

Dolor Neuropático Localizado: Guías Internacionales de Manejo

INTRODUCCIÓN

El manejo de pacientes que sufren de dolor neuropático es complejo y la respuesta a los tratamientos existentes es frecuentemente inadecuada. Incluso, con medicamentos bien establecidos para el manejo del dolor neuropático, la eficacia es imprevisible, la dosificación puede ser complicada, el inicio del efecto analgésico es lento y los efectos secundarios pueden ser intolerables (Dworkin 2007). Por estas razones en la última década se han publicado varias guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático, buscando la optimización del tratamiento (Ver Tabla 1).

1. GUÍAS DE MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

A continuación se presenta una reseña de cuatro de estas guías, señalando su relevancia, sus coincidencias y diferencias. En la parte final se presenta un resumen de los mensajes prácticos derivados de estas guías.

1.1 GUÍAS DE LA AGENCY FOR HEALTHCARE RESEARCH AND QUALITY DE USA (AHRQ)

Las Guías de la Agency for Healthcare Research and Quality de USA son actualmente las de mayor relevancia para la práctica médica en el norte de América, gracias a la amplia difusión que han logrado, a la calidad académica de sus autores y a que en buena medida es un documento de origen oficial. La importancia de este documento radica en ser la primera guía de consenso sobre el tema, realizada con estrictos criterios de medicina basada en la evidencia. En esta reunión de consenso se evaluaron las revisiones sistemáticas, los ensayos clínicos aleatorizados (RCT) y las guías existentes. Los medicamentos fueron considerados como recomendables cuando su eficacia se apoyaba en por lo menos un ensayo clínico de alta calidad metodológica que demostrase superioridad respecto al placebo o versus un comparador relevante (Dworkin 2003). Las recomendaciones sobre medicamentos de primera línea, emanadas de esta guía, se condensan en las Tablas 2 y 3, que resumen los criterios para guiar la selección según las necesidades del paciente.

Tabla 2. Manejo farmacológico del dolor neuropático: medicamentos de primera elección. Guías del Departamento de Salud de Estados Unidos (AHRQ)

Fármaco	Eficacia en dolor neuropático	Eficacia en dolor mixto (nociceptivo & neuropático)	Inicio rápido	Tolerabilidad	Uso en ancianos	Titulación fácil
Lidocaína parche	+	+	+	++	++	No se requiere titulación
Tramadol	+	+	+	+	+	+
Amitriptilina	+	-	-	-	+	-
Gabapentina	+	-	-	+	+	-
Opioides potentes	+	+	+	-	(+)	+

Dworkin RH; Backonja M; Rowbotham MC et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol 2003 Nov;60(11):1524-34

Tabla 1. Selección de guías para el manejo del dolor neuropático

Guía	Fuente
Guías de la AHRQ en los Estados Unidos	Dworkin 2003
Canadá	Moulin 2007
Guías europeas	Finnerup 2005 Attal 2006
Guías de la IASP	Dworkin 2007
Consenso venezolano	AVED 2007
Consenso mexicano	Guevara 2006
Guías colombo-ecuatorianas	Aguilera-Muñoz 2005
Estudio farmacoeconómico	Cepeda 2006
FEDELAT	Acevedo 2008

1.2. GUÍAS DE LA IASP

Las recomendaciones emitidas por este grupo de consenso (Dworkin 2007) se basaron en la fortaleza y consistencia de la evidencia, sobre eficacia y seguridad y la experiencia clínica de los autores. Se recomienda la selección de los analgésicos en forma individualizada, considerando los efectos benéficos, su impacto sobre las comorbilidades, los efectos colaterales o deletéreos y la rapidez del inicio de acción, en los casos en los cuales es necesario el alivio rápido del dolor. En buena medida estas guías son una actualización de las publicadas en el 2003 por la AHRQ (Dworkin 2003). Los productos de primera línea propuestos en esta guía se presentan en la Tabla 4.

1.3. GUÍAS NORTE-EUROPEAS: UN ALGORITMO PARA EL MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Estas guías realizadas en Dinamarca con el apoyo del Grupo de Oxford, aportaron como elemento innovador un algoritmo de manejo basado en una estimación del balance de eficacia seguridad a partir del NNT (que evalúa la eficacia) y del NNH (que evalúa la tolerabilidad) de los medicamentos mejor documentados en dolor neuropático periférico.

