

FÁRMACOS EN DOLOR NEUROPÁTICO: PUESTA AL DÍA

Vol 26, nº 8 - 2018



Sumario

- INTRODUCCIÓN
- NUEVA DEFINICIÓN DE DOLOR NEUROPÁTICO
- DIAGNÓSTICO
- CONSIDERACIONES GENERALES AL TRATAMIENTO
- EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA
- OPIOIDES:¿CUÁL ES SU PAPEL?
- PARCHES DE LIDOCAÍNA
- CAPSAICINA TÓPICA
- TERAPIA COMBINADA

INTRODUCCIÓN

- En 2007: INFAC Vol 15 nº 3 sobre “actualización en el tratamiento del dolor neuropático”.
- Circunstancias para nueva revisión:
 - Redefinición del concepto de DN por parte de la IASP.
 - Comercialización de formas farmacéuticas nuevas de algunos principios activos.
 - Publicación de nuevas RS y GPC sobre tratamiento del DN.
 - Incremento del consumo de medicamentos empleados en el DN (gabapentina/pregabalina, lidocaína parches, opioides...), y elevado uso *off-label* de algunos de ellos.

NUEVA DEFINICIÓN DE DOLOR NEUROPÁTICO

- Redefinición Dolor Neuropático , IASP 2011:
“dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, a nivel central o periférico”.
 - facilita la distinción entre el DN y otros tipos de dolor, como el nociceptivo o el asociado a cambios en el sistema nervioso, como la sensibilización central.
 - algunos síndromes de fisiopatología incierta, como la fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo tipo 1, o la lumbalgia crónica sin radiculopatía quedan fuera del concepto de DN
- Conocer la **naturaleza del dolor** y su **fisiopatología subyacente** es importante para una estrategia adecuada de tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Las GPC recomiendan un **enfoque estructurado**:

- **Anamnesis:** para nivel de certeza “**posible**”. Historia sugestiva de lesión neurológica relevante, tipo de dolor, distribución...
- **Examen clínico:** para nivel de certeza “**probable**”. Pruebas para detectar alteraciones sensoriales (hipoalgesia, hipoestesia, alodinia) y uso de escalas validadas
- **Test confirmatorios:** para nivel de certeza “**definitiva**”. RMN, electromiograma, etc. si son necesarios para orientar el tratamiento.

CONSIDERACIONES GENERALES AL TRATAMIENTO

- **Menos de la mitad** de pacientes consiguen beneficio significativo.
- **Objetivos realistas:** el tratamiento probablemente sólo pueda disminuir el dolor hasta hacerlo “tolerable”.
- **Manejo individualizado**, considerando expectativas y preferencias del paciente, severidad del dolor, impacto en calidad de vida y actividades diarias, comorbilidades, efectos adversos de las distintas opciones terapéuticas y alternativas no farmacológicas.
- **Prueba terapéutica** para identificar a los respondedores, con evaluación de eficacia y tolerabilidad a corto plazo (**3-8 semanas**).
- **Evaluar periódicamente** la necesidad de continuar el tratamiento

EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (I)

Recomendaciones NeuPSIG*:

- **Primera línea**, recomendación fuerte para su uso:
 - ATC
 - IRSN (duloxetina)
 - Gabapentina y pregabalina
 - **Segunda línea**, recomendación débil para su uso:
 - Tramadol
 - Parches de lidocaína al 5%
 - Parches de capsaicina al 8%
- en DN localizado
- **Tercera línea**, recomendación débil:
 - Opioides mayores (oxicodona y morfina)
 - Toxina botulínica A.

