

Dolor Neuropático

M.^a Jesús Ave Seijas
Residente MFyC. Unidad Docente de A Coruña.

Plácido Mayán Conesa
Especialista en MFyC. Servicio de Urgencias. CHU Juan Canalejo. A Coruña.

Cad Aten Primaria
Año 2006
Volumen 13
Pág. 87-91

El dolor neuropático es uno de los mayores desafíos en el manejo del dolor crónico y supone una pérdida de la calidad de vida y la funcionalidad de las personas afectadas.

Para poder comprender su manejo y sus alternativas terapéuticas, considero fundamental, introducir previamente los conceptos de dolor y de dolor nociceptivo, y de este modo introducir la definición del propio dolor neuropático.

El *dolor* ha sido definido por la Asociación Internacional para el estudio del Dolor (I.A.S.P.) como una "experiencia sensitiva y emocional desagradable que se asocia con una lesión tisular real o potencial". Dentro del dolor, podemos distinguir dos subtipos:

El *dolor nociceptivo*, que es el resultado de la activación de terminaciones nerviosas especializadas tras una lesión tisular. Se considera fisiológico, pues desempeña una función y es un mecanismo adaptativo de defensa, que puede ayudar a la curación de las heridas.

El *dolor Neuropático* que es el dolor producido por una disfunción parcial o completa del sistema nervioso periférico o central donde se alteran los mecanismos de control y modulación de las vías de transmisión nociceptiva (I.A.S.P.)².

El dolor representa el producto final de una amplia variedad de procesos patológicos y normalmente se acepta como un síntoma acompañante que avisa de algo anormal en el organismo. Si el dolor perdura en el tiempo, este proceso fisiológico se convierte en patológico y pasa a ser una enfermedad, que debe tratarse por sí sola.

DOLOR NEUROPÁTICO VS. DOLOR NOCIOCEPTIVO

La respuesta a un estímulo doloroso agudo es un mecanismo adaptativo que protege a las personas en caso de sufrir una lesión.

Dirección para correspondencia:
Plácido Mayán Conesa
pmayan@ctv.es - pmayan@canalejo.org

Teniendo en cuenta las características que el dolor nociceptivo y el neuropático tienen en común, ayudará a clarificar sus diferencias.

Las señales dolorosas resultan de estímulos nocivos (heridas, lesiones térmicas o inflamatorias) y son convertidas en impulsos eléctricos en los nociceptores titulares, cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la corteza dorsal; ambos tipos de dolor utilizan la misma vía. La información sobre intensidad, cualidad, y localización del dolor, converge en la corteza sensorial a través del tálamo somatosensorial. El SNC utiliza la vía inhibitoria descendente del fascículo dorsolateral (Tracto de Lissauer) de la médula espinal y la materia gris periacueductal, para modular la transmisión del estímulo nociceptivo. *Namaka* et al caracterizaron esto como un "complejo equilibrio entre las vías de estimulación e inhibición dolorosa que conecta el SNC y el periférico"³.

La eficiente y rápida transmisión de respuesta aguda a un estímulo doloroso es un mecanismo de autoprotección. Las señales dolorosas son "alarmas" que guían a una consiguiente respuesta protectora. En el dolor neuropático, las señales no implican peligro inminente. La diferencia principal es que el dolor neuropático representa una respuesta demorada, que no es activada por un daño agudo, y que continuara siendo expresado como "sensaciones dolorosas".

Las neuronas sensoriales dañadas por lesión, enfermedades o drogas, producen descargas espontáneas que mantienen los niveles de excitabilidad. Estas descargas ectópicas empiezan el denominado "cross-talk" con las fibras nerviosas adyacentes a la lesión, resultando en una amplificación del impulso doloroso (Sensibilización Periférica). Esta hiperexcitabilidad lleva a un incremento de la liberación de transmisores provocando una mayor respuesta de las neuronas de la médula espinal. (Sensibilización Central). El proceso de neuroplasticidad, conocido como "Windup"⁴ (descrito como un continuo incremento de la excitabilidad de las membranas neuronales centrales con potencial persistente.), justifica el hecho de que el nivel de dolor percibido, es mucho mayor del esperado según lo que se puede objetivar y de la pérdida de especificidad y localización del mismo⁵.

ETIOLOGÍA

Fields propuso en 1991, una clasificación de dolor neuropático en 4 grupos⁶:

Mononeuropatías dolorosas: Se incluyen los neuromas postraumáticos y compresiones nerviosas y radiculares, así como formas idiopáticas de neuropatía, como la Neuralgia del trigémino.

