

# Analgésicos coadyuvantes para el tratamiento del dolor crónico

## Adjuvant Analgesics for the Management of Chronic Pain

Nancy O. Fuentes Dávila<sup>1</sup>

### Resumen

Desde hace varias décadas el descubrimiento de la efectividad para el tratamiento del dolor con medicamentos cuya creación tenía otros fines, abrió la puerta a nuevas oportunidades para disminuir el sufrimiento de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

Los primeros medicamentos que se utilizaron fueron los antidepresivos tricíclicos y después se amplió al espectro a anticonvulsivantes, anestésicos, bifosfonatos, relajantes musculares, antidepresivos inhibidores específicos de la serotonina y norepinefrina entre otros.

A pesar de esto la eficacia para control del dolor es muy variable según el tipo de patología y en algunos casos de enfermedades asociadas. Por esta razón se debe hacer un análisis de cada paciente en particular para definir el medicamento adecuado y la necesidad de varios principios activos que se complementen entre sí. No se debe olvidar que la aproximación

a un paciente con dolor, mas si éste es crónico, debe ser interdisciplinaria e involucrar el área de la salud mental y la rehabilitación para evitar complicaciones, mayores incapacidades y lograr la mejor adaptación social y laboral de los pacientes.

**Palabras Clave:** IMAOS (inhibidores de la monoaminooxidasa), SRI (Inhibidores de la recaptación de serotonina), Inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina (SSNRI), NMDA (N-metil D aspartato), TC (tríclicos), ON (Oxido nítrico).

### Abstract

For several decades the discovery of the effectiveness for the treatment of pain with drugs whose creation had other aims, opened the door to new opportunities to diminish the suffering of patients and to improve its quality of life.

The first drugs that were used were tricyclic antidepressants and later this use was extended to anticonvulsivants, anesthetics, bisphosphonates, antidepressives, serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, among others.

In spite of this, effectiveness for pain control is very variable, according to the type of pathology and in some cases of associated diseases. Therefore is necessary to do an analysis of each patient to define the suitable drug and the necessity of several active principles that complement to each other. It's important not to forget that the approach to a patient with pain, specially a chronic one, must be interdisciplinary involving the areas of mental health and the rehabilitation, looking for to avoid complications, majors incapacities and to obtain the best social and work adaptation of patients.

**Key words:** MAOIs (monoamine oxidase inhibitors), SSRIs (Serotonin reuptake inhibitors), SNRIs (Dual-reuptake inhibitors), NMDA (N-methyl-d-aspartate), TC (Tricyclic), NO (Nitric Oxid)

<sup>1</sup>Médico Fisiatra. Universidad El Bosque. Jefe del Departamento de Rehabilitación Clínica de Marly. Miembro de la Clínica de Dolor de la Clínica de Marly. Bogotá Colombia. E mail: nancy\_fuentes111@yahoo.com

Fecha de recepción: Mayo 10 de 2010

Fecha de aceptación: Junio 30 de 2010

Los analgésicos coadyuvantes son un grupo de medicamentos que fueron originalmente desarrollados para una indicación primaria diferente al dolor. Muchos de estos medicamentos son comúnmente usados para mejorar la analgesia en situaciones específicas, de tal forma que se utilizan en muchos casos como analgésicos primarios y como adyuvantes en otras condiciones (30).

El uso apropiado de los medicamentos adyuvantes es una de las claves del éxito en el tratamiento del dolor. Debido a que estos adyuvantes se administran típicamente a pacientes que toman múltiples medicamentos, la decisión de darlos se debe basar en un objetivo claro del tratamiento (34). Puesto que los adyuvantes producen sus propios efectos secundarios, se deben usar en pacientes con pobre control de dolor con una medicación primaria (acetaminofén, Aines, opioides, entre otros). No se recomienda administrarlos en pacientes que sean funcionales con el fin de disminuir la dosis de opioide y si el dolor está controlado con mínimos efectos secundarios (1).

La principal indicación de este tipo de medicamentos es el dolor neuropático (DN), el cual se refiere a un grupo de trastornos que se caracterizan por dolor debido a alteraciones en la función o enfermedad del sistema nervioso periférico, central o ambos (18). El DN es complejo con muchos síntomas y signos que fluctúan en número e intensidad en el transcurso del tiempo. Los tres componentes frecuentes del DN son dolor constante y neurálgico, los ataques espontáneos paroxísticos y la hipersensibilidad (2). Este tipo de dolor puede ser muy incapacitante, grave e intratable y causar angustia y sufrimiento a los individuos que lo padecen (5). Los déficits sensitivos, como la pérdida parcial de la sensibilidad, las disestesias y parestesias, también son muy frecuentes. Asociado a esto hay consecuencias psicológicas y sociales significativas vinculadas al deterioro de la calidad de vida (20). El DN es muy frecuente en la práctica médica, la neuropatía diabética dolorosa ocurre en 11 al 16% de los pacientes diabéticos y la neuralgia postherpética sucede en 34 de cada 100.000 habitantes (41).

