denominador: nombre de pacients ingressats (AH) o assignats i atesos (AP)

Fórmula: numerador/denominador x 100

2. Percentatge de pacients ingressats (hospital) o assignats i atesos (AP) diagnosticats de DN amb tractament farmacològic específic del DN.



Numerador: nombre de pacients ingressats o assignats i atesos diagnosticats amb tractament específic del DN

Denominador: nombre de pacients diagnosticats

Fórmula: numerador/denominador x 100

**Objectiu:** disminuir la variabilitat de l'ús de fàrmacs que permetin la conciliació terapèutica entre l'atenció especialitzada i l'atenció primària.

*Indicadors:*

3. Percentatge de pacients tractats amb amitriptilina diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica, sense contraindicacions per rebre antidepressius tricíclics.

Numerador: nombre de pacients diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica i sense contraindicacions per rebre antidepressius tricíclics, tractats amb amitriptilina.

Denominador: nombre de pacients diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica i sense contraindicacions per rebre antidepressius tricíclics, amb tractament farmacològic.

Fórmula: numerador/denominador x 100.

4. Percentatge de pacients tractats amb gabapentina diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica, amb contraindicacions o intolerància als ADT. Numerador: nombre de pacients diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica, amb contraindicacions o intolerància als ADT, tractats amb gabapentina.

Denominador: nombre de pacients diagnosticats de polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica, amb contraindicacions o intolerància als ADT, amb tractament farmacològic.

Fórmula: numerador/denominador x 100

5. En els pacients diagnosticats de neuràlgia del trigemin, sense contraindicacions per rebre anticonvulsivants, percentatge de pacients tractats amb carbamazepina.

Numerador: nombre de pacients diagnosticats de neuràlgia del trigemin sense contraindicacions als anticonvulsivants, tractats amb carbamazepina.

Denominador: nombre de pacients diagnosticats de neuràlgia del trigemin sense contraindicacions als anticonvulsivants, amb tractament farmacològic.

Fórmula: numerador/denominador x 100

6. Percentatge de pacients derivats a la Unitat del Dolor de l'HUVH.

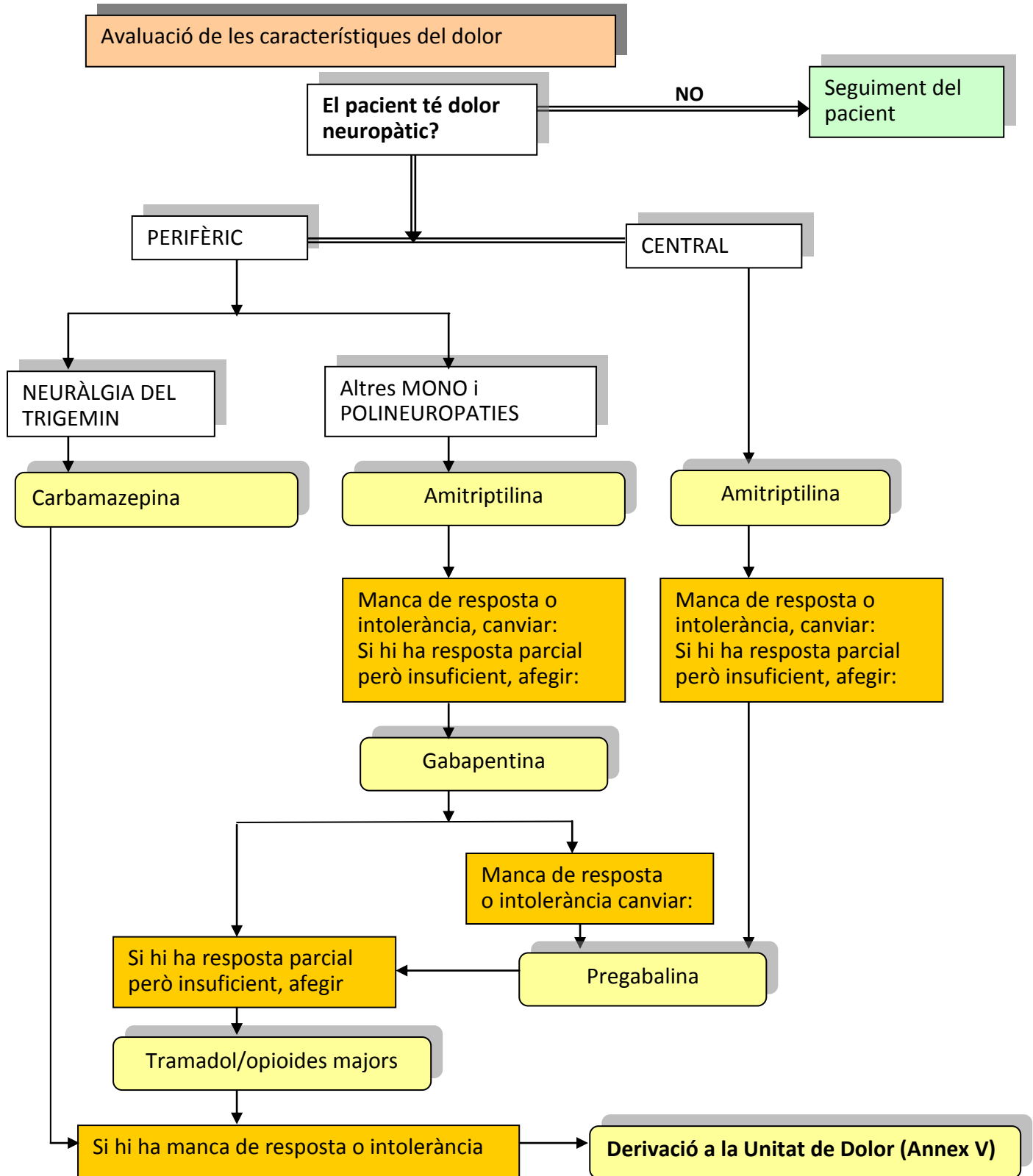
Numerador: nombre de pacients amb diagnòstic de dolor neuropàtic derivats (primeres visites) a la Unitat del Dolor.

Denominador: nombre total de pacients derivats (primeres visites) a la Unitat del dolor.

Fórmula: numerador/denominador x 100



## 18. Algoritme de tractament del dolor neuropàtic crònic





### **Amitriptilina**

Inici: 10-25 mg a la nit. Incrementar gradualment segons l'efecte obtingut, fins a un màxim de 75 mg/24 h

### **Carbamazepina**

Inici: 100 mg/12-24 h Incrementar 100-200 mg cada dues setmanes. Dosi habitual: 400-800 mg/24 h

### **Gabapentina**

Dia 1: 300 mg/d; dia 2: 300 /12 h; dia 3: 300/8 h. Incrementar la dosi en 300 mg cada 2-3 dies fins a un màxim de 1.200 mg/8h (3.600 mg/24h).

### **Pregabalina**

Inici: 75 mg/24 h (en una dosi). Incrementar als 2 dies a 150 mg/24 h (en dues dosis), segons resposta. Es pot arribar fins a 600 mg/24 h

### **Tramadol**

Inici: 25-50 mg/24 h

Dosi màxima 400 mg/24 h (>75 anys: 300 mg/24 h)

### **Morfina**

Alliberació ràpida: 5-10 mg/4 h

Alliberació prolongada:

5-10 mg/12 h

Ajustar segons resposta del pacient

### **En resposta insuficient i/o coadjuvants**

Duloxetina: en pacients amb dolor per neuropatia diabètica la duloxetina és superior a placebo però no hi ha dades comparatives directes amb els tractaments de referència, ni en pacients que no han respost a tractaments previs. Es preveu per a pacients amb contraindicacions als ADT.

Pregabalina: té algunes dades d'eficàcia en pacients amb dolor neuropàtic que no han respost a altres tractaments. A diferència de la gabapentina té aprovada la indicació de dolor neuropàtic central. Es considera d'ús restringit en pacients que no han respost o no toleren els tractaments de referència.

Opioides: si la intensitat del dolor no requereix un opioide major es pot utilitzar tramadol. L'opioide major d'elecció és la morfina. Alternativa: oxicodona.

Dolor refractari: un percentatge de pacients té dolor refractari als tractaments farmacològics. Es poden avaluar tractaments invasius i teràpies no farmacològiques.

### **Criteris de derivació de pacients amb dolor neuropàtic a la Unitat de Dolor**

1. Pacients en què els fàrmacs específics per al dolor neuropàtic a dosis plenes siguin ineficaços o bé comportin efectes indesitjables
2. Casos particulars: es podran derivar de manera preferent els pacients afectats de:
  - herpes zòster agut de cara, coll i extremitats
  - neuràlgia del trigemin refractària a tractaments específics
  - síndrome de dolor regional complexa (distròfia simpàtica reflexa)



# Annexos





## **19. Annexos**

19.1 Annex I: Escales d'avaluació del dolor

19.2 Annex II: Estructuració de l'evidència i recomanacions

19.3 Annex III: Tractament farmacològic: antidepressius, opiacis, antiepilèptics, combinats i tòpics.

19.3.1 Annex III-B Taula de síntesi d'evidència dels fàrmacs actius en comparació amb placebo en diverses situacions de dolor neuropàtic crònic

19.4 Annex IV: Recomanacions en situacions especials

19.5 Annex V: Criteris de derivació

19.6 Annex VI: Aspectes clínics coberts per la Guia

19.7 Annex VII: Glossari de termes



## 19.1 Annex I

### Escales d'avaluació del dolor

---

#### Cuestionario DN4

(Versión española del cuestionario Dolour Neuropathique (19;94))

Responda a las cuatro preguntas siguientes marcando sí o no en la casilla correspondiente.

#### Entrevista al paciente

Pregunta 1: ¿Tiene su dolor alguna de estas características?

	Si	No
1 Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: ¿Tiene en la zona donde le duele alguno de estos síntomas?

	Si	No
4 Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Escozor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

#### Exploración del paciente

Pregunta 3: ¿Se evidencia en la exploración alguno de estos signos en la zona dolorosa?

	Si	No
8 Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Hipoestesia al pinchazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: ¿El dolor se provoca o intensifica por?

	Si	No
10 El roce	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suma de todos los puntos positivos\*

\* > 4 sugiere dolor neuropático



---

## Qüestionari DN4

(Versió en català del qüestionari Dolour Neuropathique 4(19))

Responen les quatre preguntes següents marcant *sí* o *no* en la casella corresponent.

### Entrevista al pacient

Pregunta 1: El dolor té alguna d'aquestes característiques?

	Sí	No
1 Sensació de cremor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Sensació de fred dolorós	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Descàrregues elèctriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 2: A la zona on us fa mal, el dolor té algun d'aquests símptomes?

	Sí	No
4 Formigueig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Agulles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Entumiment	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 Coïssor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### Exploració del pacient

Pregunta 3: A l'exploració s'evidencia algun d'aquests signes a la zona dolorosa?

	Sí	No
8 Hipoestèsia al tacte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Hipoestèsia a la punxada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pregunta 4: El dolor es provoca o s'intensifica per?

	Sí	No
10 El frec	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suma de tots els punts positius\*

\* > 4 suggereix DN



---

## LA ESCALA DE DOLOR DE LANSS (95;96)

Esta escala del dolor puede ayudarnos a saber si los nervios que transmiten sus señales de dolor están funcionando normalmente o no. Es importante saber eso por si se necesitan tratamientos diferentes para controlar el dolor que usted siente.

### A. CUESTIONARIO SOBRE EL DOLOR

—Piense en cómo ha sido su dolor en la última semana.

—Por favor, indique si algunas de las siguientes descripciones se corresponden exactamente con el dolor que usted siente.

1. **¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.**

a) NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso (0)

b) SÍ – Tengo esas sensaciones con frecuencia (5)

2. **¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.**

a) NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel (0)

b) SÍ – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal (5)

3. **¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada .**

a) NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona (0)

b) SÍ–Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona (3)

4. **¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.**

a) NO – El dolor que siento no es realmente así. (0)

b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (2)

5. **¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.**



- a) NO – En realidad no tengo esas sensaciones. (0)
- b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo. (1)

## B. EXPLORACIÓN SENSORIAL

La sensibilidad de la piel puede examinarse comparando la zona dolorida con una zona contralateral o adyacente no dolorida para determinar la presencia de alodinia y una alteración del umbral de pinchazo (UP).