*Special Interest Group on Neuropathic Pain (Lancet Neurol. 2015;14:162-73)

EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (II)

Tabla 1: Resultados del metaanálisis del NeuPSIG y recomendaciones de uso de fármacos para el dolor neuropático⁹

Medicamento	Posología	NNT (IC 95%)	NNH (IC 95%)	Recomendación de uso
Recomendación fuerte para su uso				
Gabapentina	1200-3600 mg/día en 3 dosis	6,3 (5,0-8,3)	25,6 (15,3-78,6)	1ª línea
Pregabalina	300-600 mg/día en 2 dosis	7,7 (6,5-9,4)	13,9 (11,6-17,4)	1ª línea
IRSN (*)	60-120 mg/día en una dosis	6,4 (5,2-8,4)	11,8 (9,5-15,2)	1ª línea
ATC (**)	25-150 mg/día en 1-2 dosis	3,6 (3,0-4,4)	13,4 (9,3-24,4)	1ª línea
Recomendación débil para su uso				
Capsaicina parches 8%	1 a 4 parches sobre el área dolorosa durante 30-60 minutos, cada 3 meses	10,6 (7,4-18,8)	NS	2ª línea (DN periférico)
Lidocaína parches 5%	1 a 3 parches en la zona dolorosa una vez al día, durante un máximo de 12 horas	No datos	No datos	2ª línea (DN periférico)
Tramadol	200-400 mg en 2-3 dosis	4,7 (3,6-6,7)	12,6 (8,4-25,3)	2ª línea
Opioides mayores	Titulación individual	4,3 (3,4-5,8)	11,7 (8,4-19,3)	3ª línea
Toxina botulínica A (subcutánea)	50-200 unidades en el área dolorosa, cada 3 meses	1,9 (1,5-2,4)	NS	3ª línea; uso por atención especializada (DN periférico)

Las recomendaciones para **tapentadol**, **otros antiepilépticos**, **ISRS**, **capsaicina crema** y **terapia combinada** se consideraron **no concluyentes**, por presentar resultados discrepantes.

(*) rango de dosis para duloxetina (más estudiado)

(**) amitriptilina y otros

ATC: antidepresivos tricíclicos; **IRSN:** inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; **NNT:** número necesario a tratar; **NNH:** número necesario para dañar; **NS:** no significativo;

TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

ATC

- Bajo coste y administración en dosis única/día
- Somnolencia y efectos adversos anticolinérgicos (mal tolerados en ancianos). Toxicidad cardiaca.
- Evidencia mayor para **amitriptilina**; también estudios con nortriptilina (menos efectos anticolinérgicos y mejor tolerada).

IRSN

- **Duloxetina**: mayor evidencia y el más recomendado. Dosis habitual: 60 mg/día. Venlafaxina: menos estudios y no tiene indicación aprobada de DN.

GABAPENTINA Y PREGABALINA

- Similar mecanismo de acción y perfil de efectos adversos. Pregabalina: ventaja de la pauta 2 veces/día y farmacocinética lineal.
- Bajo perfil de interacciones.
- Dependen de la función renal: reducción de dosis en pacientes con IR.
- Pueden producir dependencia y conductas de abuso.

GABAPENTINOIDES EN LUMBALGIA CRÓNICA

3 RS* que evalúan la eficacia de los Gabapentinoides en dolor lumbar con o sin radiculopatía:

- 2 RS concluyen que la evidencia de su eficacia es limitada o insuficiente para apoyar su uso en esta indicación.
- La 3ª RS concluye que hay evidencia de calidad moderada/alta de que son ineficaces en el tratamiento de esta patología. Sí hay evidencia de mayor riesgo de efectos adversos, en especial en combinación con opioides.

Generalmente se asume que el dolor en la extremidad inferior indica DN. Sin embargo, en la mayoría de los casos el dolor es inespecífico e inconsistente con dolor radicular, y sólo una radiculopatía dolorosa con signos sensoriales cumpliría criterios de DN.

* Shanthanna H et al. PLoS Med. 2017;14: e1002369.

Chou R et al. Ann Intern Med. 2017;166:480-492. doi:10.7326/M16-2458

Enke O et al. CMAJ. 2018;190:E786-93. doi: 10.1503/cmaj.171333

OPIOIDES: ¿CUÁL ES SU PAPEL?

TRAMADOL

- agonista **opioide débil**, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina.
- NeuPSIG: evidencia de calidad moderada sobre su eficacia en DN, pero **menor tolerabilidad y seguridad. Recomendación débil** como **2ª línea de tratamiento**.