Tabla 3. Guías de la Agency for Healthcare Research and Quality de USA Medicamentos de Primera Línea en Dolor Neuropático (Dworkin 2003)

Medicamento	Dosis Inicial	Titulación	Dosis Máxima Diaria	Duración Mínima de la Fase de Ensayo
Parches de lidocaína al 5%	Máximo 3 parches/d. Máximo por 12 h	No es necesaria	Máximo 3 parches. Máximo por 12 h	2 semanas
Gabapentina	100-300 mg cada noche	Incrementar 100-300 mg tid cada 1-7 días según la tolerabilidad	3,6 g/d (1,2 g tid) reducir la dosis si hay insuficiencia renal	3-8 semanas para la titulación 1-2 semanas con la dosis máxima tolerada
Analgésicos opioides ⁽¹⁾	5-15 mg c/ 4 h	Después de 1-2 semanas, haga conversión de la dosis diaria total a una forma de liberación lenta y utilice la forma de liberación inmediata como dosis de rescate	No hay límite definido, haga titulación cuidadosa. Pida valoración por un especialista cuando las dosis excedan 120- 180 mg/d	4-6 semanas
Tramadol	50 mg una o dos veces al día ⁽²⁾	Incremente 50-100 mg/d en dosis divididas, cada 3-7 días de acuerdo con la tolerabilidad	400 mg/d, en mayores de 75 años no exceda 300 mg/día en dosis divididas ⁽³⁾	4 semanas
Antidepresivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina, desipramina)	10-25 mg en la noche	Incremente 10-25 mg/d cada 3-7 días de acuerdo a la tolerabilidad.	75-150 mg/d; si los niveles plasmáticos son menores de 100 ng/mL, continúe la titulación con precaución	6-8 semanas de titulación y luego 1-2 semanas con con la dosis máxima tolerada

(1) Dosis estimada usando como referencia morfina; para usar otros opioides potentes utilice una tabla de conversión.

(2) En algunos países se dispone de gotas (Tramal® 20 gotas = 50 mg), con lo cual se facilita la titulación.

(3) En algunos países se dispone de tabletas de liberación programada, para administración cada 12 horas (Tramal Long tabletas de 50 mg, 100 mg, 150 mg y 200 mg).
Abreviaciones: tid: 3 veces al día. h: hora. c/ cada. d: día

Este algoritmo (ver Figura 1) es actualmente un icono pedagógico y sirve para orientar la terapia señalando como criterio base la diferenciación entre dolor neuropático localizado y dolor neuropático difuso. Para el dolor neuropático localizado la primera línea de manejo es el parche de

lidocaína al 5%. Cuando en la neuropatía periférica el dolor es difuso las dos mejores opciones son los antidepresivos tricíclicos y los gabapentinoides, la selección entre estas dos opciones dependerá fundamentalmente del impacto del medicamento sobre las comorbilidades.

Tabla 4. Abordaje escalonado en el manejo del dolor neuropático. Guías IASP 2007

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

- Lidocaína tópica en forma de parche al 5% (cuando el dolor es localizado. Se puede usar solo o en combinación con otros productos)
- Antidepresivos tricíclicos (p.e. amitriptilina, nortriptilina)
- Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y de noradrenalina (p.e. duloxetina, venlafaxina)
- Gabapentinoides ligadores de los canales del calcio alfa2-delta (p.e. gabapentina, pregabalina)
- En algunas circunstancias analgésicos opioides y tramadol (particularmente en dolor agudo y DN por cáncer, los analgésicos opioides se pueden usar solos o en combinación)

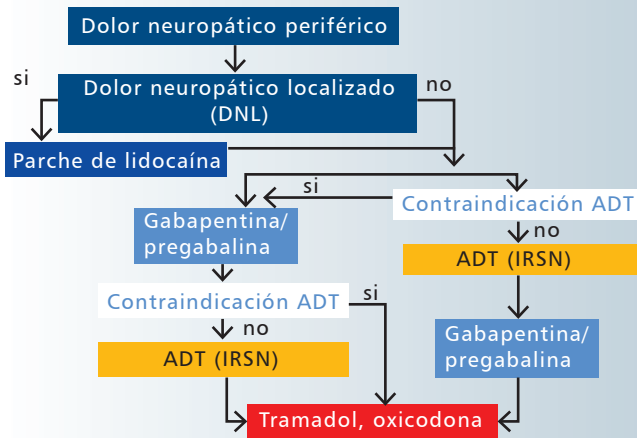
SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