### 1. Alodinia

Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida. En el caso de que se experimenten sensaciones normales en la zona no dolorida, pero sensaciones dolorosas o desagradables (hormigueo, náuseas) en la zona dolorida con los toques, existirá alodinia.

- a) NO, sensación normal en las dos zonas. (0)
- b) SÍ, alodinia sólo en la zona dolorida. (5)

### 2. Umbral de pinchazo alterado

Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro de una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida.

En el caso de que se sienta un pinchazo agudo en la zona no dolorida, pero una sensación diferente en la zona dolorida; p. ej., nada/sólo como (UP elevado) o una sensación muy dolorosa (UP bajo), existirá una alteración del UP.

Si no se siente un pinchazo en ninguna de las dos zonas, se aumentará el peso de la jeringa y se repetirá el procedimiento .

- a) NO, la misma sensación en las dos zonas. (0)
- b) SÍ, un UP alterado en la zona dolorida. (3)

## PUNTUACIÓN:

Se suman los valores entre paréntesis de la descripción sensorial y la exploración sensorial para obtener la puntuación total.

## PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

Si la puntuación <12, es *poco probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Si la puntuación es  $\geq 12$ , es *probable* que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.



---

## L'escala de dolor de Lanss (95;96)

(Versió en català de l'escala de dolor de LANSS) (95)

Aquesta escala del dolor pot ajudar-nos a saber si els nervis que transmeten els vostres senyals de dolor funcionen normalment o no. És important saber això per si es necessiten tractaments diferents per controlar el dolor que sentiu.

### A. Qüestionari sobre el dolor

—Penseu com ha estat el vostre dolor l'última setmana.

—Si us plau, indiqueu si algunes de les descripcions següents es corresponen exactament amb el dolor que sentiu.

**1. Percebeu el dolor com a sensacions estranyes i desagradables a la pell? Aquestes sensacions podrien descriure's amb paraules com picor, formigueig, punxades i agulletes.**

- a) NO – El dolor que sento no s'assembla realment a això (0)
- b) Sí – Tinc aquestes sensacions amb freqüència (5)

**2. El dolor fa que la pell de la zona adolorida tingui un aspecte diferent al normal? Aquest aspecte es podria descriure amb paraules com clapat o més vermell o rosa del normal.**

- a) NO: el dolor que sento no afecta realment la meva pell (0)
- b) Sí: he observat que el dolor fa que la meva pell tingui un aspecte diferent al normal (5)

**3. El dolor fa que la pell afectada tingui una sensibilitat anormal al tacte? Aquesta sensibilitat anormal es pot descriure com a sensació desagradable per lleugers tocs de la pell o dolor a l'utilitzar roba estreta.**

- a) NO: el dolor que sento no provoca una sensibilitat anormal de la pell en aquesta zona (0)
- b) Sí: la meva pell sembla tenir una sensibilitat anormal al tacte en aquesta zona (3)

**4. El dolor apareix sobtadament i a ràfegues, sense raó aparent quan esteu quiet? Aquestes sensacions es poden descriure amb paraules com descàrregues elèctriques, sobresalt i ràfega**

- a) NO: el dolor que sento no és realment així (0)
- b) Sí: tinc aquestes sensacions força sovint (2)

**5. El dolor us fa sentir com si la temperatura de la pell a la zona adolorida hagués canviat de manera anormal? Aquestes sensacions es poden descriure amb paraules com calor i ardor**



- a) NO: en realitat no tinc aquestes sensacions (0)
- b) SÍ: tinc aquestes sensacions força sovint (1)

## B. Exploració sensorial

La sensibilitat de la pell es pot examinar comparant la zona adolorida amb una zona contralateral o adjacent no adolorida per determinar la presència d'al·lodínia i una alteració de llindar de punxada (LLP).

### 1. Al·lodínia

S'examina la resposta amb lleugers tocs amb un drap de cotó sobre la zona no adolorida i després sobre la zona adolorida. En el cas que s'experimentin sensacions normals a la zona no adolorida, però sensacions doloroses o desagradables (formigueig, nàusees) a la zona adolorida amb els tocs, existirà al·lodínia.

- a) NO: sensació normal a les dues zones (0)
- b) SÍ: al·lodínia només a la zona adolorida (5)

### 2. Llindegar de punxada alterat

Es determina el llindar de punxada comparant la resposta a una agulla de calibre 23 (blau) acoblada al cilindre d'una xeringa de 2 ml i col·locada suaument sobre la pell en una zona no adolorida i després en una zona adolorida.

En el cas que se senti una punxada aguda a la zona no adolorida, però una sensació diferent a la zona adolorida; p. ex., no sent res/només rom (LLP elevat) o una sensació molt dolorosa (LLP baix), existirà una alteració de l'LLP.

Si no se sent una punxada en cap de les dues zones, s'augmentarà el pes de la xeringa i es repetirà el procediment.

- a) NO: la mateixa sensació en les dues zones (0)
- b) SÍ: un LLP alterat en la zona adolorida (3)

### Puntuació

Se sumen els valors entre parèntesis de la descripció sensorial i l'exploració sensorial per obtenir la puntuació total.

Puntuació total (màxim 24)

Si la puntuació és <12, és poc probable que mecanismes neuropàtics contribueixin al dolor del pacient.

Si la puntuació és ≥12, és probable que mecanismes neuropàtics contribueixin al dolor del pacient.



## 19.2 Annex II

### Síntesi estructurada de l'evidència i recomanacions

Taula 1. Escala per classificar la qualitat de l'evidència (nivells I a IV)

Nivell	Tipus d'evidència
<b>I a</b>	Assaigs clínics aleatoritzats, metaanàlisis o revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats, sense cap limitació metodològica (quant a biaixos, precisió, i heterogeneïtat dels resultats)
<b>I b</b>	Assaigs clínics aleatoritzats, metaanàlisis, o revisions sistemàtiques d'assaigs clínics aleatoritzats, amb alguna limitació metodològica (quant a biaixos, precisió, i heterogeneïtat dels resultats)
<b>II a</b>	Estudis quasi experimentals, estudis de cohorts, i estudis de casos i controls, sense cap limitació metodològica (quant a biaixos i factors de confusió)
<b>II b</b>	Estudis quasi experimentals, estudis de cohorts, i estudis de casos i controls, amb alguna limitació metodològica (quant a biaixos i factors de confusió)
<b>III</b>	Estudis descriptius (longitudinals o de seguiment, transversals, de correlació ecològica i altres) Sèries temporals Registres i bases de dades
<b>IV</b>	Informes de comitès d'experts; opinions basades en l'experiència clínica; informes de casos





**Taula 2. Escala de la recomanació (graus A-D)**

<b><i>Grau</i></b>	<b><i>Origen de l'evidència</i></b>
<b><i>A</i></b>	Recomanació suportada per una evidència bona
<b><i>B</i></b>	Recomanació suportada per una evidència moderada
<b><i>C</i></b>	Recomanació suportada per una evidència limitada
<b><i>D</i></b>	Recomanació suportada només per opinió d'experts

**Taula 3. Criteri de gradació de la recomanació**

El grau <b>A</b> correspon a les evidències de nivell <b>Ia i Ib</b>
El grau <b>B</b> correspon a les evidències de nivell <b>IIa i IIb</b>
El grau <b>C</b> correspon a les evidències de nivell <b>III</b>
El grau <b>D</b> correspon a les evidències de nivell <b>IV</b>



## 19.3 Annex III

### Tractament farmacològic

#### Antidepressius

Els antidepressius tricíclics (ADT) s'han utilitzat des de fa molt temps per al tractament del DN, i són considerats per molts autors fàrmacs de primera línia en aquests tipus de dolor (97), excepte a la neuràlgia del trigemin.

Els ADT són els fàrmacs que compten amb més dades d'eficàcia a llarg termini. S'han mostrat eficaços en el tractament del dolor de la polineuropatia diabètica i en la neuràlgia postherpètica (29;30;75;97).

L'amitriptilina és el fàrmac amb major experiència d'ús i del qual disposem de més dades d'eficàcia (97). Quant a efectivitat no s'han trobat diferències entre els diversos antidepressius tricíclics (amitriptilina, imipramina, desipramina, nortriptilina).

El resultat de diverses metaanàlisis i revisions sistemàtiques sobre el DN, que han inclòs la polineuropatia dolorosa i la neuropatia diabètica (29;30;97-100), evidencien que el tractament amb antidepressius tricíclics enfront de placebo produeix almenys un alleujament moderat o millor en els pacients amb dolor en la neuropatia diabètica. Els ADT tenen una eficàcia superior que els ISRS i els IRNS en l'alleujament del dolor en la neuropatia diabètica. Hi ha evidències sobre l'eficàcia dels antidepressius tricíclics amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina.

Els antidepressius tricíclics es consideren el tractament de referència, sempre que no hi hagin contraindicacions específiques per al seu ús (101).

Amitriptilina, imipramina i desipramina són els que compten amb més dades d'eficàcia a llarg termini. Diverses revisions (29;30;97;102) posen de manifest el benefici dels ADT enfront de placebo en l'alleujament del dolor en la neuràlgia postherpètica amb resultats semblants (101).

Hi ha informació limitada sobre el benefici del tractament antidepressiu en el maneig del dolor en pacients amb dolor central. En dos assaigs amb 48 pacients amitriptilina (103) i trazodona (104) va obtenir beneficis significatius enfront de placebo. La manca d'assaigs i el nombre petit de participants no permeten fer recomanacions sòlides (29;30;97;103;105). El tractament podria basar-se en el maneig del DN perifèric (29).

Els efectes adversos més comuns dels ADT són la sedació i els efectes anticolinèrgics, com sequedat de boca, visió borrosa, dèficit cognitiu, restrenyiment, retenció urinària i taquicàrdia sinusal. Altres efectes adversos són hipotensió ortostàtica i taquicàrdia, i augment de pes. Per tal de minimitzar aquests efectes i millorar-ne l'adherència al tractament s'aconsella iniciar el tractament amb dosis baixes i augmentar-les gradualment. L'ús dels ADT pot estar limitat pels efectes indesitjats, sobretot en pacients d'edat avançada o amb patologia cardíaca (29;75;106).



La nortriptilina és un ADT amb menys efectes anticolinèrgics, cardíacs, sedació i hipotensió ortostàtica, i podria ser especialment útil en pacients d'edat avançada (75), però no té la indicació aprovada.

Hi ha poca evidència en relació als inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) (97), s'associen a menys efectivitat (l'activitat analgèsica sembla estar més relacionada amb els receptors noradrenèrgics) i no tenen la indicació aprovada.

Els inhibidors de la recaptació de serotonina i de noradrenalina (IRSN) com la venlafaxina i la duloxetina (107) han mostrat en diversos assaigs ser eficaços en la neuropatia diabètica, encara que els seus efectes, en general, són moderats. La venlafaxina ha demostrat ser eficaç enfront de placebo però menys que l'amitriptilina (29) i la imipramina (108).

Duloxetina ha estat més eficaç que un placebo en assajos de curta durada en el tractament DN perifèric diabètic, però no hi ha estudis comparatius directes de duloxetina respecte als tractaments de referència en el DN diabètic (amitriptilina, gabapentina) ni a pacients que no hi responen i, per tant, el seu paper en el maneig del DN no pot ser clarament establert fins que no es disposi de dades d'eficàcia comparada a llarg termini. Es tracta d'una novetat terapèutica, de la qual es disposa de menys experiència d'ús i sense dades d'ús a llarg termini. Aquest fàrmac ha estat avaluat pel Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS amb el dictamen: "no valorable: informació insuficient" al tractament del DN diabètic. Podria considerar-se una segona alternativa, atesa la seva eficàcia moderada, en particular en pacients amb factors de risc cardiovascular (29).

Amb duloxetina les reaccions adverses més freqüents són nàusees, somnolència, cefalea i mareigs.

