

EL DOLOR NEUROPÁTICO EN ADULTOS. TERAPIA FARMACOLÓGICA

El dolor neuropático es el dolor iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción, o perturbación transitoria, del sistema nervioso periférico o central. Es común en la práctica clínica y afecta notablemente la calidad de vida de los pacientes. Es esencial que entendamos la percepción y los sentimientos que los pacientes tienen de este dolor, para realizar un diagnóstico y un plan terapéutico adecuado.

Los nuevos tratamientos farmacológicos, ensayos clínicos y estándares de calidad justifican una actualización de las recomendaciones basadas en la evidencia para el **tratamiento farmacológico del dolor neuropático**.

Utilizando la **clasificación de las recomendaciones GRADE**, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, a través de su grupo de trabajo específico para el dolor neuropático (NeuPSIG), que hizo una revisión sistemática y meta-análisis de estudios aleatorizados, doble ciego, que incluían farmacoterapia oral y tópica para el dolor neuropático.

Basado principalmente en la calidad de la evidencia y la eficacia, los **antidepresivos tricíclicos, los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina** (particularmente duloxetina), **pregabalina, gabapentina** (normal o de liberación prolongada) y enacarbil tienen **recomendaciones GRADE fuertes** para su uso en el dolor neuropático y se proponen como tratamientos de **primera línea**.

El **tramadol, parches de lidocaína y la capsaicina en parches** de alta concentración tienen **recomendaciones débiles GRADE** y se proponen como **segunda línea** por lo general debido a la tolerabilidad inferior o seguridad. Los tratamientos tópicos se recomiendan para el dolor neuropático periférico de características locales, como la neuralgia posherpética, las neuropatías dolorosas postraumáticas, y las polineuropatías dolorosas. En algunas circunstancias, por ejemplo, cuando existe la preocupación por la seguridad de los tratamientos de primera línea o los efectos secundarios, en pacientes frágiles y ancianos, la lidocaína en parches podría ser una opción de primera línea.

Los **opioides fuertes** (particularmente la oxicodona y la morfina) y la **toxina botulínica A** (para el dolor neuropático periférico de características locales) tienen **recomendaciones débiles GRADE** y se recomiendan como tercera línea, principalmente por razones de seguridad (opioides) o débil calidad de la evidencia (toxina botulínica A). La prescripción de opioides fuertes debe controlarse estrictamente, sobre todo para los pacientes que requieren dosis elevadas.

La combinación de la pregabalina o gabapentina y la duloxetina o antidepresivos tricíclicos podrían ser una opción alternativa a dosis crecientes de monoterapia para pacientes que no responden a dosis moderadas.

Los cannabinoides y el valproato tiene recomendaciones débiles en contra de su uso en el dolor neuropático y el levetiracetam y mexiletine tienen fuertes recomendaciones en contra de su uso debido a los ensayos en general negativos o preocupaciones de seguridad, o ambos.

Estos hallazgos permiten:

Una **RECOMENDACIÓN FUERTE PARA EL USO** y propuesta como tratamiento de **PRIMERA LÍNEA** en el dolor neuropático para los **antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, la pregabalina y la gabapentina**

Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL PARA EL USO** y propuesta como **SEGUNDA LÍNEA** para los **parches de lidocaína, parches de alta concentración de capsaicina y tramadol**

y Una **RECOMENDACIÓN DÉBIL PARA EL USO** y propuesta como **TERCERA LÍNEA** de **opioides fuertes y toxina botulínica A**. Los agentes tópicos y la toxina botulínica A se recomienda sólo para el dolor neuropático periférico.