El tratamiento del DN es un reto pues los pacientes no responden a analgésicos estándar como Aines y, hasta cierto punto, son resistentes a varios opiáceos (11). Los agentes más estudiados

y más utilizados son los antidepresivos y anticonvulsivantes; sin embargo, en la búsqueda para encontrar una mayor calidad de vida de los pacientes se ha ampliado el estudio del poder analgésico a otro grupo de medicamentos.

Las recomendaciones de primera línea incluyen ciertos antidepresivos (tricíclicos y duales inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina), antagonistas de canales de calcio (gabapentin y pregabalina) y lidocaína tópica. Opioides y tramadol se recomiendan como de segunda línea, aunque también se incluyen ciertos anticonvulsivantes y antidepresivos, mexiletina, antagonistas de los receptores de la N-metil-D-aspartato y capsaicina tópica. Los medicamentos se deben individualizar, considerar los efectos secundarios, potenciales beneficios o efectos deletéreos, las comorbilidades y si se requiere alivio pronto del dolor (1).

### Antidepresivos

La serotonina y la norepinefrina son neurotransmisores moduladores en las vías inhibitoras descendentes y son parte del sistema analgésico endógeno. El efecto analgésico de los antidepresivos tricíclicos (ATCs), inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSS) e inhibidores de la recaptación dual de serotonina y norepinefrina (IRSNS) se relaciona con el impacto de las vías inhibitoras descendentes mediadas por serotonina y norepinefrina en el cerebro y la médula espinal. El mecanismo de acción de ATCs es incierto pero está probablemente relacionado con la inhibición neurohormonal dual de la recaptación con gran impacto sobre la norepinefrina, además hay alguna evidencia de que los ATCs potencian el sistema opioide endógeno (25).

Los antidepresivos son ampliamente usados para el tratamiento de síntomas asociados con la fibromialgia, principalmente por su eficacia para el tratamiento de la ansiedad y los desordenes del afecto, muy comunes en pacientes con esta enfermedad (31) y que tienen un impacto negativo en la funcionalidad y la calidad de vida (25). Algunos antidepresivos tienen otras propiedades que incluyen el antagonismo de los receptores de N-metil-D-aspartato y de la actividad de los canales de calcio y están asociados con un efecto antinociceptivo. El proceso biológico del

dolor crónico y la depresión parecen compartir mecanismos similares donde la serotonina y la norepinefrina se involucran en el núcleo dorsal del rafe y en el locus ceruleus (6).

A todos se les confiere una efectividad similar (50% de mejoría del dolor), en comparación con el placebo, número necesario a tratar (NNT): 2, efectos adversos menores al 30%, con un NNT para efectos adversos menores de 4.6 y para aquellos que llevan al retiro de un medicamento de 16 (48). Algunas revisiones sistemáticas concluyen que los estudios placebo-controlados proveen soporte a su eficacia en el tratamiento de pacientes con dolor neuropático, especialmente la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética dolorosa (26). Sin embargo no se ha visto diferencia con el placebo en el tratamiento de la neuropatía por HIV, el DN secundario al trauma raquímedular, la neuropatía por cisplatino o por cáncer, el dolor del miembro fantasma y el dolor radicular lumbar crónico (39).

Los antidepresivos son usualmente económicos y se administran una vez al día. La presencia de depresión no es necesaria para su efecto analgésico aunque pueden ser particularmente útiles en el tratamiento de la depresión. Los efectos secundarios más comunes son la sedación, anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento y retención urinaria) e hipotensión ortostática (48).

### **Tricíclicos (ATCs):**

La amitriptilina y la ciclobenzaprina han sido los más estudiados en esta clase. La dosis de amitriptilina es de 25-50 mg día, usualmente administrada en una sola dosis en la noche. La ciclobenzaprina etiquetada como un relajante muscular pero con un componente tricíclico también, se inicia a 10 mg en la noche y se aumenta según tolerancia hasta 30 mg, ya sea en la noche o dividida durante el día en dos dosis (16). Aun a dosis bajas la boca seca, el estreñimiento, la retención de líquidos, la ganancia de peso y la dificultad para la concentración son comunes a todos los ATCs (10,38). La desipramina ha sido menos estudiada, pero tiene menos efectos colinérgicos, pero debido a sus efectos secundarios y su posible cardiotoxicidad su uso

no se recomienda en pacientes ancianos (15).