### Dosificació\*

	Dosi inicial	Dosi de manteniment
Amitriptilina	10-25 mg a la nit	Es pot augmentar la dosi 10-25 mg cada setmana Dosi màxima: 75 mg/24 h
Duloxetina	60 mg/dia en dosi única	Dosi habitual: 60 mg/dia Dosi màxima: 120 mg/dia en dosis dividides

\*S'hi han inclòs els fàrmacs amb la indicació aprovada.

Es troba descrita una síndrome de retirada als antidepressius per als ADT, ISRS, així com per a la venlafaxina i la duloxetina (109-111); per tal de minimitzar els símptomes el tractament ha de ser retirat de forma gradual.



La venlafaxina mostra aparició de símptomes de retirada més intensos i ràpids que la resta d'ISRS. S'ha associat amb increments dosidependents de la pressió diastòlica i en sobredosi a una major incidència de convulsions.

## **Antiepilèptics**

Els antiepilèptics utilitzats en el tractament del DN pertanyen a diferents grups farmacològics, i el mecanisme pel qual exerceixen l'efecte analgèsic és desconegut. S'han proposat que seria mitjançant la reducció de la hiperexcitabilitat neuronal, estabilitzant la membrana neuronal que suprimeix les descàrregues espontànies, inhibint els mecanismes excitants i potenciant els mecanismes inhibidors (fonamentalment el sistema GABA).

### **Estudis comparatius amb placebo**

La carbamazepina està indicada per al tractament de la neuràlgia del trigemin i la del glossofaringi.

En una metaanàlisi (112) que va incloure 3 assaigs clínics en pacients amb neuràlgia del trigemin, la carbamazepina va ser superior al placebo per alleujar el dolor en un 50%. La dosi utilitzada va ser de 400 mg/d fins a 2,4 g/d, en un període d'entre 5 i 14 dies.

Un estudi observacional avalua l'eficàcia a llarg termini (16 anys) en 146 pacients. Si bé el 60% dels pacients va presentar bona resposta al principi del tractament, només en el 22% es va mantenir l'eficàcia, i un 44% va requerir tractament alternatiu o addicional al cap de 5-16 anys (113).

Els efectes adversos més freqüents són somnolència, mareig, nàusees, vòmits, astènia, atàxia. Però pot ocasionar efectes adversos greus com leucopènia, anèmia aplàstica, alteració de la funció hepàtica, erupcions cutànies greus i altres. Pel seu efecte inductor dels enzims hepàtics i el seu perfil farmacocinètic pot interaccionar amb diversos fàrmacs i s'ha de tenir precaució en pacients ancians i polimedicats.

La fenitoïna ha estat utilitzada com a fàrmac de segona línia en el tractament de la neuràlgia del trigemin o del glossofaringi quan ha fallat la carbamazepina (114). En pacients amb diversos tipus de DN, l'administració intravenosa de 15 mg/kg/2 hores va alleujar les crisis agudes de dolor (115), així com el dolor en pacients oncològics amb DN de difícil tractament (116).

La gabapentina està indicada en el tractament del DN perifèric com la neuropatia diabètica i la neuràlgia postherpètica.

En neuropatia diabètica un 60% dels pacients tractats amb gabapentina amb dosis de 1.800-2.400 mg/d van presentar, almenys, un alleujament moderat del dolor en comparació al 33% dels pacients que el van presentar en el grup placebo, però a dosis de 900 mg/d no va ser eficaç. En neuràlgia postherpètica, dosis de 1.200-3.600 mg/d van reduir les puntuacions de dolor en un 18-25% més que el placebo (117;118).



En l'anàlisi conjunta de les dades en neuropatia diabètica (7 estudis), neuràlgia postherpètica -2-, dolor relacionat amb càncer -1-, dolor del membre fantasma -1-, síndrome de Guillain-Barré -1-, dolor per lesió de la medul·la espinal -1- i diversos dolors neuropàtics -1-, va mostrar que el 42% dels pacients milloraven el dolor si eren tractats amb gabapentina i el 19% ho feia si eren tractats amb placebo (119).

En dolor per lesió medul·lar hi ha dos estudis oberts i un retrospectiu, que suggereix eficàcia per alleujar aquest tipus de dolor, fins i tot en el cas de tractament prolongat (3 anys). L'eficàcia es va confirmar en un assaig clínic aleatoritzat en 20 pacients. D'altra banda, uns altres dos petits assajos clínics van ser negatius (120) i no tenen la indicació aprovada per al seu ús.

Casos anecdòtics d'eficàcia en síndrome regional complexa i la vulvodínia (114).

Els efectes adversos són somnolència, mareig, atàxia, cefalea, tremolor, disàrtria, diplopia, nàusea, vòmits, astènia i alteracions del comportament.

La pregabalina està indicada en el tractament del DN perifèric i central. Les situacions més avaluades han estat la neuropatia diabètica i la neuràlgia postherpètica.

En una metaanàlisi de 14 estudis en pacients amb neuràlgia postherpètica -5-, neuropatia diabètica dolorosa -7- o dolor central -2- es va concloure que la pregabalina a dosis de 300, 450 i 600 mg al dia era més eficaç que el placebo per alleujar el dolor de manera moderada o significativa. A dosis de 150 mg/d no va ser eficaç (121).

Altres estudis no inclosos en aquesta metaanàlisi són: 1 en 40 pacients amb dolor central (21 per trauma o lesió del cordó espinal) que van respondre més al tractament amb pregabalina (150-600 mg/d) que amb placebo.

A la neuropatia perifèrica l'administració de pregabalina (150-600 mg) durant 14 setmanes va ser similar al placebo per alleugerir el dolor (122).

En una sèrie de 55 pacients amb DN de diverses etiologies i refractaris a altres tipus de tractament, la pregabalina es va mostrar eficaç en disminuir el dolor en un 24,6% als 28 dies de tractament (de  $6,5 \pm 1,7$  a  $4,9 \pm 1,8$ ), amb dosis finals de  $348 \pm 161$  mg/d (123).

Resultats similars es van obtenir en una altra sèrie de 81 pacients amb neuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica (124).

Els efectes adversos més freqüents van ser somnolència, vertigen, sequedat de boca, alteracions de la visió (visió borrosa, diplopia, ambliopia), confusió, edema perifèric, augment de pes, pensament anòmal. No té interaccions rellevants amb altres fàrmacs.

En estudis preliminars es va suggerir un efecte analgèsic del topiramant en pacient amb neuràlgia del trigemin; aquest efecte no es va confirmar en un AC aleatoritzat i controlat amb placebo (125).



### **Estudis comparatius amb tractament actiu**

Hi ha molt pocs estudis comparatius directes entre les diferents opcions farmacològiques. La majoria de les dades comparatives s'han fet de manera indirecta amb les dades dels estudis comparatius amb placebo.

Una metaanàlisi de 25 AC que comparen diversos fàrmacs amb placebo, en pacients amb polineuropatia diabètica, va mostrar que els antidepressius tricíclics i els anticonvulsivants tradicionals (àcid valproic, carbamazepina, lamotrigina) eren millor per alleujar el dolor que els anticonvulsivants de nova generació (gabapentina, pregabalina, oxcarbazepina). La odds ratio (OR) per alleujar el dolor en un 50% va ser de 22,24 (5,83-84,75 per ADT; 5,33 (1,77-16,02) per anticonvulsivants tradicionals i 3,25 (2,27-4,66) per anticonvulsivants de nova generació (100).

Una metaanàlisi de tres estudis comparatius directes de gabapentina amb antidepressius tricíclics no va demostrar diferències entre ells en la disminució del dolor (RR = 0,99; IC del 95% de 0,76-1,29) en pacients amb polineuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica (126).

Una metaanàlisi va comparar de manera indirecta l'eficàcia i tolerabilitat de duloxetina (3 estudis), pregabalina (6) i gabapentina (2) en pacients amb neuropatia diabètica dolorosa, sense trobar diferències significatives (127).

La metaanàlisi (98;114) de 28 AC que va comparar l'eficàcia i seguretat de diversos fàrmacs (antidepressius tricíclics, gabapentina, pregabalina, duloxetina, venlafaxina) respecte al placebo, en pacients amb diversos tipus de DN, no va trobar diferències ni en la resposta parcial del dolor (disminució del dolor en un 30%), ni en la resposta total (disminució del 50%).

### **Opiacis**

El tractament amb opiacis del DN ha estat sovint qüestionat per la preocupació existent sobre la seva eficàcia, el potencial desenvolupament de tolerància, el risc d'addicció i els efectes adversos associats. Actualment, existeixen diversos assaigs clínics aleatoritzats que han demostrat que el opiacis són efectius per al tractament del DN; així i tot, es consideren un tractament de 2a – 3a línia a causa del seu perfil d'efectes adversos (30).

Una metaanàlisi de 22 estudis (14 amb una durada <24 h i 8 amb una durada intermèdia d'uns 28 dies [8-56]) demostra eficàcia dels opiacis en el control del DN en els 8 estudis de durada mitjana. Els opiacis avaluats van ser morfina i oxicodona d'alliberació prolongada i metadona. El comparador sempre ha estat placebo i les indicacions avaluades van ser neuropatia diabètica (oxicodona), neuràlgia postherpètica (morfina, oxicodona, metadona), dolor del membre fantasma (morfina) i DN mixt (morfina, metadona, levorfanol) (128).

Una altra metaanàlisi dels mateixos autors mostra que el tractament amb opiacis (morfina, alfentanil, oxicodona) millora el dolor provocat, com l'al·lodínia mecànica o la provocada pel fred, en pacients amb DN perifèric (129).



La morfina és l'opiàci major que té més experiència d'ús i està disponible per administrar per totes les vies. Els efectes adversos més comuns són: restrenyiment, sedació, nàusees, mareig, vòmits, cefalea, diaforesi, somnolència, pruíja i boca seca. El risc de deteriorament cognitiu ha estat valorat com a poc significatiu, encara que altes dosis de morfina (>300 mg/d) podrien provocar-lo (II) (130). Malgrat el seu efecte analgèsic, els efectes adversos dels opiàcis poden ser un problema, que molt sovint porta els pacients a deixar el tractament. Per aquesta causa els efectes col·laterals han de tractar-se enèrgicament. En tractaments prolongats cal administrar un antiemètic, per exemple: metoclopramida, 10 mg cada 4-8 hores. En malalts allitats i ancians cal un laxant; per exemple, lactulosa: 10 g/12 hores, per via oral.

L'oxicodona és un opiàci major, que es va incloure a la Guia farmacoterapèutica de l'HUVH per a pacients amb dolor oncològic o neuropàtic en els quals el tractament amb morfina no aconsegueix un bon control del dolor o els efectes adversos no es toleren. Els efectes indesitjables són els propis dels opiàcis (vegeu *Morfina*).

La metadona és un opiàci major més potent que la morfina (unes 6 vegades). Té una semivida d'eliminació molt llarga i és de difícil titulació i maneig, per la qual cosa el seu ús està reservat a Unitats específiques. Els efectes indesitjables són els propis dels opiàcis (vegeu *Morfina*).

El tramadol té una potència analgèsica moderada i sostre analgèsic. És un analgèsic opiàci atípic amb un doble mecanisme d'acció: dèbil afinitat pel receptor opioide  $\mu$  i inhibició de la recaptació de noradrenalina i serotonina (semblant a l'acció dels antidepressius tricíclics).

En quatre assaigs clínics el tramadol va ser més eficaç que el placebo en el tractament del DN (neuràlgia postherpètica, neuropatia diabètica, polineuropatia), però no hi ha estudis suficients per establir conclusions sobre si és més efectiu que els antidepressius o la morfina (131).

En el tractament del DN de pacients amb càncer (un estudi en 36 pacients) va demostrar ser significativament més eficaç que el placebo respecte a canvis en la intensitat del dolor, canvis a l'escala funcional de Karnofsky, en la disminució de l'ús d'antiepilèptics i millores de la qualitat de vida (132).

Els efectes secundaris més freqüents del tramadol són els propis dels opiàcis (vegeu *Morfina*). El tramadol s'ha associat amb un augment del risc de patir crisis convulsives, principalment en persones amb antecedents d'accidents vasculars cerebrals, alcoholisme i polimedicats. Està contraindicat en persones amb antecedents d'epilèpsia. També s'ha associat amb hemorràgies greus quan es prescriu juntament amb anticoagulants orals.