CLASES DE MEDICAMENTOS Y MEDICAMENTOS CON RECOMENDACIÓN FUERTE O DÉBILES PARA SU USO BASADOS EN LA CLASIFICACIÓN GRADE

FUERTE RECOMENDACIÓN PARA EL USO	DOSIS TOTAL DIARIA Y FRECUENCIA	RECOMENDACIONES
GABAPENTINA	1200-3600 mg, dividida en 3 dosis	1º línea
GABAPENTINA DE LIBERACIÓN RETARD O ENACARBIL	1200-3600 mg, dividida en 3 dosis	1º línea
PREGABALINA	300-600 mg, dividida en 2 dosis	1º línea
INH DE RECAPTACIÓN SEROTONINA-NORADRENALINA (ISRN) DULOXETINA O VENLAFAXINA *	60-120 mg, una vez al día (Duloxetina) 150-225 mg, una vez al día (Venlafaxina de liberación retardada)	1º línea
ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ADT)	25-150 mg, una o dos veces al día	1º línea
DÉBIL RECOMENDACIÓN PARA EL USO		
CAPSAICINA 8% (PARCHES)	De 1 a 4 parches en el área del dolor durante 30-60 minutos cada 3 meses	2ª línea (Dolor neuropático periférico) +
LIDOCAINA (PARCHES)	De 1 a 3 parches en el área del dolor una vez al día durante un máximo de 12 horas	2ª línea (Dolor neuropático periférico) +
TRAMADOL	200-400 mg, en 2 dosis (Tramadol de liberación retardada) o en 3 dosis	2ª línea
TOXINA BOTULÍNICA A (SUBCUTÁNEA)	50-200 unidades en el área del dolor cada 3 meses	3ª línea, Uso especial (Dolor neuropático periférico)
OPIOIDES FUERTES	Titulación individual	3ª línea**

GRADE = Grados de recomendación de Evaluación, Desarrollo y Evaluación.

* La **duloxetina** es el más estudiado, y por lo tanto se recomienda, de los inhibidores de la recaptación serotonina-noradrenalina

** **Los antidepresivos tricíclicos** tienen generalmente una eficacia similar; Los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, imipramina y clomipramina) no se recomiendan a dosis superiores a 75 mg / día en adultos mayores de 65 años a causa de importantes efectos secundarios anticolinérgicos y sedantes y el riesgo potencial de caídas; Existe un aumento del riesgo de muerte súbita cardiaca se ha comunicado con los antidepresivos tricíclicos en dosis superiores a 100 mg diariamente

+La seguridad a largo plazo de las aplicaciones repetidas de **parches de capsaicina** de alta concentración en los pacientes no ha sido claramente establecido, en particular con respecto a la degeneración de fibras nerviosas de la epidermis, lo que podría ser una causa de preocupación en la neuropatía progresiva.

++ La **Oxicodona y morfina de liberación retardada** han sido los opioides más estudiados (máximo dosis de 120 mg/día y 240 mg/día, respectivamente, en los ensayos clínicos); El uso de opioides a largo plazo podría estar asociado con el abuso, especialmente a dosis altas, el deterioro cognitivo, y cambios endocrinos e inmunológicos.

RESUMEN DE RECOMENDACIONES GRADE

	1ª LÍNEA			2ª LÍNEA			3ª LÍNEA	
	INH DE RECAPTACIÓN SEROTONINA-NORADRENALINA (ISRN) DULOXETINA O VENLAFAXINA	ANTIDEPRES. TRICÍCLICOS	PREGABALINA, GABAPENTINA, GABAPENTINA DE LIBERACIÓN RETARDADA O ENACARBIL	TRAMADOL	CAPSICINA EN PARCHES AL 8%	LIDOCAINA EN PARCHES	OPIOIDES FUERTES	TOXINA BOTULÍNICA A
Calidad de evidencia	Alto	Moderado	Alto	Moderado	Alto	Bajo	Moderado	Moderado
BALANCE ENTRE EFECTOS DESEABLES Y NO DESEABLES								
Potencia del efecto	Moderado	Moderado	Moderado	Moderado	Bajo	Desconocido	Moderado	Moderado
Tolerabilidad y seguridad*	Moderado	Bajo-moderado	Moderado-alto	Bajo-moderado	Moderado-alto	Alto	Bajo-moderado	Alto
Valores y preferencias	Bajo-moderado	Bajo-moderado	Bajo-moderado	Bajo-moderado	Alto	Alto	Bajo-moderado	Alto
Coste	Bajo-moderado	Bajo	Bajo-moderado	Bajo	Moderado-alto	Moderado-alto	Bajo-moderado	Moderado-alto
Fuerza de recomendación	Fuerte	Fuerte	Fuerte	Débil	Débil	Débil	Débil	Débil
Indicaciones en dolor neuropático	Todo	Todo	Todo	Todo	Periférico	Periférico	Todo	Periférico