En general los ATC se deben iniciar a dosis bajas como 5-10 mg 1-3 horas antes de dormir. La dosis se puede incrementar 5 mg en intervalos de dos semanas. La dosis final debe escogerse según el paciente y basados en la eficacia y los efectos secundarios, pero debiera ser la más baja posible. En las investigaciones no se encontró correlación de la respuesta a la medicación con alteraciones preexistentes del ánimo (48). Los antidepresivos de segunda línea (nortriptilina y desipramina) son preferidos por ser mejor tolerados que los de tercera línea (amitriptilina e imipramina) pero con efecto analgésico similar. La nortriptilina se ha asociado con taquicardia sinusal y ectopia ventricular (14).

Estos datos sugieren que la dosis efectiva más baja de ATCs se debe usar en los pacientes con dolor neuropático y evitarlos en quienes tengan enfermedad coronaria isquémica o un riesgo aumentado de muerte súbita. En los pacientes mayores se recomienda un electrocardiograma de base antes de iniciar. De igual forma pueden exacerbar el déficit cognitivo y las alteraciones de la marcha en pacientes ancianos y predisponer a caídas. Niveles tóxicos de ATCs pueden resultar si se administran junto con medicamentos que inhiben el citocromo P450 como los IRSN (14).

### **Inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS)**

En algunos estudios se encontró que la fluoxetina a 20 mg día fue mejor que placebo para control del dolor en la fibromialgia, incluso se obtuvo mejor respuesta cuando se titula hasta un máximo de 80 mg día o cuando se combina con amitriptilina 25 mg en la noche (16).

Los IRS como el citalopram y paroxetina mostraron eficacia limitada en la neuropatía diabética dolorosa. Bupropión, el cual inhibe la recaptación de norepinefrina y dopamina, fue eficiente en varios tipos de DN central y periférico. Basado en resultados de diferentes investigaciones el bupropión, citalopram y paroxetina son opciones para pacientes que no han respondido a antidepresivos tricíclicos o inhibidores duales de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSNs) (20).

### **Inhibidores de la recaptación dual de norepinefrina y serotonina (IRSNs):**

La duloxetina es un IRSNs que no tiene afinidad con los receptores colinérgicos, histaminérgicos, adrenérgicos, opioides, de glutamato y de GABA, así como los sitios de unión de los canales de sodio, potasio y calcio (37) de ahí su perfil de efectos secundarios más favorable, además que su dosificación es simple (51). Es metabolizada por el citocromo P450 isoenzimas CYP2D6 y CYP1A2. Los inhibidores de estas isoenzimas, como las quinolonas, la fluvoxamina y la paroxetina (36), pueden llevar a incrementos en los niveles de duloxetina. La duloxetina también inhibe la CYP2D6 y puede llevar a aumentos en los niveles de drogas metabolizadas por esta enzima como los ATCs y los antiarrítmicos tipo 1C. En estudios de seguimiento a 52 semanas se encontró que a dosis de 60 mg dos veces al día en pacientes con neuropatía diabética periférica resultó ser seguro en tratamiento a largo plazo (38) por lo cual está aprobado por la FDA para el tratamiento del DN secundario a neuropatía diabética (4). Adicionalmente a su efecto antidepressivo, reduce los síntomas físicos dolorosos como cefalea, dolor lumbar, abdominal y musculoesquelético pobremente localizado en los pacientes con fibromialgia. La náusea es el efecto secundario más común, y se presenta aproximadamente en un 13,9% en grupos tratados con dosis de 20 mg día y de 27,4% en grupos que reciben 120 mg día, pero ocurre menos frecuente si el tratamiento se inicia con 30 mg día y se titula luego de una semana hasta 60 mg día, y si se llega a presentar suele resolverse en 6 días en promedio. Otros efectos secundarios son boca seca, alteraciones del sueño y estreñimiento. La somnolencia y el mareo típicamente duran entre 5 y 14 días. Niveles incrementados de duloxetina o sus metabolitos se observan en pacientes con insuficiencia hepática y daño renal grave. Estos hallazgos de laboratorio llevan a la recomendación de que la duloxetina no se debe usar en personas con enfermedad hepática, insuficiencia renal avanzada o consumo significativo de alcohol (47). Sin embargo, no es necesario realizar estudios previos o de seguimiento durante el tratamiento. También se ha observado pérdida de peso en grupos tratados que puede variar entre 0,5 y 1,1 kg en estudios realizados. La duloxetina está

contraindicada en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho no controlado, puesto que su uso puede precipitar un ataque (50).