## Dosificació dels opiacis

La dosificació dels opiacis ha de ser titulada individualment segons la seva eficàcia i l'aparició d'efectes adversos. Si es presenta el fenomen de tolerància, és necessari rotar l'opiaci.

	Dosi inicial	Dosi habitual de manteniment
Morfina d'alliberació ràpida	5-10 mg/4 h	Segons la resposta dels pacients i l'aparició d'efectes adversos
Morfina d'alliberació prolongada	5-10 mg/12 h	Segons la resposta dels pacients i l'aparició d'efectes adversos
Oxicodona d'alliberació prolongada	5 mg/12 h	Segons la resposta dels pacients i l'aparició d'efectes adversos
Tramadol	25-50 mg/24 h	Dosi màxima 400 mg/d (300 mg/dia en >75 a)

## Tractaments tòpics

La capsaïcina és un alcaloide derivat del bitxo que actuaria depleccionant la substància P localment en les terminals neurològiques sensorials. Aplicada tòpicament pot proporcionar algun alleujament del dolor en alguns pacients amb neuropaties doloroses.

Quatre assaigs clínics en neuropatia diabètica, que inclouen 114 pacients tractats amb capsaïcina al 0,075% i 165 amb el vehicle de la crema, quatre vegades al dia durant 4-8 setmanes, suggereixen un benefici petit. Un AC en pacients amb neuràlgia postherpètica (16 capsaïcina, 10 controls) i un altre AC (13 capsaïcina, 10 controls) en dones amb dolor postmastectomia, suggereixen un benefici que no arriba a ser significatiu (133).

Una altra metaanàlisi de les mateixes característiques que inclou 6 AC (389 pacients) que comparen capsaïcina al 0,075% amb placebo i dues amb capsaïcina al 8%, mostra resultats similars (134).

Els efectes adversos més freqüents de la capsaïcina són la sensació de cremada, la coïssor i l'eritema.





La lidocaïna és un anestèsic local que deu el seu efecte a l'estabilització de la membrana neuronal, que és la responsable d'afavorir la regulació inhibidòria dels canals de sodi que provoquen la reducció del dolor.

L'eficàcia dels pegats de lidocaïna ha estat avaluada principalment en el tractament de la neuràlgia postherpètica.

En aquesta indicació hi ha publicades almenys 4 revisions sistemàtiques. En una es conclou que l'eficàcia dels pegats de lidocaïna és incerta perquè no hi ha assaigs clínics adequats (71). En dues, que el tractament amb lidocaïna tòpica és eficaç i amb pocs efectes adversos per al tractament del dolor de la neuràlgia postherpètica (102;135). Només a la quarta es fa una anàlisi conjunta de les dades, inclou tres AC amb un total de 182 pacients tractats i 132 controls, però només se'n poden metaanalitzar dos. La diferència de mitjanes ponderades va ser de 0,42 (IC del 95% de 0,14-0,69),  $p = 0,003$ , però la magnitud de l'alleujament del dolor va ser petita (136).

Un AC doble cec, aleatoritzat i encreuat en 58 pacients (40 amb neuropatia perifèrica i 22 amb neuràlgia postherpètica) va mostrar una reducció del dolor en els pacients tractats amb lidocaïna al 5% en comparació al placebo. La taxa de resposta va ser de 31% vs 8,1%, però la taxa d'abandonaments va ser alta en els tractats amb lidocaïna, del 33 al 35%.

En un AC doble cec, aleatoritzat i encreuat es va comparar la lidocaïna al 5% en pegats amb amitriptilina tòpica al 5% i amb placebo, en 35 pacients amb DN postquirúrgic, neuràlgia postherpètica o neuropatia diabètica amb al·lodínia o hiperalgèsia. Només els pacients amb pegats de lidocaïna van presentar una reducció en la intensitat del dolor però amb una repercussió clínica mínima (137).

En un AC aleatoritzat i obert es va comparar el pegat de lidocaïna al 5% (màxim tres al dia) amb naproxèn oral (500 mg/12 h), administrats durant 6 setmanes a 100 pacients amb síndrome del tunel carpià. Els dos tractaments van reduir de manera significativa la puntuació mitjana de dolor (al voltant d'un punt i mig) al final del tractament respecte del basal que tenien els pacients, però no hi van haver diferències significatives entre ells (138).

En una petita sèrie de 16 pacients amb DN de diversa etiologia (posttoracotomia, neuràlgia intercostal, polineuropatia diabètica, meràlgia parestèsica, radiculopatia, postmastectomia i altres) i refractaris o intolerants a altres tractaments, el 81% va notificar alleujament moderat o important del dolor amb el tractament afegit dels pegats de lidocaïna. S'han notificat resultats similars en altres sèries de pacients.

### **Tractaments combinats**

En dotze pacients amb neuropatia diabètica que no responia a gabapentina, a l'afegir-li venlafaxina es va millorar el dolor i la qualitat de vida en comparació als que van rebre gabapentina més placebo (139).



L'associació de gabapentina i morfina va ser superior a gabapentina sola, morfina sola o lorazepam, en un estudi creuat entre 57 pacients amb neuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica (140). D'altra banda, en un altre estudi no es va demostrar efecte additiu de l'oxicodona afegida a la pregabalina (141).

En 45 pacients amb neuropatia diabètica o neuràlgia postherpètica el dolor va ser menor en els tractats amb la combinació de gabapentina més amitriptilina que en els tractats amb monoteràpia d'un dels dos fàrmacs (142).



### 19.3.1 Annex III-B

Taula de síntesi d'evidència dels *fàrmacs actius en comparació amb placebo* en diverses situacions de DN crònic (30;97;143;144)

Fàrmac	Autor	N-estudis/ N-pacients	Desenllaç	Magnitud del benefici relatiu <sup>1</sup>	NNT (IC del 95%)	NNH <sup>2</sup> (IC del 95%)
<b>Qualsevol tipus de DN</b>						
<b>Antidepressius tricíclics (ADT)</b>						
Diversos ADT	Saarto i Wiffen, 2008	17/896	Millora global- alleujament moderat o millor	2,1(1,8-2,5)	3,6(3-4,5)	
Amitriptilina	Saarto i Wiffen, 2008	10/588	Millora global- alleujament moderat o millor	2,23(1,35-3,69)	3,1(2,5-4,2)	28(17-68) <sup>R</sup> 6(4,2-10,7) <sup>NR</sup>
Desipramina	Saarto i Wiffen, 2008	2/78	Millora global- alleujament moderat o millor	5,75(2,19-15,08)		
Imipramina	Saarto i Wiffen, 2008	2/58	Millora global- alleujament moderat o millor	19,00(3,97-90,84)		
<b>Antidepressius inhibidors de la recaptació de serotonina-noradrenalina (IRSN)</b>						
Diversos IRSN	NICE, 2010	4/1356 7/1590	Alleujament 50%	1,65(1,42-1,91)	4,9(3,9-6,8)	14,6(10,4-24,6) <sup>R</sup>
Venlafaxina	Saarto i Wiffen, 2008	3/200	Millora global- alleujament moderat o millor	2,16(1,50-3,11)	3,1(2,2-5,1)	16(8-436) <sup>R</sup> 9,6(3,5-13) <sup>NR</sup>
<b>Anticonvulsivants</b>						
Gabapentina	NICE, 2010	7/1237	Millora global	2,18(1,81-2,63)	4,2 (3,5-5,4)	12,1 (8,5-21,0) <sup>R</sup> 5,5 (4,5-6,9) <sup>M</sup> 6,9 (5,3-9,7) <sup>S</sup> 16,5 (8,1-∞) <sup>F</sup> 3,9 (3,2-5,2) <sup>NR</sup>
Pregabalina	NICE, 2010	5/1388	Millora global	1,90 (1,57-2,30)	4,6(3,7-6,1)	13,6 (10,6-19,5) <sup>R</sup> 6,4 (5,5-7,7) <sup>M</sup> 9,4 (7,8-11,8) <sup>S</sup> 12,8 (10,2-17,0) <sup>P</sup> 36,3(22,8-89,4) <sup>TM</sup> 3,9 (3,0-5,7) <sup>NR</sup>
Lamotrigina	NICE, 2010	2/270	Millora global	1,56(1,15-2,12)	4,7 (3,0-10,9)	20,4(13,0-47,5) <sup>R</sup>
<b>Opiacis</b>						
Opiacis majors	Eisenberg E, 2005	8/403	Millora de l'escala EVA	Diferència de mitjats: -14 (-18 a -		3,6 (2,9-4,8) <sup>N</sup> 4,6 (3,4-7,1) <sup>C</sup> 5,3 (3,7-8,3) <sup>S</sup>



				10)		6,2 (4,6-11,1) <sup>VO</sup> 6,7 (4,8-10) <sup>VE</sup>
Tramadol	Hollingshead J, 2008	3/269	Alleujament 50%	1,70 (1,36 - 2,14)	3,8 (2,8-6,3)	5,37 (1,62-17,74) <sup>R</sup>
<b>Tractaments tòpics</b>						
Capsaicina 0,075%	Derry Sh, 2009	6/389	Alleujament >40%	1,6 (1,2-21)	6,6 (4,1-17)	2,5 (2,1-3,1) <sup>RC</sup>
Capsaicina 8%		2/709	Alleujament 30%	1,4 (1,1-1,7)	12 (6,4-70)	94% eritema 21% dolor
Lidocaïna						
<b>Neuropatia diabètica</b>						
<b>Antidepressius</b>						
ADT	Saarto i Wiffen, 2008	5/177	Alleujament moderat o millor	12,41(5,27-29,22)	1,3(1,2-1,5)	
Amitriptilina, 150 mg	Max i cols, 1992a	1/27	Canvis en la intensitat	0,32(0,28-0,36)		
Desipramina, 150 mg	Max i cols, 1992a	1/28	Canvis en la intensitat	0,32(0,28-0,36)		
Desipramina, mitjana 201 mg	Max i cols, 1991	1/40	Escala de millora global	5,5(1,39-21,72)	2,2(1,4-5,1)	NS
Duloxetina, 20 mg	Lunn MPT, 2009	1/213	Alleujament 50%	1,43 (0,98-2,09)	NS	
Duloxetina, 60 mg	Lunn MPT, 2009	3/655	Alleujament 50%	1,65 (1,34-2,03)	6 (5-10)	17 (12-50)
Duloxetina, 120 mg	Lunn MPT, 2009	3/655	Alleujament 50%	1,66 (1,35-2,04)		
Duloxetina, 20, 60, 120 (totes les dosis)	Lunn MPT, 2009	3/1102	Alleujament 50%	1,63 (1,35-1,97)		
Fluoxetina, 40 mg	Max,1992a	1/27	Canvis en la intensitat	0,20 (0,16-0,24)	NS	NS
Imipramina, 100 mg	Kvinesdal,1984	1/24	Escala de millora global	8,0 (1,17-54,50)	1,7 (1,2-3,3)	NS
Imipramina, 100 mg o amitriptilina, 100 mg	Turkington, 1980	1/59	Alleujament moderat o millor	41,48 (2,68-641,61)		
Imipramina, mitjana 178 mg	Sindrup i cols, 1989	1/18	Escala de millora global	8,0 (1,24-51,51)		
Nortriptilina, 30 mg	Gomez-Perez i cols, 1985	1/36	Alleujament moderat o millor	16,0 (2,37-108,24)	1,2 (1,0-1,5)	NS
Paroxetina, 40 mg	Sindrup,1990a	1/40	Alleujament dolor		2,9 (1,6-12,4)	NS
Venlafaxina, 75/150/225 mg	Rowbotham, 2004	1/244	Alleujament 50%		4,5 (2,7-13,5)	NS
<b>Anticonvulsivants</b>						
Carbamazepina	Wiffen, 2008a	1/30	Millora global	1,47 (1,10-1,97)	2,3 (1,6-3,8)	3,7 (2,4-7,8) <sup>NR</sup>
Gabapentina	Wiffen, 2008b	4/281	Alleujament 30-60%	2,21 (1,65-2,96)	2,9 (2,2-4,3)	3,7(2,4-5,4) <sup>NR</sup>
Pregabalina 150	Moore, 2009	2/359	Alleujament 50%	1,1 (0,8-1,6)	ND	ND
Pregabalina 600		3/819	Alleujament 30%	1,5 (1,3-1,7)	5,1(3,8-7,8)	8,8(7,0-12) <sup>S</sup>
Pregabalina 600		6/1360	Alleujament 50%	1,7 (1,5-2,0)	5,0 (4,0-6,6)	2,8(2,5-3,2) <sup>M</sup> 8,8(6,8-12) <sup>R</sup>
Topiramata	Raskin, 2004	1/323	Alleujament 30%	1,46 (1,09-1,96)	6,4 (3,8-24,4)	6,1 (5,1-7,6) <sup>R</sup>
			Alleujament 50%	1,69 (1,12-2,53)	6,9 (4,2-25,4)	16,7 (11,8-28,2) <sup>S</sup> 20,9 (12,3-68,7) <sup>F</sup>
Topiramata	Thienel, 2004	3/1259	Reducció en la puntuació de l'EVA	No diferències	NS	NS
Lamotrigina	Wiffen, 2008c	1/59	Alleujament 50%	No diferències	NS	NS
Oxcarbamazepina	Dogra 2005	1/146	Alleujament 30%	1,57(1,01-2,44)	6,1(3,2-147,4)	5,3(4,1-7,4) <sup>R</sup>