- Analgésicos opioides y tramadol. Sin embargo el tramadol y los analgésicos opioides son considerados como primera línea en varias circunstancias clínicas:
 - cuando el dolor es muy severo
 - cuando se requiere rápido alivio del dolor (p.e. exacerbaciones de dolor severo)
 - cuando el origen del DN es de causa maligna
 - como complemento de la terapia de base durante la fase de titulación, esto en razón que la titulación con un antidepresivo o un antiepiléptico es lenta y el paciente requiere un rápido alivio del dolor. Una vez logrado el alivio del dolor y lograda la dosis adecuada del coadyuvante el opioide se puede retirar lentamente

* La selección de los analgésicos debe ser individualizada, considerando los efectos benéficos, los efectos potenciales sobre las comorbilidades, los efectos colaterales o deletéreos y la rapidez del inicio de acción en los casos en los cuales es necesario el alivio rápido del dolor.

Fuente: Dworkin RH et al. Pharmacologic management of neuropathic pain. Pain (2007), doi:10.1016/j.pain.2007.08.033

Figura 1. Algoritmo de tratamiento del DN periférico



ADT = Antidepresivos tricíclicos
 IRSN= Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Finnerup NB et al *Pain* 2005; 118:289-305

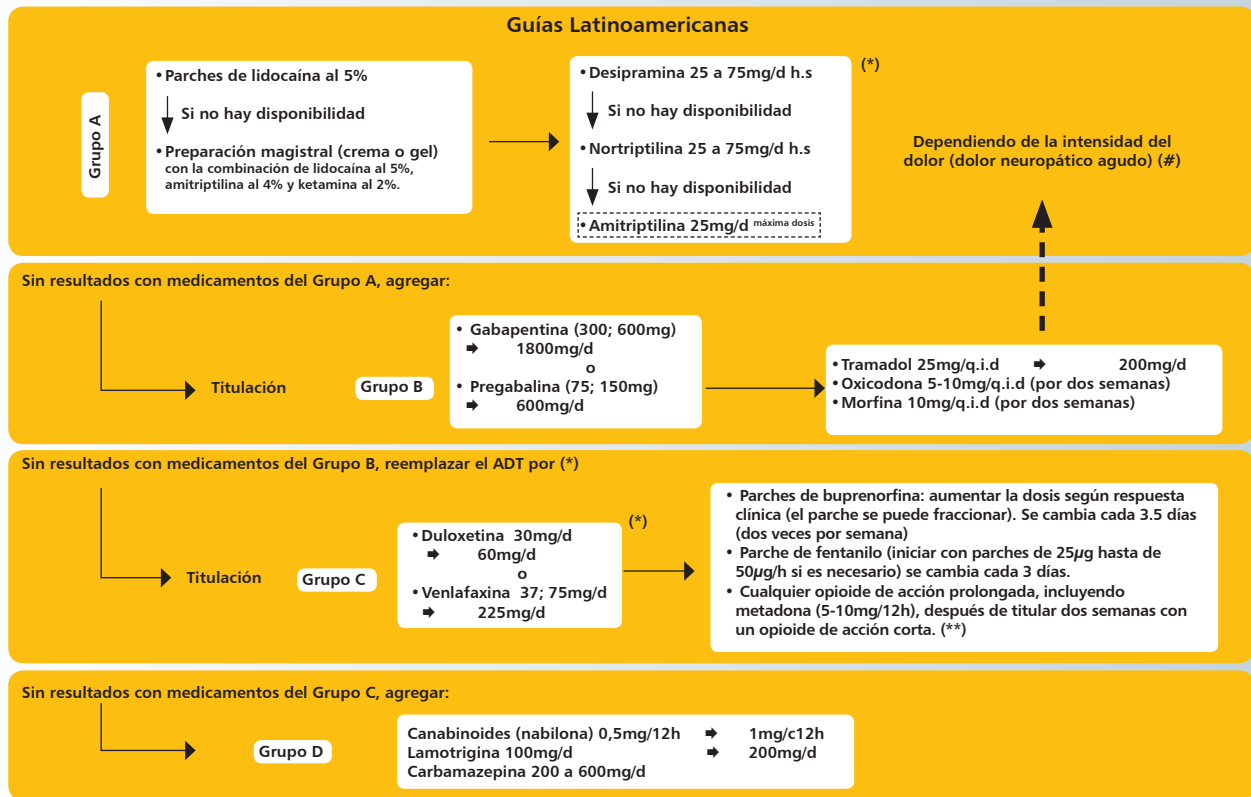
También se plantea el manejo secuencial ante la falla terapéutica con monoterapia, así p.e. pacientes con gabapentinoides que no responden satisfactoriamente pueden hacer un ensayo terapéutico con antidepresivos tricíclicos y viceversa. Como tercera línea de manejo se propone el uso de tramadol o de oxicodona.