La venlafaxina es un IRS a dosis bajas y un IRSN a dosis altas. Se metaboliza por el citocromo P450 por tanto puede interactuar con medicamentos que afectan o son metabolizados por este, como son la desipramina, risperidona e indinavir (40). Su dosis eficiente es entre 150 y 225 mg al día. Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas, dispepsia, sudoración, somnolencia e insomnio. En el tratamiento de la depresión los efectos secundarios más comunes son mareo y náuseas que disminuyen con el tiempo. Otros son boca seca, mareo, nerviosismo, ansiedad y cefalea. Los efectos secundarios en general se presentan más frecuentemente en la formulación de liberación prolongada (XR). Un aumento en los niveles de colesterol y en raros casos hiponatremia se han reportado en pacientes que toman venlafaxina, por lo cual se recomienda realizar controles periódicos de electrolitos y colesterol. De igual forma a la duloxetina, si el tratamiento con venlafaxina se detiene, se prefiere disminuir la dosis paulatinamente a suspenderla abruptamente (35).

Se debe tener en cuenta el perfil de seguridad que ha surgido con la creación de los medicamentos IRS como son la predisposición al síndrome serotoninérgico, el riesgo de suicidio y manía. El síndrome serotoninérgico se caracteriza por hipertermia, rigidez, inestabilidad autonómica y cambios del estado mental y puede ser precipitado por medicaciones serotoninérgicas. La combinación de inhibidores de monoaminoxidasa (IMAOs) y los IRS se relaciona con los casos más graves (40). Por lo tanto cualquier antidepressivo con actividad serotoninérgica, lo cual incluye a la duloxetina y la venlafaxina, se contraindica en pacientes que toman IMAOs. En un 5% de los pacientes tratados se desarrollan cambios en el electrocardiograma y se recomienda monitoria en pacientes con riesgo cardiovascular. Se requieren dos a cuatro semanas para hacer la titulación y lograr la dosis efectiva, de igual forma se deben suspender gradualmente por el riesgo de síndrome de abstinencia. (35)

El milnacipram es un inhibidor noradrenérgico potente aunque sigue siendo considerado

inhibidor dual de la recaptación. En investigaciones demostró beneficios en comparación con el placebo no solo en la escala de dolor sino también en la funcionalidad, la sensación de bienestar y la fatiga incluso a dosis de 100 mg dos veces al día con buena tolerancia (16).

Hay pruebas limitadas para sugerir que los antidepresivos IRS más nuevos pueden ser efectivos. Los pacientes generalmente los toleran mejor pero se requieren estudios de alta calidad, pues los realizados con otros antidepresivos como venlafaxina y L-triptófano fueron demasiado pequeños como para establecer cualquier conclusión firme (9).

Dosificación:

Venlafaxina	150 - 25 mg día
Duloxetina	30 - 60 mg día

### Anticonvulsivantes

El estado hiperexcitable del DN se debe a la disminución del umbral (sensibilización) y a descargas ectópicas de las neuronas conductoras de estímulos dolorosos en el cuerno dorsal espinal y en el ganglio de la raíz dorsal, por regulación positiva de canales de sodio y calcio (19).

La carbamazepina es muy efectiva en el tratamiento de la neuralgia postherpética; sin embargo, sus efectos secundarios como son síndrome de Steven Johnson, agranulocitosis, anemia aplásica y toxicidad hepática y por ende la necesidad de monitorización hematológica han hecho que se prefiera el uso de la oxcarbazepina que es un ketoanálogo (9). La oxcarbazepina ha sido usada con éxito para el tratamiento de varios síndromes neuropáticos. Los efectos secundarios más comunes son mareo, somnolencia, diplopía, fatiga, náuseas, visión anormal e hiponatremia, de tal forma que los niveles de sodio se deben vigilar (18).

La lamotrigina ha demostrado algo de eficacia para neuralgia del trigémino resistente a carbamazepina (49). El beneficio de la lamotrigina puede ser por el bloqueo de los canales resistentes a la tetrodotoxina y por la inhibición de la liberación de glutamato de las neuronas presinápticas (40). La lamotrigina también ha evidenciado mejoría del dolor en pacientes con neuropatía diabética, esclerosis múltiple, trauma raquímedular,

dolor central por enfermedad cerebrovascular, polineuropatía, síndrome doloroso regional complejo (SDRC) y neuralgia del trigémino.

El Topiramato fue más efectivo en mejorar el dolor asociado con neuropatía diabética en dos de tres estudios. Un estudio de topiramato (50-400 mg) en 27 pacientes y otro para definir la dosis (100, 200 y 400 mg) en 1.259 pacientes no encontró diferencias en la mejoría del dolor en relación con el placebo, mientras que otro estudio mostró disminución significativa en pacientes que tomaron topiramato 50-400 mg comparado con placebo. Adicionalmente reportes anecdóticos indican mejoría del dolor en pacientes con neuralgia del trigémino y neuralgia intercostal (28). El topiramato se ha usado anecdóticamente para el tratamiento de SDRC. Otros anticonvulsivantes como el levetiracetam, tiagabina y topiramato se pueden utilizar por su efecto analgésico en la cefalea primaria (7).