			Alleujament 50%	1,91(1,08-3,39)	6,0(3,3-43,2)	5,9(4,6-8,3) <sup>m</sup> 20,5 (11,9-72,4) <sup>s</sup>
Oxcarbazepina	NICE, 2010	2/378	Millora global	1,16 (0,90-1,49)	NS	
<b>Opiacis</b>						
Oxicodona	Gimbel 2003	1/115	Escala numèrica d'11 punts	-2,6 versus -1,5 P= 0,004	ND	2,6 (2,0-3,5) <sup>S</sup> 3,5 (2,5-6,0) <sup>N</sup> 4,7 (3,0-11,2) <sup>V</sup> 5,5 (3,5-11,1) <sup>VO</sup>
Oxicodona	Watson, 2003	1/36	Reducció en la puntuació de l'EVA	-2,8 versus -1,7 P = 0,0005	2,6	ND
Tramadol	Harati 1998	1/91	Millora de la intensitat del dolor	1,9 (1,3-2,7)		
<b>Tractaments tòpics</b>						
Capsaïcina 0,075%	Zhang, 1994	4/309	Millora global	1,5 (1,2-1,8)	4,2 (2,9-7,5)	ND
<b>Polineuropatia no diabètica</b>						
Amitriptilina, 75 mg	Vrethem i cols., 1997	1/66	Alleujament 30%	3,00(1,58-5,68)	2,4(1,6-4,8)	NS
Imipramina, 150 mg	Sindrup i cols., 2003	1/58	Millora global		2,4(1,6-4,8)	NS
Venlafaxina, 225 mg	Sindrup i cols., 2003	1/59	Millora global	3,87(0,90-16,70)	5,1(2,6-68,8)	NS
Tramadol	Sindup 1999	1/ 34	Millora escala numèrica		4,3 (2,4-20)	
Capsaïcina 0,075%	Low, 1995	1/40	Millora global	NS		
Lidocaïna 5%	Meier, 2003	1/58	Reducció 30% Reducció 50%	41% vs 8,6% 31% vs 8,1%	3,6 (2,6-107-5) 4,4 (2,5-17,5)	ND
<b>Neuràlgia postherpètica</b>						
<b>Antidepressius</b>						
ADT	Saarto i Wiffen, 2008	4/219	Alleujament moderat o millor	2,33(1,70-3,19)	2,7(2-4,1)	
Amitriptilina, 25 mg	Bowsher, 1997	1/74	Absència de dolor	1,38(1,03-1,85)		
Amitriptilina, mitjana 65 mg	Max i cols., 1988	1/59	Escala de millora global	2,94(1,12-7,73)	4,1(2,1-82,1)	NS
Amitriptilina, mitjana 73 mg	Watson i cols., 1982	1/48	Escala de millora global	8,00(2,06-31,07)	1,6(1,2-2,4)	NS
Desipramina, mitjana 167 mg	Kishore-Kumar i cols., 1990	1/38	Escala de millora global	6,00(1,55-23,27)	1,9(1,3-3,7)	NS
Nortriptilina, mitjana 89 mg o desipramina, mitjana 63 mg	Raja i cols., 2002	1/113	Alleujament dolor		4,0(2,6-8,9)	9,9(5,3-84,6)
<b>Anticonvulsivants</b>						
Gabapentina	Wiffen, 2008b	2/428	Escala de millora global	2,50(1,80-3,48)	3,9(3-5,7)	3,7(2,4-5,4)
Gabapentina	Hempenstall, 2005	3/559	Alleujament 50%	2,65 (1,9-3,6)	4,39 (3,34-6,07)	4,07 (3,15-5,74) <sup>NR</sup> 12,25 (7,69-30,2) <sup>R</sup>



Pregabalina 150 mg	Moore, 2009	1/180	Alleujament 30%	2,3 (1,4-3,8)	4,6 (2,9-11)	12 (7,3-34) <sup>S</sup>
Pregabalina 300 mg		2/369	Alleujament 30%	2,1 (1,5-2,7)	4,0 (2,9-6,5)	4,7 (3,7-6,5) <sup>M</sup>
Pregabalina 600 mg		3/537	Alleujament 30%	2,5 (2,0-3,2)	2,7 (2,2-3,4)	3,8 (3,2-4,9) <sup>M</sup>
Pregabalina 150 mg		1/527	Alleujament 50%	2,3 (1,6-3,4)	6,9 (4,8-13)	
Pregabalina 300 mg		4/713	Alleujament 50%	2,5 (1,9-3,4)	5,1 (3,9-7,4)	9,3 (6,5-16) <sup>R</sup>
Pregabalina 600 mg		4/732	Alleujament 50%	2,7(2,1-3,5)	3,9(3,1-5,1)	7,1 (5,3-11) <sup>R</sup>
Pregabalina	Hempenstall, 2005	2/411	Alleujament 50%	2,56 (1,8-3,64)	4,93 (3,66-7,58)	
<b>Opiacis</b>						
Opiacis majors	Hempenstall, 2005	2/211	Alleujament 50%	3,89 (2,23-6,77)	2,67 (2,07-3,77)	3,57 (2,16-10,23)NR 6,29 (4,16-12,8) <sup>R</sup>
Tramadol	Boreau 2003	1/108	Alleujament 50%	1,37 (1,04-1,8)	4,76 (2,61-26,97)	
<b>Tractaments tòpics</b>						
Capsaïcina	Hempenstall, 2005	2/175	Alleujament 50%	1,98 (1,33-2,95)	3,26 (2,26-5,85)	3,94 (2,5-8,6) <sup>NR</sup> 4,67 (3,13-9,19) <sup>R</sup>
Lidocaïna 5%	Galer 2002	1/96	Escala de millora global	-15,3 vs -7,7 P= 0,043		NS
Lidocaïna 5%	Hempenstall, 2005	1/64	Alleujament 50%	2,23 (1,45-3,44)	2 (1,43-3,31)	16 (6,07-3,46) <sup>NR</sup>
Lidocaïna 5%	Khalin 2008	2/220	Reducció en la puntuació de l' EVA	0,42 (0,14-0,69) p = 0,003	ND	ND
<b>DN secundari a tractament de càncer</b>						
Amitriptilina, 100 mg	Kalso i cols., 1996	1/30	Alleujament dolor		2,5(1,4-10,6)	5(2,7-40,5)
Venlafaxina, 75 mg	Reuben i cols., 2004	1/95	Milloria global	2,56(1,56-4,21)		
Tramadol	Arbaiza 2007	1/36	Millora intensitat dolor (EVA)	57% versus 39% P < 0,001	ND	(17% vs 0%) <sup>R</sup>
Gabapentina	Caraceni 2005	1/121	Puntuació escala numèrica de 0-10	4,6 vs 5,4 p = 0,025	ND	Disestèsia (p=0,008)
Capsaïcina	Watson 1992	1/13	Alleujament 50%	2,05 (0,73- 5,8)	NS	8,3 (5,9-12,9) <sup>R</sup> 2,6 ( 2,3-3,2) <sup>CO</sup>
<b>Neuràlgia del trigemin</b>						
Carbamazepina	Wiffen, 2008a	3/505	Qualsevol alleujament del dolor	4,83 (3,39-6,89)	2,6 (2,0-3,4)	3,7 (2,4-7,8)
Lamotrigina	Wiffen, 2008a	1/14	Millora escala verbal	2,36 (0,49-11,34)	NS	ND
<b>Dolor central</b>						
Amitriptilina, 75 mg	Leijon i cols, 1989	1/30	Millora global	10,00(1,46-68,69)	1,7(1,2-3,1)	NS
Amitriptilina, mitjana 50 mg	Cardenas i cols, 2002	1/84	Alleujament del dolor	NS	NS	NS
Trazodona, 150 mg	Davidoff i cols, 1987	1/18	Alleujament del dolor	1,33(0,41-4,33)		
Pregabalina 600	Moore, 2009	1/136	Alleujament 30%	3,1 (1,6-6,1)	3,5 (2,3-7,0)	4,0 (2,6-8,3) <sup>S</sup>
Pregabalina 600		2/176	Alleujament 50%	3,6 (1,5-8,4)	5,6 (3,5-14)	7,8 (4,1-82) <sup>M</sup>
Topiramata	Khoromi, 2005	1/45	% de reducció en la puntuació de l'EVA	No diferències	NA	NA
Lamotrigina	Breuer, 2007	1/12	Millora global	NS	NS	NS



Morfina	Khoromi 2007	1/28	Millora global del dolor	1,22 (0,64-2,31)	NS	6,9 (3,7-22,0) <sup>R</sup>
<b>Membre fantasma</b>						
Morfina	Wu 2008	1/35	Alleujament 30%	1,49 (1,01-2,21)	4,6 (2,5-68,3)	2,5 (2,0-3,8) <sup>C</sup>
	NICE, 2010	2/47	Alleujament 50%	1,75 (1,04-2,96)	5,1 (2,8-44,5)	6,7 (3,8-23,5) <sup>S</sup>
<b>Dolor facial atípic</b>						
Dotiepina (dosulepina), mitjana 130 mg	Feinmann i cols, 1984	1/93	Alleujament moderat del dolor	1,52(1,06-2,18)		
Fenzelina, 45 mg	Lascelles, 1966	1/40	Millora global	2,14(1,12-4,10)		
<b>Neuropatia en VIH</b>						
Amitriptilina, 25-100 mg	Kieburz, 1998	1/96	Alleujament del dolor	NS	NS	NS
Amitriptilina, 25-75 mg	Shlay i cols, 1998	1/108	Alleujament del dolor	NS	ND	ND
Pregabalina	Simpson, 2010	1/302	Millora escala numèrica 11 punts	-2,88 vs -2,63 p = 0,3941	NS	Somnolència i mareig
Lamotrigina	Wiffen, 2008c	1/42	Millora escala verbal	2,0 (1,1-3,6)	4,3 (2,3-37)	ND
Lidocaïna	Estanislao, 2004	1/120	Millora global	2,25 vs 2,23 p= 0,715	NS	NS

<sup>1</sup>Està expressat en RR (risc relatiu), OR (*odds ratio*) diferències entre mitjanes (tots amb intervals de confiança del 95% o desviació estàndard)

<sup>2</sup>El nombre d'estudis pot variar en funció de l'efecte indesitjable avaluat

IRSN: inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina (duloxetina, venlafaxina).

ND: dades no disponibles

NS: no significatiu

<sup>C</sup>Constipació. <sup>CO</sup>Coïssor. <sup>F</sup>Fatiga. <sup>M</sup>Mareigs. <sup>N</sup>Nàusea. <sup>NR</sup>Efectes adversos menors (no retirada del tractament). <sup>P</sup>Augment de pes. <sup>R</sup>Retirada de tractament per efectes adversos. <sup>RC</sup>Reacció cutània, <sup>S</sup>Somnolència. <sup>TM</sup>Trastorn de la marxa. <sup>VE</sup>Vertigen. <sup>VO</sup>Vòmits.