Polineuropatías dolorosas: Isquémica, metabólica (Neuropatía diabética) y otras.

Dolor Neuropático por desaferación: Neuralgias postherpéticas, neuromas por amputación, dolor del síndrome del miembro fantasma, y dolor central, entre otras.

Síndrome del dolor regional complejo:

- Tipo I: DSR (Distrofia Simpático Refleja)
- Tipo II: Causalgia

CARACTERIZACIÓN DEL DOLOR

Los Síntomas descritos por las personas con dolor neuropático son muy numerosos, representando la variedad de posibles lesiones nerviosas implicadas en su etiología. En 1990 *Boureau et al*⁸ describieron seis adjetivos muy frecuentemente identificados para describir dicho dolor. Descargas eléctricas, quemazón y adormecimiento fueron las más comúnmente utilizadas (53%, 54% y 48% respectivamente) y los tres restantes que identificaron fueron frialdad, dolor punzante y escozor. Todos estos términos deben sugerirnos el dolor neuropático como posible etiología. Así mismo existen una serie de síntomas y signos aislados o asociados que nos pueden orientar (Tabla 1).

TABLA 1

Síntomas y signos asociados al dolor neuropático

Disestesia	Sensaciones anormalmente desagradables
Hiperalgnesia	Exagerada respuesta a un estímulo doloroso medio
Alodinia	Sensación de dolor ante un estímulo normalmente no doloroso
Parestesia	Sensación desagradable generalmente expresada como hormigueo
Hiperpatía	Respuesta explosiva y retardada a un estímulo doloroso normalmente repetitivo
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad superficial normal
Dolor referido	Ocurre en una región alejada del origen
Dolor fantasma	Dolor de un lugar en específico que no existe, como un miembro amputado; o en un lugar donde actualmente no hay lesión

Estos síntomas son muy variables de un paciente a otro según el tipo de lesión, por lo que es necesario definir y acotar de una forma

lo más objetiva posible cada uno de ellos si se pretende realizar estudios prospectivos sobre su evolución frente a cualquier terapéutica.

Siempre se deben individualizar los signos y síntomas, y proponer los tratamientos en base a los mismos⁷.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El tratamiento o control del dolor neuropático, sigue siendo en la actualidad, de gran complejidad, tanto en la gran cantidad de especialidades que lo tratan, como en las unidades del dolor que se responsabilizan del mismo.

La alta variabilidad de resultados en el tratamiento de este tipo de dolor, requiere un enfoque terapéutico personalizado para cada paciente. Los ensayos de un tratamiento adecuado proponen un compromiso a largo plazo entre el médico y el paciente.

Debido a que existen muchos síndromes que cursan con dolor neuropático, es importante determinar el origen o causa de dicho dolor. Una vez realizado el diagnóstico, se iniciara el tratamiento con técnicas poco agresivas, y dependiendo de la respuesta terapéutica, se indicara la realización de otras técnicas más agresivas, siempre dependiendo de la intensidad de dicho dolor y la edad del paciente, la afección asociada y las posibles interacciones con los tratamientos instaurados para el control de la enfermedad de base⁷. Por todo ello es posible una guía terapéutica escalonada⁸:

- *1^{er} Nivel*: ADT, Gabapentina, Pregabalina, Carbamazepina, Tramadol, Capsaicina
- *2^o Nivel*: Otros antiepilépticos
- *3^{er} Nivel*: Otros fcos: Baclofeno (agonista del receptor GABA), antagonista NMDA, Metadona.
- *4^o Nivel*: Bloqueos nerviosos
 - No neurofítico
 - Neurofítico
- *5^o Nivel*: neuroestimulación
- *6^o Nivel*: Tratamiento intratecal: Opiáceos, anestésicos locales.

Como siempre al hablar de dolor, es importante tener en cuenta que no sólo la parte somática tiene importancia, ya que el dolor es también una percepción emocional. Dentro de la aproximación inicial del médico general al paciente con dolor crónico, es importante estudiar los componentes psicosociales y psicodinámicos.

En la evaluación muchas veces es necesario solicitar una valoración psiquiátrica, que permita descartar la comorbilidad que se pueda asociar, en orden descendente, los trastornos psiquiátricos más frecuentes asociados a dolor crónico son: depresión, ansiedad, trastornos somatomorfos, simulación y trastornos psicóticos, cada uno de los cuales requerirá un manejo específico. Aun para pacientes sin comor-

bilidad psiquiátrica asociada, la psicoterapia puede ser un componente importante en el manejo del dolor.