### Bloqueadores de Canales de Calcio Ligandos de alfa-2-delta

El gabapentin es un análogo estructural del GABA pero no interactúa con los receptores del GABA ni altera su síntesis o su liberación. Fue introducido como antiepiléptico en 1993 (45) y tanto éste como la pregabalina se unen a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes, lo cual reduce el influjo de calcio durante la despolarización y disminuye también la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P. La reducción del dolor se observa en neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa, dolor por miembro fantasma y diversas neuropatías periféricas, síndrome de Guillain Barre, dolor neuropático por cáncer y dolor por lesión raquímedular crónica y aguda (3).

El gabapentin inhibe tanto presinápticamente la transmisión de glutamato, predominantemente en la lámina superficial, como postsinápticamente la transmisión exagerada mediada por los receptores NMDA. El efecto antinociceptivo del gabapentin puede involucrar la inhibición de la liberación de los aminoácidos excitatorios de las terminales presinápticas (27). El tratamiento con gabapentin se asocia con mejoría en el sueño y en varios componentes del ánimo y en la calidad de vida (19); sin embargo, estudios

recientes no han demostrado beneficio en síndrome doloroso regional complejo tipo I, neuropatía dolorosa por HIV y neuropatía inducida por quimioterapia (14).

El gabapentin es generalmente seguro, no tiene interacciones medicamentosas importantes debido a que no se metaboliza en el hígado, y está disponible como genérico. No se absorbe por vía sublingual o rectal. Por tanto los transportadores se limitan a la disponibilidad oral y pueden ser saturados a dosis únicas altas. Las dosis divididas tienen mejor biodisponibilidad. Su vida media es de 5-7 horas, otra razón para administrar en dosis divididas. La principal limitación relacionada con la dosis es el edema, la somnolencia y el mareo los cuales se reducen con la disminución titulada de la dosis. En algunos pacientes, especialmente los ancianos, el gabapentin puede exacerbar el déficit cognitivo o de la marcha (13).

Se necesitan varias semanas para alcanzar la dosis efectiva, la cual está usualmente entre 1.800 y 3.600 mg al día (administrados en tres dosis, incrementando la dosis de la noche preferiblemente). La disminución de la dosis es necesaria si el paciente tiene insuficiencia renal. El inicio de la actividad se ve tempranamente en la segunda semana, si la titulación es rápida, pero el pico de efecto usualmente ocurre dos semanas después de la dosis terapéutica alcanzada. Se puede presentar síndrome de abstinencia si se suspende súbitamente (13).

La pregabalina es un anticonvulsivante de segunda generación que está aprobado para el tratamiento del DN asociado con neuropatía diabética periférica y neuralgia postherpética y para el tratamiento coadyuvante en convulsiones parciales. La pregabalina ha demostrado eficacia en neuralgia postherpética, neuropatía diabética dolorosa y en DN luego de trauma raquímedular en relación con placebo (51). Sus efectos secundarios son similares a los del gabapentin. También tiene efectos ansiolíticos lo cual da un beneficio adicional en pacientes con dolor crónico (17). Tampoco tiene interacciones medicamentosas importantes pero requiere reducción de la dosis en enfermedad renal. Su vida media es de 4,6 a 6,8 horas. Los estudios indican que el tratamiento debe comenzarse con 150 mg día (dividido en dos dosis) aunque iniciar con dosis de 75 mg en la noche puede ser útil para evitar los efectos secundarios principalmente en pacientes ancianos (6). En varios estudios se

ha observado que el inicio de acción analgésica es al segundo día de tratamiento y el nivel de dolor permanece estable sin requerir variación de dosis significativa por un periodo de hasta 2 años (8).

La tolerabilidad del gabapentin y de la pregabalina es similar; sin embargo, la dosificación de dos veces al día hace que esta última sea más fácil de tomar y de esta forma se garantiza el cumplimiento de la terapia. Adicionalmente a esto, el inicio del efecto es más rápido. La titulación se realiza aumentando la dosis a 300 mg día en una a dos semanas, pero el máximo beneficio generalmente ocurre después de dos semanas de tratamiento a dosis de 300-600 mg día. Sin embargo, por ser una medicación nueva no se tienen datos de su seguridad a largo plazo (46).

Cuando se utilizan específicamente para DN la pregabalina y el gabapentin se consideran analgésicos de primera línea y no analgésicos coadyuvantes (33).