**Taula de síntesi d'evidència dels fàrmacs actius en comparació amb diverses situacions de DN**

Fàrmacs	Autor	N-estudis/ N-pacients	Desenllaç	Magnitud del benefici <sup>1</sup>	NNT (IC del 95%)	NNH (IC del 95%)
<b>Qualsevol tipus de DN</b>						
Amitriptilina vs altres ADT <sup>3</sup>	Saarto i Wiffen, 2008	5/200	Millora global o alleujament del dolor	1,1(0,9-1,3)	NS	
Gabapentina 3.600 mg + nortriptilina 100 mg vs gabapentina 3.600 mg	Gilron i cols, 2009	90	Millora dolor diari	-0,9 (-1,4- -0,3)		
Gabapentina 3.600 mg + nortriptilina 100 mg vs nortriptilina 100 mg	Gilron i cols., 2009	90	Millora dolor diari	-0,6(-1,1—0,1)		
Anticonvulsivants vs IRSN vs ADT	Iskedjian 2009	2287	Millora 30% Millora un 50%	54,4% vs 49,7%vs 59,4 42,3% vs 38,3% vs 46% (estimada)	3,5 vs 4,2 vs 3,0 4,6 vs 5,7 vs 3,9	Retirades: 12,3 % vs 12,0% vs 11,7%
<b>Neuropatia diabètica</b>						
ADT vs anticonvulsivants	Saarto i Wiffen, 2008	3/66	Alleujament dolor	1,3 (0,9-1,8)	NS	
Amitriptilina, 53 mg vs gabapentina 1.785 mg	Dalocchio, 2000	1/25	Millora global	0,95 (0,50-1,80)	NS	
Amitriptilina, 75 mg vs carbamazepina 200-800 mg	Leijon i cols., 1989	29	Millora global	1,87 (0,85-4,11)	NS	
Amitriptilina, 59 mg vs gabapentina 1.565 mg	Morello, 1999	1/42	Millora global	1,27 (0,77-2,11)	NS	
Duloxetina vs gabapentina	Quilici, 2009	5/793	Reducció dolor 24 h	0,270 (-0,469-1,022)	NS	Menys mareigs amb duloxetina
Duloxetina vs pregabalina	Quilici, 2009	9/1687	Reducció dolor 24 h	-0,248 (-0,667-0,667)	NS	Menys mareigs amb duloxetina
<b>Polineuropatia</b>						
Imipramina 150 mg vs venlafaxina 225 mg	Sindrup, 2003	1/66	Millora global	1,75(0,85-3,60)	NS	4,1(2,3-27,9) <sup>SB</sup>
<b>Neuràlgia postherpètica</b>						
Clomipramina 100 mg vs tramadol 600 mg	Göbel i Stadler, 1997	1/35	Millora global	0,6 (0,3-1,1)		
Amitriptilina, 150 mg vs lorazepam, 6 mg	Max i cols., 1988	1/62	Millora global	3,1(1,4-7,1)		
Amitriptilina, 125 mg vs capsàicina tòpica	Biesbroeck, 1995	1/235	Millora global	NS		
Nortriptilina, 50-100 mg vs gabapentina, 900-2.700 mg	Chandra, 2006	1/70	Alleujament 50%	1,21(0,51-2,90)	NS	NS
Opiacis vs ADT	Raja 2002	1/76	Millora d'escala de 0 a 10	-2,1 vs -1,4 P= 0,06	NS	





<b>Neuràlgia del trigemin</b>						
Oxcarbazepina vs carbamazepina	Gronseth, 2008	2/130	Alleujament 50%	(58% vs 62%)	NS	NS
<b>Dolor central</b>						
Amitriptilina, 75 mg vs carbamazepina 200-800 mg	Leijon i cols, 1989	1/29	Millora global	1,87(0,85-4,11)	NS	NS
Amitriptilina, 150 mg vs gabapentina, 3.600 mg	Rintala, 2007	1/44	Alleujament 30%	2,60 (1,12-6,05)	2,8 (1,7-14,1)	NS

<sup>1</sup>RR: risc relatiu o OR

<sup>2</sup>ND: dades no disponibles

<sup>3</sup>Amitriptilina vs clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina

NS: no significatiu

<sup>SB</sup>Sequedat de boca



## 19.4. Annex IV

### **Recomanacions en poblacions especials: ancians, pacients polimedcats, embarassades i pacients amb comorbiditat**

1. Els pacients grans són més susceptibles als efectes adversos dels ADT (anticolinèrgics, hipotensió i efecte sedant) i tenen més dificultat per tolerar les dosis terapèutiques (145). Requereixen dosis inicials més baixes (la meitat o menys de la normal) i titulació més lenta. Ex: 10-25 mg/d d'amitriptilina en dosis dividides (o en dosi única en allitar-se) i incrementar lentament si és necessari, sense superar els 75 mg/d.

Amb carbamazepina poden presentar amb més facilitat hiponatrèmia, per la qual cosa s'han de monitorar els nivells plasmàtics de sodi durant els primers mesos de tractament. També s'ha d'iniciar amb dosis baixes i titular-les lentament. La gabapentina i la pregabalina poden produir efectes adversos en el sistema nerviós central (somnolència, mareigs o vertígens). Les dosis màximes tolerades en els assaigs clínics que han inclòs pacients de més de 65 anys és de 3.600 mg/d de gabapentina i de 600 mg/d de pregabalina. No obstant, atès que aquests pacients hi solen tenir una funció renal alterada, s'ha de titular la dosi en funció de l'aclariment de creatinina.

Aquests pacients també hi tenen augmentada la susceptibilitat als efectes depressors centrals dels opiacis. Poden ser suficients dosis més baixes que les utilitzades en adults joves. Cal tenir cura de la constipació i administrar un laxant, per exemple lactulosa: 10 g/12 hores via oral.

2. En pacients cardíopates s'ha de tenir precaució amb els ADT (taquicàrdia, hipotensió ortostàtica, alteracions de la conducció cardíaca) i la venlafaxina (hipertensió arterial).
3. En cas d'hepatopatia s'han d'ajustar les dosis dels fàrmacs en funció del grau d'afectació hepàtica i de les característiques del fàrmac (metabolització o no al fetge, el grau d'extracció hepàtica, i el de fixació a proteïnes plasmàtiques). Els derivats opiacis poden precipitar encefalopatia hepàtica i el paracetamol en pacients alcohòlics dosis de 3-4 g, ja poden ser hepatotòxiques. S'ha d'ajustar la dosi d'opiacis, antidepressius tricíclics.
4. En pacients que reben anticoagulants (orals o heparina), de manera profilàctica o terapèutica, el paracetamol i els opiacis no incrementen el risc de sagnat.
5. En pacients amb insuficiència renal greu:

En els pacients amb filtració glomerular <10 ml/min, cal disminuir la dosi de morfina, i evitar l'ús de petidina en pacients amb filtració glomerular <50 ml/min. L'opiaci d'elecció és la morfina.



També s'ha d'ajustar la dosi de gabapentina i pregabalina (146) segons l'aclariment de creatinina:

### Dosis de gabapentina en adults, segons la seva funció renal

Aclariment de creatinina (ml/min)	Rang <sup>1</sup> de la dosi diària total (mg/dia)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>2</sup> -600
<15 <sup>3</sup>	150 <sup>2</sup> -300

<sup>1</sup>La dosi diària total s'ha d'administrar dividida en tres preses al dia. Les dosis reduïdes són per a pacients amb deteriorament de la funció renal (aclariment de creatinina <79 ml/min).

<sup>2</sup>S'han d'administrar 300 mg en dies alterns.

<sup>3</sup>Per a pacients amb un aclariment de creatinina <15 ml/min, la dosi diària s'ha de reduir en proporció a l'aclariment de creatinina (per ex.: pacients amb un aclariment de creatinina de 7,5 ml/min han de prendre la meitat de la dosi diària que prenen els pacients amb un aclariment de creatinina de 15 ml/min).

### Dosis de pregabalina en adults segons la seva funció renal

Aclariment de creatinina (ml/min)	Dosi diària total de pregabalina*		Posologia
	Dosi inicial (mg/dia)	Dosi màxima (mg/dia)	
≥60	150	600	2VD o 3VD
≥30 - <60	75	300	2VD o 3VD
≥15 - <30	25 - 50	150	1VD o 2VD
<15	25	75	1VD
Dosis complementàries després de l'hemodiàlisi (mg)			
	25	100	Dosi única**

3VD = Tres vegades al dia. 2VD = Dues vegades al dia. 1VD = Una vegada al dia.

\*La dosi diària total (mg/dia) s'ha de dividir en les preses indicades en la posologia.

\*\*La dosi complementària és una única dosi addicional.

6. L'ús concomitant d'inhibidors (per ex.: antimicòtics azòlics) o inductors (per ex.: fenobarbital) de la CYP3A4 pot donar lloc a toxicitat o disminució de l'eficàcia de la carbamazepina. Alhora, és inductora de la isoenzima i pot disminuir l'eficàcia de fàrmacs que es metabolitzen per aquesta via (ex. topiramata, amitriptilina, imipramina, tramadol). La



pregabalina pot potenciar el deteriorament cognitiu i la funció motora general de l'oxicodona. La cimetidina, el fluconazole i els ISRS poden incrementar les concentracions dels ADT (amitriptilina, imipramina) i produir toxicitat. L'ús concomitant d'ADT amb duloxetina, venlafaxina, ISRS o tramadol pot incrementar el risc de síndrome serotoninèrgica. Els pacients tractats amb ADT mostren una resposta molt exagerada (hipertensió, arítmia) a l'administració parenteral d'adrenalina i noradrenalina.

7. En dones embarassades cal tenir en compte els riscos fetals que implica l'administració de fàrmacs.

En general, es considera preferible emprar paracetamol com a primer analgèsic.

En els casos en què sigui realment necessari es poden utilitzar els ADT (amitriptilina). Fins ara no han estat reconeguts com a teratògens importants. Si s'administren durant tot l'embaràs i fins al part poden produir efectes adversos neonatals, similars a una síndrome d'abstinència: irritabilitat, agitació, i en algun cas, convulsions. També s'ha descrit retenció d'orina i/o obstrucció intestinal amb ADT.

Els analgèsics opiacis travessen la placenta. L'ús perllongat produeix dependència materna i síndrome d'abstinència neonatal, per la qual cosa la seva administració al final de la gestació requereix una supervisió molt estricta del nou-nat.

Com a norma general no es recomana l'ús d'antiepilèptics (hi ha poca informació sobre gabapentina i pregabalina i tots els antiepileptics antics són teratogènics).

Pel que fa a la codeïna, cal evitar-ne l'ús durant tot l'embaràs.

8. En dones en període de lactància materna cal tenir en compte què els opiacis poden produir efectes adversos en el lactant però es poden administrar en dosis úniques o durant períodes de temps curts. Cal evitar petidina per la seva semivida d'eliminació prolongada i el seu metabòlit neurotòxic (norpetidina), així com la codeïna (casos descrits d'apnea en lactants) i el tramadol (manca d'informació).
9. En pacients amb dolor que no responen als analgèsics esmentats, cal revisar el diagnòstic i replantejar l'origen del dolor; es poden consultar les unitats especialitzades, una vegada descartada pel cirurgià responsable qualsevol causa relacionada amb la intervenció quirúrgica.



## **19.5 Annex V. Criteris de derivació de pacients amb DN a la Unitat de Dolor de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron**

Es diferenciaran dos tipus de derivació: preferent i ordinària

### **Criteris generals**

1. A la derivació de primera visita s'inclourà: diagnòstic etiològic, característiques del dolor, localització, intensitat i tractaments realitzats amb anterioritat
2. S'adjuntaran les proves diagnòstiques complementàries realitzades
3. Consulta prèvia a l'especialista segons la patologia, per establir o confirmar el diagnòstic)
4. Si després d'unes sis setmanes amb tractament pautat, seguint la Guia, no cedeix el dolor, s'haurien de derivar a la Unitat de Dolor

### **Patologies preferents**

Neuràlgies de trigemin diagnosticades i tractades, amb fase aguda o reaguditzacions, amb mal control del dolor.