* **Efectos secundarios comunes:**

Antidepresivos: somnolencia, estreñimiento, sequedad en la boca (sobre todo con los antidepresivos tricíclicos) y náuseas (en particular, la duloxetina);

Pregabalina o gabapentina: somnolencia, mareos y aumento de peso;

Opioides (incluyendo tramadol): estreñimiento, náuseas, vómitos, cansancio, somnolencia, mareos, boca seca y picazón;

Parches de lidocaína: irritación local;

Parches de capsaicina: dolor local, edema y eritema;

Toxina botulínica A: dolor local.

Adaptado: Nanna B Finnerup, Nadine Attal et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology 14 (2) 2015: 162–173. [http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(14\)70251-0/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(14)70251-0/abstract)

Añadimos una actualización del año 2021 de la Canadian Family Physician sobre la decisión simplificada de las opciones de tratamiento del dolor neuropático en Atención primaria.

Figure 2 Treatment Options for Neuropathic Pain

BENEFITS AND HARMS	TREATMENT	NUMBER NEEDED TO TREAT (NNT)	WITHDRAWALS DUE TO ADVERSE EVENTS* (TREATMENT VS PLACEBO)	ADVERSE EVENTS (EXAMPLES)	COST	PRESCRIBING COMMENTS
😊 Benefits likely exceed harms	Pregabalin	7	11% vs 5% NNH 17	Dizziness, peripheral edema, weight gain, ataxia, somnolence	\$\$	Doses ranged from 75 mg to 600 mg daily (most commonly studied dose was 300 mg daily).
	Gabapentin	7	13% vs 8% NNH 22	Dizziness, somnolence, peripheral edema	\$ to \$\$	Doses varied, with the most commonly studied dose ranging from 900-3600 mg per day.
	SNRIs	8	13% vs 5% NNH 13	Dizziness, nausea, somnolence	\$ to \$\$\$	Studied drugs included duloxetine (40-120 mg), venlafaxine (75-225 mg), and desvenlafaxine (50-400 mg).
	Rubefaciants (Capsaicin)	10	6% vs 2% NNH 25	Application site redness, burning, pain, pruritus and swelling	\$ to \$\$	Benefit seen with both 0.075% cream and 8% high concentration patch (8% Patch Not Available in Canada).
😊 Benefits may not exceed harms in some patients	Opioids	10	14% vs 6% NNH 12	Somnolence, pruritus, nausea, vomiting, constipation, dizziness	\$\$ to \$\$\$	While 13% of patients improved above placebo, many adverse events were reported. Approximately 3% of patients with chronic pain will develop opioid use disorder over 2 years. ³
😞 No benefit	Acupuncture	No difference from placebo	No difference from placebo	Not reported	\$\$\$ to \$\$\$\$	Types of acupuncture included traditional, auricular and electroacupuncture. Patients were followed for 8-10 weeks.
😞 Harms likely exceed benefits	Oxcarbazepine	7	26% vs 7% NNH 6	Somnolence, back pain, nausea, dizziness, serious adverse events	\$\$	Effects were no different than placebo, however high withdrawals due to adverse events were seen.
😐 Unclear Benefits/Harms	TCAs (Amitriptyline)**	4	16% vs 7% NNH 12	Dry mouth, dizziness, drowsiness	\$ to \$\$	RCTs are small and at high risk of bias. Most commonly studied dose was 25-75 mg daily.

*Statistically significant findings reported

Cost approximates dollars per month: \$ = <25, \$\$ = 25-50, \$\$\$ = >50-100, \$\$\$\$ = >100

SNRI: Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors, TCAs: Tricyclic Antidepressants, NNH: Number Needed to Harm

Note: No responder data identified for exercise and lidocaine.

**Due to an inconsistent estimate of effect and statistical significance, uncertainty existed in our analysis of TCAs. To clarify the potential estimate of effect, TCA data was pulled from a previously published Cochrane review²