OPIOIDES MAYORES (morfina y oxicodona)

- NeuPSIG (recomendación débil): **3ª línea** de tratamiento, principalmente debido a sus **problemas de seguridad**.
- Guía NICE DN: no utilizar la morfina fuera del ámbito especializado.
- En general, **utilizar sólo en pacientes que no responden a otros tratamientos, y siguiendo una serie de recomendaciones:**
 - Evaluar el riesgo de abuso
 - “Prueba terapéutica” (4 semanas-3 meses) y continuar sólo si hay mejoría en dolor o funcionalidad.
 - Utilizar la mínima dosis eficaz, intentando no superar los 90 mg equivalentes de morfina.
 - Reevaluar periódicamente y retirar si balance beneficio/riesgo desfavorable.

Opioides: evidencia insuficiente de beneficios a largo plazo, y evidencia creciente de los riesgos de abuso, dependencia y sobredosis.

PARCHES DE LIDOCAÍNA (I)

- Indicación aprobada : **alivio del dolor en la neuralgia postherpética.**
- Amplia utilización en indicaciones no autorizadas (*off-label*) ➡ Visado de inspección para su financiación (1 de noviembre).
- Mecanismo de acción doble: acción farmacológica de la lidocaína difundida y acción mecánica del apósito de hidrogel.
- Evidencias sobre su eficacia (RS Cochrane y metaanálisis NeuPSIG): baja calidad
- Tratamiento de **segunda línea, en dolor neuropático periférico localizado**, considerando, por una parte, la debilidad de la evidencia y el escaso tamaño de su efecto y, por otra, su mejor tolerabilidad y las preferencias de los pacientes.

PARCHES DE LIDOCAÍNA (II)

SEGURIDAD

- En general son bien tolerados.
- Efectos adversos más frecuentes: **reacciones en la zona de aplicación.**
- Poco probables reacciones sistémicas (absorción muy baja)
- Utilizar con **precaución** en pacientes:
 - que reciben antiarrítmicos Clase I y otros anestésicos locales
 - con insuficiencia cardíaca hepática o renal grave.
- No se dispone de datos sobre su metabolismo en la piel . Uno de sus metabolitos es genotóxico y carcinógeno en ratas y los metabolitos secundarios son mutagénicos. **El fabricante advierte de que el tratamiento a largo plazo sólo está justificado si hay un beneficio terapéutico**

PARCHES DE LIDOCAÍNA (III)

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- **Al inicio** del tratamiento : **detallar en la historia clínica** la indicación y lugar de aplicación de los parches y evaluar la intensidad del dolor para poder evaluar posteriormente la respuesta al tratamiento
- Comprobar **que el paciente esté usando el apósito correctamente** (máximo de 3 parches, que no se deben mantener más de 12 horas al día y con un intervalo posterior sin apósito de al menos 12 horas).
- **Revaluar la respuesta tras 2-4 semanas**: si en 4 semanas no es efectivo se debe retirar el tratamiento.
- Si el parche ha aliviado el dolor, **intentar cada cierto tiempo periodos de 24 horas sin el parche**, con una protección física sin fármaco, para valorar la necesidad de continuar el tratamiento

CAPSAICINA TÓPICA (I)

- Alcaloide que se obtiene de los pimientos chile picantes.
- Crema a baja concentración (0,075%) o parches a alta concentración (8%).
- Inicialmente causa un aumento de la sensibilidad de los nociceptores, seguido de una desensibilización persistente, con la aplicación repetida de la crema o tras aplicación única del parche a alta concentración
- **Crema de capsaicina al 0,075%**
 - Evidencia discrepante ➡ **recomendación no concluyente** (NeuPSIG).
 - Ventajas: ausencia de efectos secundarios sistémicos importantes, inexistencia de interacciones medicamentosas, facilidad de aplicación.
 - Limitaciones: efectos adversos locales (quemazón, eritema, prurito, etc.), escasa efectividad
 - Algunos autores consideran su uso en el **DN localizado cuando los tratamientos orales no son tolerados o no se quieren emplear.**

CAPSAICINA TÓPICA (II)