ADT (ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS):

Los antidepresivos tricíclicos son los fármacos psicótropos más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático, ya que independientemente de su acción antidepresiva, tienen un efecto analgésico directo⁷. Dentro del dolor crónico de origen no tumoral, su máxima efectividad se ha comprobado en el dolor neuropático².

Los antidepresivos tricíclicos de 1ª G (Amitrilina, Imipramina, Clorimipramina, Nortriptilina, Desipramina, Doxepina) son inhibidores de la recaptación de NA y serotonina. Los Antidepresivos llamados de 2ª G se utilizan para potenciar el efecto antidepresivo de los tricíclicos y por el momento no se usan en el tratamiento del dolor. Los antidepresivos de 3ª G (Fluoxetina, Paroxetina, Fluvoxamina, Sertralina) son inhibidores de la recaptación de serotonina.

El grupo de los antidepresivos tricíclicos de 1º G son los más utilizados en el tratamiento del dolor neuropático, siendo su máxima eficacia en la polineuropatía diabética, neuralgia postherpética y en el dolor por desafferación. Dentro de ellos, la amitriptilina, aunque en determinados pacientes provoca una sedación excesiva, (por ello se debe administrar en pauta nocturna), debiendo ser sustituida por imipramina o clorimipramina, con mayor efecto estimulante (por ello, pauta diurna)^{2,7}.

Debe iniciarse el tratamiento a dosis bajas, 10-25 mg/día, y el efecto suele aparecer al cabo de 1-4 semanas del inicio del tratamiento, y que dependiendo de la respuesta analgésica y de la tolerabilidad, se irán aumentando de forma progresiva hasta dosis de 75 mg/día, que se mantendrán 2-3 meses. Siempre deben evaluarse los potenciales efectos adversos de estos fármacos, tales como: efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa, confusión/sedación, retención urinaria) y su potencial toxicidad cardiaca.

Los ISRS, a pesar de minimizar estos efectos adversos, sobre todo en su escasa toxicidad cardiaca, han tenido resultados desalentadores en el tratamiento del dolor neuropático, aunque recientemente la FDA ha aprobado la *Duloxetine* (un nuevo ISRS) para el tratamiento de la Neuropatía diabética periférica⁹.

ANTIÉPILEPTICOS

Constituyen otra de las alternativas terapéuticas más utilizadas en el tratamiento del dolor neuropático. Son especialmente efectivos para reducir la alodinia e hiperestesia del dolor neuropático². Dentro de este grupo incluiríamos la carbamazepina, el clonazepam, el valproato sódico y la fenitoina. Actúan disminuyendo la hiperexcitabilidad de la membrana neuronal y reduciendo el número de descargas repetitivas en el nervio lesionado.

Los más utilizados clásicamente han sido la carbamazepina y el clonazepam, siendo la primera considerada básica en el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Con la carbamazepina suele iniciarse tratamiento a dosis de 100 mg/día, aumentando de forma progresiva hasta dosis de 600-1200 mg/día y deben controlarse las concentraciones plasmáticas y la aparición de efectos 2º (ataxia, nistagmo, leucopenia y disfunción hepática). El tratamiento con Clonazepam se debe iniciar con dosis nocturnas de 0,5 mg/día y su dosificación en gotas y la no necesidad de control de valores plasmáticos, lo hacen favorecedor de su utilización en atención primaria⁷.

Recientemente han aparecido fármacos antiepilépticos de 2º G (gabapentina, pregabalina, lamotrigina, vigabatrina, tiagabina, topiramato).

De ellos la gabapentina, ha presentado buenas respuestas terapéuticas en el tratamiento del dolor neuropático. Su estructura es similar al GABA, un neurotransmisor modulador del dolor, y ha demostrado tener una eficacia similar a los antidepresivos tricíclicos pero presenta un menor periodo de latencia en el inicio de su acción.

Un estudio referente a la gabapentina utilizada en monoterapia⁴ reveló que eran necesarias dosis relativamente altas para demostrar su eficacia, (3600 mg/día, fue la dosis máxima eficaz) y dosis superiores no eran aceptables por sus efectos adversos. Los efectos secundarios más comunes fueron mareos y somnolencia, pero aumento de peso, náuseas, dolor abdominal, astenia y otros síntomas fueron también observados.