Herpes zòster aguts de cara, coll i extremitat superior que presentin dolor intens.

Herpes zòster agut d'altres localitzacions que presentin dolor de difícil control.

Síndrome complexa de dolor regional.

### **Patologies ordinàries**

Pacients que amb els tractaments amb els fàrmacs específics descrits a la Guia, a dosis plenes, continuïn amb dolor intens o bé si presenten efectes secundaris importants que impedeixen els tractaments.



## 19.6 Annex VI

### Aspectes clínics coberts per la Guia

#### Quin és l'objectiu del maneig del DN?

El DN és molt complex i té una gran repercussió sobre la qualitat de vida de les persones que el pateixen. El principal objectiu és alleujar-lo i millorar la qualitat de vida.

#### Què cal fer de manera sistemàtica en el maneig del DN?

Cal fer una valoració i mesura de la intensitat del dolor i un tractament adient.

#### A qui s'ha de fer la valoració i mesura de la intensitat del DN?

A tots els pacients que presentin simptomatologia o clínica de DN, tant els hospitalitzats com els atesos a les consultes externes de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i d'Atenció Primària.

#### Com es pot avaluar el DN?

Les escales específiques de valoració del DN que s'han inclòs són:

Escala LANNS: conté 5 ítems que inclouen els descriptors més habituals de DN

Escala DN4: conté 10 ítems agrupats en 4 seccions

Per a la valoració dels components afectius i sensorials recomanen l'ús del qüestionari d'SF-36

#### Quins tipus de dolor experimenten els pacients amb DN?

Els pacients amb DN poden manifestar el dolor amb diferents signes i símptomes:

Al·lodínia, analgèsia, anestèsia, anestèsia dolorosa, disestèsies, dolor paroxíctic, dolor ardent, hiperalgèsia, hiperestèsies, hiperpatia, hipoalgèsia i hipoestèsia.

#### Com es classifica la intensitat del dolor referit pels pacients amb DN?

La intensitat del DN es pot classificar en quatre categories:

1. dolor absent (puntuació 0 en l'escala analògica visual i en l'escala numèrica)
2. dolor lleu (puntuació d'1 mm fins a 29 mm en l'escala analògica visual i de 0,1 fins a 2,9 en l'escala numèrica)



3. dolor moderat (puntuació de 30 mm fins a 60 mm en l'escala analògica visual, i de 3 fins a 6 en l'escala numèrica)
4. dolor intens (puntuació de 61 mm fins a 100 mm en l'escala analògica visual, i de 6,1 fins a 10 en l'escala numèrica)

### **Quan s'ha d'avaluar el dolor dels pacients?**

Cal anotar la mesura del dolor a la història clínica de manera continuada i regular durant tota l'hospitalització. També s'ha d'avaluar a les consultes externes de l'Hospital i d'Atenció Primària. A més, cal anotar la mesura del dolor cada vegada que es visiti el pacient.

### **Quins factors cal tenir en compte per establir la pauta analgèsica?**

Cal tenir en compte el tipus de dolor, si és agut o crònic, la seva intensitat, l'etiologia, si és persistent o irruptiu i l'eficàcia de cada un dels fàrmacs en les indicacions concretes.

### **Quines altres consideracions s'han de tenir en compte abans d'establir la pauta analgèsica?**

Cal considerar els antecedents d'al·lèrgia o intolerància als analgèsics, l'edat, i altres condicions fisiològiques dels pacients (embaràs, alletament...), les malalties associades i els medicaments concomitants que poden condicionar l'ús dels analgèsics. S'han d'utilitzar els fàrmacs que ajudin el correcte compliment del tractament i originin menys cost.

### **Quan cal iniciar el tractament analgèsic?**

Cal iniciar el tractament amb els analgèsics de manera ràpida quan el pacient refereixi dolor i es diagnostiqui que el dolor és de característiques neuropàtiques.

### **Com ha de ser la pauta analgèsica?**

L'administració d'analgèsics ha de ser regular i pautaada, prèvia titulació de la dosi, fins a aconseguir l'eficàcia de la dosi o que el pacient no la toleri.

### **Quina és la pauta analgèsica més adient per a cada cas?**

La pauta analgèsica s'establirà segons el tipus de dolor i la seva intensitat (lleu, moderat o intens). S'iniciarà el tractament amb un antidepressiu tricíclic i si no es controla el dolor, s'associarà o es canviarà per un antiepilèptic. Com a tercer esglaió es pot afegir un fàrmac opiàci.



### **Durant quant temps cal continuar la pauta analgèsica?**

El tractament farmacològic s'ha de continuar mentre persisteixi el dolor. El pacient pot requerir un canvi de pauta analgèsica o la interrupció del tractament quan la causa del dolor s'ha eliminat o bé la percepció del dolor s'ha modificat per procediments neuroablatis o neurolítics. Els tractaments s'han de retirar de manera progressiva per evitar complicacions.

### **Quan s'ha de derivar el pacient a una unitat especialitzada?**

Quan, malgrat haver realitzat tractament amb els fàrmacs específics per al dolor neuropàtic a dosis plenes, aquests siguin ineficaços o bé comportin efectes indesitjables.

En alguns casos particulars es podran derivar de manera preferent els pacients afectats de: herpes zòster agut de cara, coll i extremitats, neuràlgia del trigemin refractària a tractaments específics, síndrome de dolor regional complexa (distròfia simpàtica reflexa).





## 19.7 Annex VII

### Glossari de termes

**Al·lodínia:** sensació de dolor a estímuls que normalment no produeixen dolor

Al·lodínia mecànica a la punxada

Al·lodínia mecànica dinàmica

Al·lodínia mecànica estàtica

Al·lodínia per calor

Al·lodínia per fred

**Analgèsia:** absència de percepció al dolor després d'un estímul nociu que en condicions normals provoca respostes doloroses

**Anestèsia:** absència de percepció sensorial

**Anestèsia dolorosa:** dolor en una zona o regió anestesiada

**Causàlgia:** síndrome de dolor amb sensació cremant, al·lodínia i hiperpatia, després de lesions nervioses traumàtiques, algunes vegades combinades amb alteracions vasomotores i sudomotores, i més tardanament amb canvis tròfics

**Disestèsies:** sensacions anormalment desagradables

**Dolor:** experiència sensorial i emocional desagradable associada a lesió tissular real o potencial o que es descriu ocasionalment per aquesta lesió

**DN:** dolor provocat per una lesió primària, una disfunció o una pertorbació transitòria del sistema nerviós central o perifèric

- **Dolor central:** dolor provocat per una lesió o disfunció del sistema nerviós central
- **Dolor perifèric:** dolor provocat per una lesió o disfunció del sistema nerviós perifèric

**Dolor paroxíctic:** descrit com a *rampells, fuetades, corrent elèctric*

**Dolor urent:** descrit com a *cremor, coïssor, foc*

**Hiperalgèsia mecànica (estàtica) i tèrmica:** percepció augmentada de dolor a estímuls que ja normalment són dolorosos

Hiperalgèsia a la calor

Hiperalgèsia al fred



Hiperalgèsia a les punxades

Hiperalgèsia estàtica

**Hiperestèsies:** augment de la sensibilitat tàctil i tèrmica

**Hiperpatia:** resposta exagerada i anormal a l'estímul i de manera específica a l'estímul repetitiu

**Hipoalgèsia:** sensació dolorosa disminuïda després de l'aplicació d'estímuls nocius

**Hipoestèsia:** disminució de la sensibilitat superficial

**Neuràlgia:** dolor en la distribució d'un o més nervis

**Neuritis:** inflamació d'un o més nervis

**Neuropatia:** trastorn de la funció o un canvi patològic a un nervi

Mononeuropatia: d'un sol nervi

Polineuropatia: de diversos nervis (bilateral i difús)

Plexopatia: d'un plexe

Radiculàlgia: en la distribució d'una o més rels sensitives

**Nociceptor:** receptor preferentment sensible als estímuls nocius o als estímuls que poden convertir-se en nocius quan són perllongats

**Parestèsies:** sensació anormal no desagradable després d'un estímul normal



## 20. Bibliografia

- (1) Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985; 21(3):267-78
- (2) Martínez-Salio A. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Conferencia de consenso. *Med Clin (Barc)* 2009; 133(16):629-36
- (3) Argoff CE. The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain* 2007; 23(1):15-22
- (4) Galvez R, Marsal C, Vidal J, Ruiz M, Rejas J. Cross-sectional evaluation of patient functioning and health-related quality of life in patients with neuropathic pain under standard care conditions. *Eur J Pain* 2007; 11(3):244-55
- (5) Oteo-Alvaro A, Marin MT. [New, relevant and practical aspects of the treatment of neuropathic pain]. *Rev Clin Esp* 2006; 206(11):570-2
- (6) Perez C, Saldana 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* 2009; 29(7):441-50
- (7) Peña Arrebola A. Dolor neuropático periférico en rehabilitación. Revisión y puesta al día de su tratamiento. *Rehabilitación* 2007; 41(1):30-7
- (8) Hall GC, Carroll D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: a descriptive study, 2002-2005. *BMC Fam Pract* 2008; 9:26
- (9) Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain* 2008; 137(3):681-8
- (10) Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136(3):380-7
- (11) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70(18):1630-5
- (12) Zhuo M. Neuronal mechanism for neuropathic pain. *Mol Pain* 2007; 3:14
- (13) Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60(11):1524-34



- (14) Serra Catafau J. Concepto de dolor neuropático. Tratado de dolor neuropático. Médica Panamericana; 2006. 17-26
- (15) Abrahams MJ. Neuropathic pain in soft tissue complaints. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007; 21(2):223-44
- (16) Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2(2):95-106
- (17) Schott GD. Communicating the experience of pain: the role of analogy. Pain 2004; 108(3):209-12
- (18) Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92(1-2):147-57
- (19) Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114(1-2):29-36
- (20) Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. Curr Med Res Opin 2006; 22(8):1555-65
- (21) Dyck PJ, Davies JL, Wilson DM, Service FJ, Melton LJ, III, O'Brien PC. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy: intensive longitudinal assessment of the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Diabetes Care 1999; 22(9):1479-86
- (22) Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995; 333(2):89-94
- (23) Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. Diabetologia 1996; 39(11):1377-84
- (24) Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. Diabetes Care 1997; 20(7):1162-7
- (25) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 1:S1-26.
- (26) Cerfolio RJ, Price TN, Bryant AS, Sale BC, Bartolucci AA. Intracostal sutures decrease the pain of thoracotomy. Ann Thorac Surg 2003; 76(2):407-11
- (27) Gotoda Y, Kambara N, Sakai T, Kishi Y, Kodama K, Koyama T. The morbidity, time course and predictive factors for persistent post-thoracotomy pain. Eur J Pain 2001; 5(1):89-96



- (28) Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet* 2006; 367(9522):1618-25
- (29) Attal N, Cruccu G, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1153-69
- (30) Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118(3):289-305
- (31) Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician* 2007; 10(1):7-111
- (32) Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14(9):952-70
- (33) Deer T KESHSJeal. Polyanalgesic Consenso Conference.2007. *Neuromodulation* 2007; 10(4):300-28
- (34) Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. In: Merskey H BN, editor. Task force on taxonomy of the IASP. Seattle: IASP Press; 1994. 209-14
- (35) Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101(1):77-86
- (36) Nikolajsen L, Jensen TS. Phantom limb pain. *Br J Anaesth* 2001; 87(1):107-16
- (37) Jung BF, Ahrendt GM, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain following breast cancer surgery: proposed classification and research update. *Pain* 2003; 104(1-2):1-13
- (38) Brennan TJ, Kehlet H. Preventive analgesia to reduce wound hyperalgesia and persistent postsurgical pain: not an easy path. *Anesthesiology* 2005; 103(4):681-3
- (39) Macrae WA. Chronic pain after surgery. *Br J Anaesth* 2001; 87(1):88-98
- (40) Perkins FM, Kehlet H. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors. *Anesthesiology* 2000; 93(4):1123-33
- (41) Aasvang E, Kehlet H. Chronic postoperative pain: the case of inguinal herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 2005; 95(1):69-76
- (42) Bay-Nielsen M, Nilsson E, Nordin P, Kehlet H. Chronic pain after open mesh and sutured repair of indirect inguinal hernia in young males. *Br J Surg* 2004; 91(10):1372-6
- (43) Poobalan AS, Bruce J, Smith WC, King PM, Krukowski ZH, Chambers WA. A review of chronic pain after inguinal herniorrhaphy. *Clin J Pain* 2003; 19(1):48-54