Este algoritmo fue sometido posteriormente a un análisis farmacoeconómico en la sección de modelamiento matemático de la Escuela de Medicina en la Universidad de Pittsburgh, allí examinaron el balance entre costo y efectividad de las estrategias de tratamiento recomendadas para el manejo del dolor neuropático localizado (Smith 2007). El análisis se fundamentó en un modelo que sintetiza datos de costos de manejo del dolor, costos del manejo de los efectos adversos y efectividad de las terapias empleadas.

Se encontró que el algoritmo de manejo propuesto por Finnerup en el 2005 (ver Figura 1), es razonable desde la óptica económica. Los antidepresivos tricíclicos o la gabapentina son la primera elección desde el punto de vista económico y clínico, para el dolor neuropático difuso, en pacientes sin enfermedad coronaria arterial. La gabapentina es la primera elección para los pacientes con dolor neuropático difuso, en pacientes con enfermedad coronaria.

La lidocaína tópica es la primera elección en pacientes con dolor localizado, con o sin enfermedad arterial coronaria (Smith 2007).

Figura 2. Manejo del dolor neuropático localizado, iniciar la terapia con uno o más de los siguientes grupos de medicamentos



Notas
 La expresión "sin resultados" implica que se ha hecho una prueba terapéutica por el periodo adecuado (según el medicamento ensayado) o cuando se presentan efectos intolerables que obligan a retirar el medicamento.
 h.s.: hora de sueño, debe ingerir el medicamento una hora antes de ir a dormir.
 ADT: antidepresivos tricíclicos ND: neuromoduladores duales (venlafaxina y duloxetina)
 El recuadro que enmarca a la amitriptilina, significa que debe tenerse sumo cuidado con su manejo. No sobrepasar la dosis descrita, por riesgo de muerte súbita.
 DD: dosis única o una vez al día. BID: dos veces al día TID: tres veces al día QID: cuatro veces al día
 (*): Si el paciente tiene antecedentes de infarto miocárdico, arritmia cardíaca, prescribir los ND. Si el tratamiento no funciona, retirar los ADT y reemplazar por los ND. Bajo ninguna circunstancia administre ADT y ND en terapia combinada.
 (**): Cuando se recomienda cambiar opioides de liberación rápida a opioides de liberación prolongada, se debe hacer siempre y cuando el dolor esté bien controlado. Los analgésicos opioides no se deben suspender bruscamente pues se puede producir síndrome de abstinencia.
 (#): La flecha indica hacer titulación hasta la dosis sugerida. No se recomiendan dosis mayores a las indicadas.
 (##) El retiro debe ser gradual.

Tabla 5. Resumen medicamentos de primera línea en dolor neuropático

GUÍAS AHRQ DE USA (Dworkin 2003)	GUÍAS IASP (Dworkin 2008)
<p>Los medicamentos recomendados en primera línea por la AHRQ de USA, son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína en forma de parche al 5% para el manejo del dolor localizado • Tramadol • Analgésicos opioides • Antidepresivos tricíclicos (p.e nortriptilina, amitriptilina) • Gabapentinoides (p.e. gabapentina) 	<p>Los medicamentos recomendados en primera línea por la IASP son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína en forma de parche al 5% • Antidepresivos tricíclicos (p.e nortriptilina, amitriptilina) • Antidepresivos inhibidores duales de la recaptación de serotonina y de noradrenalina, p.e venlafaxina, duloxetina • Gabapentinoides (p.e. gabapentina y pregabalina) • Tramadol y los opioides son primera línea cuando el dolor es agudo o muy severo
GUÍAS NORTE-EUROPEAS (Finnerup 2005)	GUÍAS LATINOAMERICANAS (Acevedo 2008)
<p>Los medicamentos recomendados en primera línea son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lidocaína en forma de parche al 5% para el manejo del dolor localizado • Antidepresivos tricíclicos (p.e nortriptilina, amitriptilina), alternativamente antidepresivos inhibidores duales p.e venlafaxina, duloxetina • Gabapentinoides (p.e. gabapentina y pregabalina) • Tramadol y los opioides son considerados tercera línea • Para la neuralgia del trigémino se sugiere el uso de carbamazepina y se plantea el uso de oxcarbazepina como una alternativa 	<p>Se privilegia el tratamiento combinado. Los medicamentos se clasifican en grupos y se organizan en función de la eficacia y la evidencia por cada cuadro neuropático.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo A. Analgésicos para el dolor localizado Parche de lidocaína al 5%. Preparaciones magistrales de lidocaína, amitriptilina y ketamina. • Grupo A. Analgésicos sistémicos: ATC: desipramina, nortriptilina, amitriptilina. • Grupo B: gabapentina, pregabalina, tramadol, opioides de acción rápida. oxicodona, morfina • Grupo C: duloxetina, venlafaxina, opioides transdérmicos, opioides de liberación lenta o de vida media larga • Grupo D: canabinoides, lamotrigina, carbamazepina