Según diversos autores, con la aparición de la pregabalina, se da un paso decisivo hacia el futuro, ya que es el primer fármaco antiepiléptico que se concibe, desarrolla y se comercializa desde su inicio con la indicación del dolor, específicamente, el dolor neuropático periférico¹⁰. Su mecanismo de acción, al igual que la gabapentina, es aumentando los niveles de GABA a nivel del SNC, disminución de los de Glutamato y la unión a la subunidad alfa-2-delta de los canales de Calcio que reduce la liberación de neurotransmisores excitadores. Sus defensores se basan en tres características para proponer su uso antes que la propia gabapentina: Su mayor afinidad por la subunidad alfa-2-delta y por consiguiente, un mejor control del dolor; Eficacia con dosis de 2 a 4 veces más bajas que la gabapentina; y por tener un periodo de latencia mucho menor que el resto de neuromoduladores, incluida la gabapentina. De todos modos, se necesitan más estudios a largo plazo que demuestren su clara ventaja sobre la gabapentina.

El resto de antiepilépticos de 2ºG y sus aplicaciones se hallan en estudio, si bien, la lamotrigina, podría estar indicada en el dolor neuropático refractario a otras alternativas terapéuticas⁴.

AGENTES ANESTÉSICOS TÓPICOS

En determinadas etiologías de dolor neuropático, la aplicación de agentes tópicos puede ser eficaz para disminuir la sintomatología.

Tanto la capsaicina como los parches de lidocaina al 5% han sido aprobados por la FDA para su uso en el tratamiento del dolor de la neuralgia postherpética⁹; también han mostrado eficacia los parches de lidocaina al 5% en el tratamiento de las neuropatías periféricas, siendo segura, fácil de administrar y con mínimos efectos adversos. La capsaicina, asimismo ha sido aceptada en el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, pero debe ser aplicada con precaución por su poderoso efecto irritante local, posiblemente en relación con el grado de dolor subyacente.

ANTIINFLAMATORIOS

La utilidad de los AINES tanto AAS como el ibuprofeno, es limitado para el dolor neuropático. Usar los AINES en la Neuropatía diabética, no parece adecuado debido a los efectos adversos de estos fármacos a nivel de la función renal.

Los inhibidores de la COX-2 y sus efectos secundarios a nivel cardiovascular han sido poco estudiados, por lo que no debe recomendarse su administración en tratamientos a largo plazo, tales como el caso del dolor neuropático.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

Aunque clásicamente el uso de los opiáceos en enfermedades no malignas ha sido muy discutido actualmente gran cantidad de estudios avalan la utilización de los mismos para dichos fines¹¹.

En respuesta a un dolor severo o persistente las interneuronas del asta dorsal producen opioides endógenos que trabajan para reducir la percepción dolorosa. Estas sustancias endógenas (encefalinas, endorfinas y dinorfinas) juegan un papel fundamental en la reducción y modulación del dolor previniendo la transmisión de los impulsos dolorosos a centros superiores.

Los opioides administrados exógenamente simulan los efectos de la encefalina y dinorfina en los receptores opiáceos tipo mu. Este mecanismo explica la eficacia de los opiáceos en el dolor neuropático.

El tramadol presenta una baja afinidad para estos receptores produciendo asimismo una débil inhibición a nivel de la recaptación de serotonina y noradrenalina. El estudio de *Harati et al* sugiere que el tramadol puede ser mejor tolerado que los ATDs en algunos pacientes en la Neuropatía diabética¹².

La morfina es el más usado y se administra en el 72% de los pacientes con dolor neuropático¹³. Puede utilizarse morfina de liberación rápida que si es efectiva en las primeras 48 horas tras su administración y no ha producido efectos secundarios podría ser sustituida por morfina de liberación sostenida cada 12 horas.

Según un estudio dirigido por *Ian Gilron*, la asociación de gabapentina y morfina, muestra más utilidad en dolor neuropático que cuan-

do estas sustancias se administran de forma separada¹⁴. A mayor analgesia, hay que añadir menor toxicidad.

El fentanilo transdérmico puede ser útil en pacientes seleccionados en los que hayan fallado otras alternativas terapéuticas (debido a su gran potencia analgésica) y como una alternativa a la vía oral.

ANTAGONISTAS RECEPTORES DE LA NMDA

Las lesiones nerviosas provocan una mala regulación de los receptores de la nicotinamida provocando una liberación excesiva y continua de glutamato de las fibras periféricas aferentes y esto provoca un dolor periférico "mucho mayor de lo esperado".