Dosificación:

Carbamazepina	400 - 1.200 mg día
Oxcarbazepina	600 - 1.800 mg día
Lamotrigina	25 - 400 mg día
Topiramato	50 - 400 mg día
Gabapentin	1.800 - 3.600 mg día
Pregabalina	300 - 600 mg día

## Otros

La ketamina es un analgésico y sedante antagonista no competitivo de los receptores NMDA y demostró tener efecto favorable para el DN refractario (32); este tipo de medicaciones pueden proveer tratamiento específico de la hipersensibilidad central, dado el rol de los receptores NMDA en la generación de la hiperexcitabilidad neuronal (12,29), sin embargo los efectos colaterales limitan su uso y su recomendación. Con las mismas restricciones, la ketamina fue efectiva en pacientes con DN de origen oncológico refractario a la morfina (7). La dosis varía entre 0,15 y 1 mg/kg y el éxito del tratamiento en la reducción de dolor postoperatorio no dependen del tipo de cirugía.

## Lidocaína Tópica

Los medicamentos de liberación tópica pueden tener concentraciones terapéuticas dentro de los tejidos en los cuales se aplican mientras se mantienen los niveles séricos bajos, lo cual disminuye la toxicidad de órganos o tejidos y bajo riesgo de interacciones medicamentosas. Los sitios de acción de los medicamentos tópicos son tejidos y nervios periféricos que se encuentran debajo del sitio de aplicación (44). La lidocaína es un bloqueador no específico de los canales de sodio que no puede darse por vía oral (15). Aplicado de forma tópica provee mejoría de dolor al reducir las descargas ectópicas de los nervios superficiales. Algunos de los mecanismos que contribuyen a la sensibilización periférica, como son la regulación de los canales de sodio voltaje dependientes y el estado inflamatorio se pueden disminuir con este medicamento (44).

Diferentes estudios demostraron mejoría significativa en el dolor con parches de lidocaína al 5% en pacientes con neuropatía y alodinia y en pacientes con neuralgia postherpética. Se recomienda para pacientes con neuropatía periférica localizada pero no para aquellos con neuropatía generalizada (33). Los pocos efectos secundarios son reacciones en la piel como eritema y exantema localizado. Los niveles sanguíneos son mínimos con la dosis máxima aprobada de tres parches aplicados al día por 12 horas e incluso cuatro parches al día aplicados por 18 horas. Sin embargo, los parches de lidocaína se deben evitar en pacientes que reciben antiarrítmicos de clase I, como la mexiletina, y en quienes tengan disfunción hepática grave pues las concentraciones excesivas en sangre son teóricamente posibles.

En algunos estudios se encontró que la utilización de lidocaína permitió la disminución del uso de otros analgésicos y redujo así los efectos adversos y el costo (21). La eficacia del gel de lidocaína se demostró en pacientes con neuralgia postherpética y alodinia pero no en pacientes con neuropatía por HIV. Debido a su seguridad y facilidad de uso, el gel de lidocaína se puede considerar cuando el parche no está disponible, su aplicación es problemática o su costo excesivo.

## Nitroglicerina Tópica

Ha sido estudiada para el tratamiento de dolor musculoesquelético. El mecanismo de acción es la conversión de NTG en óxido nítrico (ON), agente anti-inflamatorio que es liberado endógenamente por los macrófagos activados. Así el tratamiento con este ON puede tanto modular el proceso inflamatorio como producir analgesia por mecanismos dirigidos a nociceptores, similar a la actividad de los medicamentos colinérgicos. Se han encontrado buenos resultados en estudios controlados con placebo para el dolor por epicondilitis (44).

## Mexiletina, antagonistas de los receptores de NMDA y capsaicina tópica.

La mexiletina es un análogo de la lidocaína que se administra por vía oral y demostró en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y en otros tipos de neuropatías beneficios modestos o ninguna diferencia en relación con placebo. Los efectos secundarios comunes son dolor torácico, mareo, alteraciones gastrointestinales, palpitaciones y temblor. La dosis efectiva oscila entre 450 y 675 mg, usualmente dividida en tres dosis, lo cual limita la tolerancia por la aparición de efectos secundarios, por esta razón se debe considerar una opción cuando otras medidas han fallado (24).

El dextrometorfano, el sulfato de magnesio y la memantina bloquean los receptores de NMDA. Algunos estudios han demostrado eficacia pero los estudios grandes proveen evidencia limitada de su eficacia (14). El dextrometorfano fue aprobado por la FDA en 1.958 como supresor de la tos. La administración oral se absorbe rápidamente por el intestino y cruza la barrera hematoencefálica (14).