Parches de capsaicina al 8%

- RS de NeuPSIG : calidad de evidencia alta para efecto positivo
- **Tratamiento de 2ª línea en el DN periférico localizado:** pequeño tamaño del efecto, necesidad de requerimientos especiales para su administración y potenciales problemas de seguridad a largo plazo,
- Alto coste.
- Aplicar bajo condiciones muy controladas (administración por profesional sanitario bajo la supervisión de un médico), con la aplicación previa de anestésico local, debido a la intensa sensación de quemazón que producen.
- Pueden transcurrir hasta tres semanas antes de que empiece a surtir efecto.
- El tratamiento puede repetirse cada tres meses, en función de los síntomas del paciente.

OTROS TRATAMIENTOS

- **Carbamazepina** de elección en neuralgia del trigémino, pero su evidencia en otros tipos de DN es escasa.
- La mayoría de estudios con **otros antiepilépticos** (topiramato, lamotrigina, valproato, levetiracetam...) han mostrado resultados negativos.
- Papel de los **cannabinoides** poco claro.
- La **toxina botulínica A** podría tener un papel en neuropatía periférica localizada como tratamiento de tercera línea, en la atención especializada.

TERAPIA COMBINADA (I)

- A pesar de que la evidencia sobre la terapia combinada no es muy abundante, es frecuente (y así se recomienda en algunas GPC) que se combinen dos fármacos con diferente mecanismo de acción, a dosis menores que las utilizadas en monoterapia, con el objetivo de conseguir mejor control del dolor, disminuir los efectos adversos, o ambas cosas.
- RS de NeuPSIG: Resultados discrepantes ➡ **recomendación no concluyente.**
- Combinaciones más recomendadas (grupo Delphi tras revisión evidencia):
 - **Pregabalina o gabapentina con ATC**
 - **Pregabalina o gabapentina con IRSN**
 - **Pregabalina, gabapentina o ATC con opioides:** frecuentemente utilizada en la práctica clínica, aumenta el riesgo de efectos adversos relacionados con depresión del SNC.
 - ATC con IRSN: evidencia insuficiente, riesgo de síndrome serotoninérgico.

Dolor localizado: considerar combinar medicación oral con parches.

TERAPIA COMBINADA (II)

- La combinación se puede hacer como terapia secuencial: titular la dosis del primer fármaco hasta que se vea limitada por los efectos adversos o el efecto insuficiente, y añadir entonces el segundo, con una titulación lenta.
- Otra forma es la titulación simultánea de ambos fármacos hasta la máxima dosis tolerada, lo que lleva a un reparto más equilibrado de las dosis.
- Combinaciones de >2 fármacos: No se hallan estudios o recomendaciones en las GPC.

En estos casos se debe valorar la deprescripción de aquellos fármacos que puedan estar siendo ineficaces, para evitar interacciones y efectos adversos.



Ideas clave

IDEAS CLAVE

- No todos los tipos de dolor crónico tienen componente neuropático.
- Los fármacos son parte de un plan global e individualizado para el alivio del dolor.
- El tratamiento farmacológico es eficaz en menos de la mitad de los pacientes con DN. En muchos casos solo será posible conseguir un alivio parcial.
- Para identificar a los pacientes que responden al tratamiento, es esencial una prueba terapéutica durante 3-8 semanas, para evaluar su eficacia y tolerabilidad.
- Con la excepción de la neuralgia del trigémino (carbamazepina), no hay evidencia de que un fármaco sea particularmente eficaz en un tipo específico de DN.
- Los fármacos de primera línea en el tratamiento del DN son los ATC, los IRSN (duloxetina) o los gabapentinoides.
- Los opioides mayores (morfina y oxicodona) se consideran fármacos de tercera línea en pacientes que no responden a otros fármacos.
- Los tratamientos tópicos (parches de lidocaína y de capsaicina) se proponen como fármacos de segunda línea, para el tratamiento del DN periférico localizado, cuando los tratamientos orales no son tolerados o no se quieren emplear.

Para mas información y bibliografía...

- [INFAC Vol 26 nº 8](#)

Eskerrik asko!!