- (44) Bruce J, Drury N, Poobalan AS, Jeffrey RR, Smith WC, Chambers WA. The prevalence of chronic chest and leg pain following cardiac surgery: a historical cohort study. *Pain* 2003; 104(1-2):265-73
- (45) Kalso E, Mennander S, Tasmuth T, Nilsson E. Chronic post-sternotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(8):935-9
- (46) Sharma AD, Parmley CL, Sreeram G, Grocott HP. Peripheral nerve injuries during cardiac surgery: risk factors, diagnosis, prognosis, and prevention. *Anesth Analg* 2000; 91(6):1358-69
- (47) Mikkelsen T, Werner MU, Lassen B, Kehlet H. Pain and sensory dysfunction 6 to 12 months after inguinal herniotomy. *Anesth Analg* 2004; 99(1):146-51
- (48) Benedetti F, Vighetti S, Ricco C, Amanzio M, Bergamasco L, Casadio C et al. Neurophysiologic assessment of nerve impairment in posterolateral and muscle-sparing thoracotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(4):841-7
- (49) Gottrup H, Andersen J, rendt-Nielsen L, Jensen TS. Psychophysical examination in patients with post-mastectomy pain. *Pain* 2000; 87(3):275-84
- (50) Jaaskelainen SK, Teerijoki-Oksa T, Virtanen A, Tenovuo O, Forssell H. Sensory regeneration following intraoperatively verified trigeminal nerve injury. *Neurology* 2004; 62(11):1951-7
- (51) Rogers ML, Henderson L, Mahajan RP, Duffy JP. Preliminary findings in the neurophysiological assessment of intercostal nerve injury during thoracotomy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):298-301
- (52) Grant AM, Scott NW, O'Dwyer PJ. Five-year follow-up of a randomized trial to assess pain and numbness after laparoscopic or open repair of groin hernia. *Br J Surg* 2004; 91(12):1570-4
- (53) Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62(9):1545-51
- (54) Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* 2008; 101(1):77-86
- (55) Devor M, Raber P. Heritability of symptoms in an experimental model of neuropathic pain. *Pain* 1990; 42(1):51-67
- (56) Diatchenko L, Nackley AG, Tchivileva IE, Shabalina SA, Maixner W. Genetic architecture of human pain perception. *Trends Genet* 2007; 23(12):605-13
- (57) Mogil JS, Yu L, Basbaum AI. Pain genes?: natural variation and transgenic mutants. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:777-811
- (58) Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997; 72(3):393-405



- (59) Tasmuth T, Estlanderb AM, Kalso E. Effect of present pain and mood on the memory of past postoperative pain in women treated surgically for breast cancer. *Pain* 1996; 68(2-3):343-7
- (60) Katz J, Jackson M, Kavanagh BP, Sandler AN. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin J Pain* 1996; 12(1):50-5
- (61) Callesen T, Bech K, Kehlet H. Prospective study of chronic pain after groin hernia repair. *Br J Surg* 1999; 86(12):1528-31
- (62) Hanley MA, Jensen MP, Ehde DM, Hoffman AJ, Patterson DR, Robinson LR. Psychosocial predictors of long-term adjustment to lower-limb amputation and phantom limb pain. *Disabil Rehabil* 2004; 26(14-15):882-93
- (63) Coderre TJ, Katz J. Peripheral and central hyperexcitability: differential signs and symptoms in persistent pain. *Behav Brain Sci* 1997; 20(3):404-19
- (64) Gottschalk A, Raja SN. Severing the link between acute and chronic pain: the anesthesiologist's role in preventive medicine. *Anesthesiology* 2004; 101(5):1063-5
- (65) Dahl JB, Mathiesen O, Moiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? A review of gabapentin and pregabalin in the treatment of post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48(9):1130-6
- (66) Fassoulaki A, Patris K, Sarantopoulos C, Hogan Q. The analgesic effect of gabapentin and mexiletine after breast surgery for cancer. *Anesth Analg* 2002; 95(4):985-91, table
- (67) McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg* 2004; 98(5):1385-400, table
- (68) Reuben SS, Makari-Judson G, Lurie SD. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27(2):133-9
- (69) Subramaniam K, Subramaniam B, Steinbrook RA. Ketamine as adjuvant analgesic to opioids: a quantitative and qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2004; 99(2):482-95, table
- (70) Opstelten W, Zuithoff NP, van Essen GA, van Loon AM, van Wijck AJ, Kalkman CJ et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. *Pain* 2007; 132 Suppl 1:S52-S59
- (71) Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002; 51(2):121-8
- (72) Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157(8):909-12



- (73) Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1:S1-26.
- (74) Hervás Angulo A, Forcén Alonso T. Herpes zoster y neuralgia postherpética. *Guías Clínicas* 2009; 9 (3). Disponible en <http://www.fisterra.com/guias-clinicas/herpes-zoster-neuralgia-post-herpetica>
- (75) 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; 132(3):237-51
- (76) Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Jr., Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125(5):376-83
- (77) Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; 330(13):896-900
- (78) Lopez E, Agusti A. [Prevention of postherpetic neuralgia]. *Med Clin (Barc)* 2008; 130(20):794-6
- (79) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271-84
- (80) Boulton AJM, GFJJ. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med* 1998; 15:508-14
- (81) Vicente Fatela L. Manejo del paciente con neuropatía diabética periférica. *Rev Clin Esp* 2007; 207(S4):14-22
- (82) The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1995; 122(8):561-8
- (83) Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131):837-53
- (84) Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. *INFAC* 2007; 15(3)
- (85) Backonja MM, Galer BS. Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin* 1998; 16(4):775-90
- (86) Gilron I, Watson CP, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175(3):265-75





- (87) Forouzanfar T, Koke AJ, van KM, Weber WE. Treatment of complex regional pain syndrome type I. *Eur J Pain* 2002; 6(2):105-22
- (88) Fredman B, Zohar E, Ben NM, Iraqi R, Jedeikin R, Gepstein R. The effect of repeated epidural sympathetic nerve block on "failed back surgery syndrome" associated chronic low back pain. *J Clin Anesth* 1999; 11(1):46-51
- (89) Cohen SP, Dragovich A. Intrathecal analgesia. *Anesthesiol Clin* 2007; 25(4):863-82, viii
- (90) Taylor RS. Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(4 Suppl):S13-S19
- (91) Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD003222
- (92) Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Vrachnou E, Moka E. Therapeutic management of chronic neuropathic pain: an examination of pharmacologic treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088:164-86
- (93) Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010; 112(4):810-33
- (94) Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:66
- (95) Bennett M. La escala de dolor de LANSS: la evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:74-87
- (96) Perez C, Galvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M, Rejas J. [Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127(13):485-91
- (97) Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD005454
- (98) Iskedjian M. Anticonvulsants, Serotonin- Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation. 16. 2009. Ottawa, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.  
Ref Type: Report
- (99) Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(6):399-409



- (100) Wong MC, Chung JW, Wong TK. Effects of treatments for symptoms of painful diabetic neuropathy: systematic review. *BMJ* 2007; 335(7610):87
- (101) Hervas Angulo A FAT. Herpes zóster y neuralgia post herpética. 2009. Ref Type: Internet Communication
- (102) Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005; 2(7):e164
- (103) Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36(1):27-36
- (104) Davidoff G, Guarracini M, Roth E, Sliwa J, Yarkony G. Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 1987; 29(2):151-61
- (105) Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339:b3002
- (106) Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 71(3):483-90
- (107) Institut Català de la Salut. Duloxetina. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments. 2007. Institut Català de la Salut. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/duloxetina.htm>
- (108) Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60(8):1284-9
- (109) Perahia DG, Kajdasz DK, Desai D, Haddad PM. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2005; 89(1-3):207-12
- (110) Ables AZ, Baughman OL, III. Antidepressants: update on new agents and indications. *Am Fam Physician* 2003; 67(3):547-54
- (111) Withdrawing patients from antidepressants. *DTB* 1999; 37(7):49-52
- (112) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995; 311(7012):1047-52
- (113) Taylor JC, Brauer S, Espir ML. Long-term treatment of trigeminal neuralgia with carbamazepine. *Postgrad Med J* 1981; 57(663):16-8
- (114) Martinez-Salio A, Porta-Etessam J, Berbel-Garcia A, Garcia-Morales I, de IP-M, Vicente-Fatela L. [Antiepileptic drugs and neuropathic pain]. *Rev Neurol* 2001; 32(4):345-50
- (115) McCleane GJ. Intravenous infusion of fosphenytoin produces prolonged pain relief: a case report. *J Pain* 2002; 3(2):156-8



- (116) Chang VT. Intravenous phenytoin in the management of crescendo pelvic cancer-related pain. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13(4):238-40
- (117) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21):1831-6
- (118) Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280(21):1837-42
- (119) Wiffen PJ. Evidence-based pain management and palliative care in issue one for 2010 of the cochrane library. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2010; 24(2):157-9
- (120) Attal N, Mazaltarine G, Perrouin-Verbe B, Albert T. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous). *Ann Phys Rehabil Med* 2009; 52(2):124-41
- (121) Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007076
- (122) Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De CE, Glue P et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010; 74(5):413-20
- (123) Freynhagen R, Grond S, Schupfer G, Hagebeucker A, Schmelz M, Ziegler D et al. Efficacy and safety of pregabalin in treatment refractory patients with various neuropathic pain entities in clinical routine. *Int J Clin Pract* 2007; 61(12):1989-96
- (124) Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, Sharma U, Emir B, Griesing T. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9(8):1202-8
- (125) Gilron I, Boohar SL, Rowan JS, Max MB. Topiramate in trigeminal neuralgia: a randomized, placebo-controlled multiple crossover pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24(2):109-12
- (126) Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009; 24(2):178-88
- (127) Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol* 2009; 9:6
- (128) Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293(24):3043-52



- (129) Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: Systematic review of randomized controlled trials. *Eur J Pain* 2006; 10(8):667-76
- (130) Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain* 2001; 90(1-2):47-55
- (131) Hollingshead J, Duhmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD003726
- (132) Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007; 27(1):75-83
- (133) Zhang WY, Li Wan PA. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46(6):517-22
- (134) Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007393
- (135) Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 63(6):959-65
- (136) Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD004846
- (137) Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2008; 24(1):51-5
- (138) Nalamachu S, Crockett RS, Gammaitoni AR, Gould EM. A comparison of the lidocaine patch 5% vs naproxen 500 mg twice daily for the relief of pain associated with carpal tunnel syndrome: a 6-week, randomized, parallel-group study. *MedGenMed* 2006; 8(3):33
- (139) Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001; 3(2):53-62
- (140) Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352(13):1324-34
- (141) Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A Randomized Controlled Trial of Oxycodone vs Placebo in Patients With PostHerpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy Treated With Pregabalin. *J Pain* 2009
- (142) Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009; 374(9697):1252-61
- (143) Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2010. National Institute for Health and Clinical Excellence. Ref Type: Report



- (144) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007115
- (145) Delgado E . Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44(5):273-9
- (146) Serra Catafau J QBC. Antiepilépticos en el manejo del dolor neuropático. In: *Médica Panamericana*, editor. 2003. 121
- (147) Wiffen PJ, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Fármacos anticonvulsivantes para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008a. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- (148) Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008b. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- (149) Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U and the topiramate diabetic neuropathic pain study group. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004;110:221-31
- (150) Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008c. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
- (151) Hempenstall K, Nurmikko T, Johnson RW, A'Hern RP, Rice ASC. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005;2(7):628-43



[www.vhebron.net](http://www.vhebron.net)