Los irritantes como la capsaicina, el ajo, el alcanfor y el mentol son una categoría de analgésicos que excitan y subsecuentemente desensibilizan las neuronas sensitivas nociceptivas. Estos derivados de la planta del acre, actúan en la superfamilia de receptores descubiertos últimamente los TRP, el primero llamado subtipo de receptor vaniloide TRPV1, TRPV3, TRPV8 y el TRPA1. Esta superfamilia es activada por la capsaicina, alcanfor, mentol y ajo respectivamente. Estos receptores termosensibles detectan una gran variedad de rangos de temperatura provenientes de calor o frio extremos y potencialmente dañino así como otros estímulos, que incluyen pH ácido,

lípidos, cambios en la osmolaridad o presión celular y la depleción de depósitos intracelulares de calcio. Estas proteínas se expresan en las neuronas primarias sensitivas así como en otros tejidos. Además de la activación de los receptores TRP, la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, sustancia P y otros neurotransmisores inflamatorios son inducidos y producen irritación local e inflamación. Estos pueden llevar a dos tipos de desensibilización: La aguda o desensibilización farmacológica caracterizada por disminución de la respuesta durante la aplicación del agonista; luego, después de un periodo largo, la desensibilización funcional o taquifilaxia caracterizada por disminución de la respuesta luego de muchos estímulos (44).

En la primera fase hay excitación y activación de TRPV1 mientras la segunda fase produce analgesia por la depleción de transmisores pronociceptores incluyendo la sustancia P. Hay una sensación importante de dolor, prurito, quemazón y vasodilatación cutánea, después de la aplicación debido a la excitación y sensibilización de las fibras nociceptoras cutáneas C y A; sin embargo, después de repetidas aplicaciones de capsaicina hay una desensibilización persistente de los nociceptores (15).

Los resultados de investigaciones que compararon capsaicina tópica y placebo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa, neuralgia postherpética y dolor posmastectomía son inconsistentes. La interpretación de su eficacia es problemática debido a los cambios sensitivos que produce su aplicación y esto contraindica su uso en pacientes con alodinia. La Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) en 2003 la recomendó para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla (44).

Un potente análogo de la capsaicina, la resiniferatoxina (RTX) es un extracto de la resina del cactus *Euphorbia*. Este producto induce la despolarización lenta e influxo de Calcio a las fibras C e induce menos dolor en el sitio de aplicación. A pesar de buenos resultados en las investigaciones sobre su uso en hiperreflexia del detrusor e hiperreflexia vesical no se ha aprobado su uso en Estados Unidos (44).

El alcanfor se deriva del árbol del *Camphor laurel* (*Cinnamomum camphora*) e históricamente se utiliza como descongestionante, supresor de la

tos y antipruriginoso (44).

El mentol induce sensación de frescura y frío cuando se aplica tópicamente. El mentol genera analgesia mediante el bloqueo de la actividad de los canales de calcio y adicionalmente se une a los TRPM8 y receptores k de opioides (44).

### **Relajantes musculares:**

Este grupo de medicamentos generalmente inhibe los eventos neuronales polisinápticos, los cuales indirectamente actúan sobre el músculo esquelético. El baclofén actúa como análogo del GABA en los receptores B, inhibe así las neuronas motoras presinápticas, el influxo de calcio y los neurotransmisores excitatorios (30). La tizanidina obra como un agonista alfa-2 adrenérgico que inhibe las neuronas motoras (30). El efecto relajante del diazepam es desconocido, pero se cree que actúa en la transmisión postsináptica en la médula espinal (34). La ciclobenzaprina actúa en el tallo cerebral mientras que la metaxalona produce depresión generalizada del sistema nervioso central (16).

El carisoprodol, que es una combinación de paracetamol (acetaminofén) y cafeína, demostró ser más efectivo que el placebo. Se encontró mejoría en el dolor, la calidad del sueño y la sensación de bienestar general (16).

### **La toxina Botulínica (23)**

Es una exotoxina purificada del *Clostridium Botulinum*, y se usa desde 1977 como agente terapéutico en el tratamiento de numerosos trastornos neuromusculares. La toxina es una proteasa que bloquea la liberación de acetilcolina en la terminal nerviosa, con alteración en la transmisión que inhibe así la contracción muscular. Sin embargo, el brote de nuevos axones terminales resulta en restablecimiento de la transmisión neuromuscular. Los efectos clínicos típicamente se ven en 1 a 3 días luego de la administración, seguido de 1 a 2 semanas de máximo efecto, después de lo cual el efecto logra una meseta hasta la completa recuperación del nervio en aproximadamente 3 meses (42). La toxina Tipo A 4.8 ng fue aprobada en Diciembre de 1989 por la FDA para el tratamiento del estrabismo, blefaroespasma y espasmo focal incluso el facial y más recién

temente para distonia. Se ha sugerido que la resistencia clínica a la toxina resulta de la formación de anticuerpos neutralizantes. (22)

### Otros medicamentos

La hormona de crecimiento se ha encontrado baja en pacientes con fibromialgia razón por la cual se llevó a cabo un estudio aleatorio placebo-controlado en el cual se aplicaron inyecciones subcutáneas diarias de hormona de crecimiento 0,0125 mg/kg por 1 mes y luego el investigador ajustó la dosis para lograr niveles sanguíneos de IGF-1 de 250 ng/ml lo cual resultó en una mejoría global en relación con el placebo. Sin embargo, no se han realizado estudios confirmatorios adicionales y el costo de la hormona de crecimiento limita su uso generalizado (31).