1.4 GUÍAS LATINOAMERICANAS (2008)

Dado que las guías desarrolladas en Europa y USA no necesariamente reflejan las condiciones de la práctica clínica en nuestra región, la FEDELAT convocó un grupo de expertos con el objetivo de desarrollar y adaptar guías de referencia para el manejo del dolor neuropático, teniendo en cuenta las condiciones particulares del ejercicio médico en América Latina. Estas guías de consenso, elaboradas por un grupo de expertos, señalan pautas y hacen recomendaciones prácticas para guiar el diagnóstico, identificar señales de alarma (banderas rojas y amarillas) y establecer un plan de manejo integral farmacológico y no farmacológico y de seguimiento del paciente con dolor neuropático. Para el manejo farmacológico se clasifican los medicamentos en grupos, de acuerdo a criterios de eficacia, disponibilidad, seguridad y costo. Se recomiendan medicamentos a usar según la enfermedad y las circunstancias particulares de cada paciente, con un enfoque que privilegia el manejo multimodal y atiende las particularidades del ejercicio médico en América Latina (Ver Figura 2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Acevedo JC et al. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Rev. Iberoamericana del Dolor* N° 2, 2008 www.revistaiberoamericanadedolor.org
2. Aguilera J, Arizaga E, Carpio A, et al. Guías de práctica clínica del dolor neuropático (II). *Rev Neurol* 2005; 1-15;40(5):303-16.
3. AVED. Asociación Venezolana para el Estudio del Dolor Consenso venezolano sobre dolor neuropático. *AVED*, 2007 200 p.
4. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmi T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13(11):1153-69.
5. Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(41): A 2720-30.
6. Cepeda MS, Farrar JT. Economic evaluation of oral treatments for neuropathic pain. *J Pain*. 2006 Feb;7(2):119-28.
7. Dworkin R H, Backonja M, Rowbotham M C, et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol* 2003; 60:1524-1534.
8. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132(3):237-51.
9. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305.
10. Gómez-Barrios JV. Dolor neuropático localizado: del origen al diagnóstico. *Rev Iberoamericana Dolor*. 2007; 2 (4):18-23. En www.revistaiberoamericanadedolor.org
11. Guevara-López U, Covarrubias-Gómez A, García-Ramos G, Hernández-Jiménez S; Grupo de Consenso para el Manejo del Dolor Neuropático. [Practice guidelines for neuropathic pain management]. *Rev Invest Clin*. 2006; 58(2):126-38.
12. Hernández JJ y Moreno C. Dolor neuropático, la gran incógnita. En: Dolor neuropático: fisiopatología, diagnóstico y manejo. Editores: Hernández JJ y Moreno C. Editorial Universidad del Rosario. *Colombia* 2006; pp. 20-31.
13. Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326:748-50.
14. McDermott AM, Tölle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM: The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10(2): 127-35.
15. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al. Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain-consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2007; 12(1):13-21.
16. Smith K, Roberts M. Sequential medication strategies for postherpetic neuralgia: A cost-effectiveness analysis. *The Journal of Pain*, 2007, 8(5): pp 396-404.
17. Zepeda-Vázquez, TC, Hernández-Santos JR, Tenopala-Villegas S. Manejo del dolor neuropático en el paciente diabético con tramadol vía oral comparado con la administración del mismo asociado a la amitriptilina y gabapentina. *Rev Mex Anest*. 2001;24:84-87.

Los conceptos e imágenes publicados aquí son responsabilidad de Farmaproyectos Latinoamericana y no representan necesariamente la opinión del laboratorio patrocinador.

Este material educativo al servicio de la comunidad médica se elaboró con el patrocinio de Grunenthal y está sustentado en estudios de uso público.

www.farmaproyectos.com Tel. 2873297, Bogotá, D.C.