Los antagonistas de los receptores de NMDA han sido estudiados para su eficacia en el tratamiento del dolor crónico. Actualmente se encuentran disponibles el dextrometorfano, memantina y la ketamina. La importancia de estos fármacos radica en su papel en la tolerancia opiácea. El uso adyuvante de la ketamina puede reducir las necesidades de morfina y provocar mejoría en la analgesia según concluyó Bell et al, 15 sin embargo importantes efectos adversos a nivel del SNC fueron objetivados, por lo que serán necesarios futuros estudios que intentarán buscar la solución para prevenir o reducir los efectos centrales de la ketamina.

OTRAS TÉCNICAS

BLOQUEOS

Consisten en la administración de un anestésico local en la vecindad de un nervio con la intención de abolir la sensación nociceptiva⁸.

Centrales.

1. Epidurales: los fármacos a nivel epidural ejercen su acción a nivel de nervios raquídeos en el espacio paravertebral a nivel de ganglios espinales, raíces espinales y medula espinal en su zona más periférica. Tardan entre 10 y 30 minutos en alcanzar concentración máxima en LCR. Los más utilizados lidocaina, mepivacaina y bupivacaina.
2. Subaracnoideos o intratecales: consiste en administrar fármacos en el espacio subdural donde la proporción se multiplica con respecto a la vía epidural y se utilizan sobretodo en tratamiento crónico mediante catéteres y bombas implantadas. Los más utilizados son bupivacaina, morfina y fentanilo.

Periféricos. Son bloqueos selectivos a nivel del nervio o plexo afectado.

NEUROLISIS

A lo largo de la historia se han utilizado numerosas técnicas para destruir el tejido nervioso de forma selectiva como tratamiento del dolor, tanto a nivel cerebral como en otras partes de la anatomía. Esto incluye la criocoagulación, radiaciones ionizantes, agentes químicos neurólíticos (alcohol, glicerol y fenol), y las lesiones por calor entre las que destaca la radiofrecuencia que se basa en que la generación de calor mediante una corriente de alta frecuencia aplicado sobre un

tejido produce una lesión que es utilizada con fines terapéuticos. En la actualidad la radiofrecuencia se utiliza para neurectomías, rizotomías de nervios craneales y espinales y cordotomías percutáneas.

NEUROMODULACIÓN

1. Estimulación intraespinal: colocación de un electrodo en espacio epidural sobre cordones posteriores que mediante un generador de impulsos induce una parestesia de proyección metamérica que debe coincidir con la zona a tratar.
2. Estimulación extratestral (TENS): aplicación local sobre la piel de impulsos eléctricos originados en un generador y transmitidos mediante electrodos que deben provocar parestesias intensas aunque no dolorosas en territorio del nervio periférico que transmite el dolor.

CONCLUSIONES

A pesar de los múltiples estudios realizados, el diagnóstico y control del dolor neuropático continúa siendo una de las actividades más

complejas en la práctica clínica y uno de los grandes retos terapéuticos en atención primaria.

A modo de resumen, el tratamiento inicial comprendería la utilización de amitriptilina a dosis de 25 mg/noche pudiendo cambiar a nortriptilina como ADT de mejor tolerancia. En caso de contraindicación o mala respuesta a ADT, la siguiente opción sería gabapentina a 2.400 mg/día pudiendo llegar a 3.600 mg/día; o pregabalina a dosis iniciales de 75 mg/12h. El paso siguiente sería la asociación de tramadol, con titulación inicial de dosis. Teniendo siempre en cuenta la especificidad de ciertos fármacos para determinados tipos de dolor, signos y síntomas específicos o determinadas características del paciente.

Cuando el dolor sea resistente a la farmacoterapia, una buena interrelación con las unidades del dolor, permitirá su interconsulta o remisión a la misma para la realización de ciertas técnicas anestésicas o de bloqueos explicadas con anterioridad, que escapan al ámbito de la Atención Primaria.

Información

Cadernos de Atención Primaria

Material adicional en Internet

A revista Cadernos de Atención Primaria é accesible por internet (www.agamfec.com). Os autores que o desexen poden presentar material complementario na páxina web (enquisas utilizadas, anexos, aspectos metodolóxicos máis detallados, fotos,...). Este tipo de material enviarase de modo diferenciado ao resto do texto. Cando algún traballo inclúa material adicional na páxina web, éste identificarase na revista con esta imaxe.