### Clonidina

Aunque originalmente usada como antihipertensivo y modulador de la frecuencia cardiaca, la clonidina tiene propiedades antinociceptivas. Se une a los receptores alfa-2 adrenérgicos en el sistema nervioso central y también se une a los imidazolinos en el cerebro (7). Recientemente se cree que la clonidina actúa en los receptores alfa-2 adrenérgicos en la médula espinal para estimular la liberación de acetilcolina lo que a su vez actúa en los subtipos muscarínicos y nicotínicos para la mejoría del dolor postoperatorio. La clonidina se puede administrar por varias rutas oral, intravenosa y parche transdérmico (7).

### Calcitonina

Es una hormona secretada por las células parafoliculares de la tiroides, actúa en el hueso y el riñón donde inhibe la resorción osteoclástica lo cual resulta en reducción del calcio sérico y los fosfatos. Por esta razón se usa para el tratamiento de la enfermedad de Paget, hipercalcemia y osteoporosis. El efecto antinociceptivo de la calcitonina no es claro. Se cree que pueden actuar en los mecanismos de catecolaminas y serotonina, flujo de calcio, fosforilación de proteínas, reducción de endorfinas, inhibición de ciclooxigenasa y una posible acción sobre los receptores de opioides (30).

La calcitonina de salmón tiene una vida media larga y tiempo de aclaramiento metabólico reducido en comparación con la calcitonina

humana. Está comercialmente disponible como aerosol nasal. Los efectos secundarios incluyen artralgas, prurito nasal, cefalea, epistaxis y artralgas. Se metaboliza principalmente por el riñón y en menor grado por los tejidos periféricos, con una vida media de 43 minutos. Aunque es una opción válida para el tratamiento del SDRC, los estudios aleatorios controlados han tenido resultados controversiales (43).

### Bifosfonatos

Son análogos de los pirofosfatos que recientemente se han promovido para el tratamiento del SDRC y también son útiles en el dolor por metástasis óseas (43). El clodronato, pamidronato y alendronato han tenido resultados favorables en estudios adecuadamente realizados. Los bifosfonatos también inhiben la resorción ósea, reducen la formación y disolución de cristales de hidroxiapatita dentro y fuera del sistema esquelético. Al igual que la calcitonina, no se sabe su mecanismo de acción sobre el dolor. La inhibición de la prostaglandina E2, enzimas proteolíticas y ácido láctico se postulan como mecanismo de acción. Igualmente se cree que inhiben la apoptosis de los fagocitos activados (tales como osteoclastos y macrófagos) lo cual lleva a disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias en el área de la inflamación (43). En algunos modelos animales los bifosfonatos reducen el número de macrófagos activados que infiltran el nervio lesionado, hay disminución en la degeneración walleriana y disminución de la hiperalgesia experimental (30). Un evento adverso que ha emergido recientemente en pacientes oncológicos tratados con bifosfonatos potentes es la osteonecrosis de la mandíbula. Los factores de riesgo para desarrollar esta complicación son duración prolongada del tratamiento, pobre higiene oral e historia de extracción dental reciente (30).

El alendronato por vía oral a dosis de 40 mg día por 8 semanas ha demostrado mejoría en el dolor, tolerancia a la presión y movilidad articular. La biodisponibilidad de la mayoría de bifosfonatos después de una ingesta oral es menos del 10% y es aún menor si se toma con alimentos. Por esta razón se deben administrar con el estómago vacío o por vía intravenosa (pamidronato). Los efectos secundarios incluyen náuseas, dispepsia, estreñimiento o diarrea, dolor músculo-esquelético, fiebre,

erosión y úlceras esofágicas. La irritación esofágica se puede reducir si se toma el medicamento con abundante líquido y se permanece en posición erecta por mínimo 30 minutos (43). Las contraindicaciones de uso de los bifosfonatos incluyen disminución de la función renal, alteraciones en la movilidad esofágica y úlcera péptica. Otros bifosfonatos como el residronato o ibandronato se pueden dar por vía oral, aunque no se han probado en pacientes con SDRC. El ácido zolendróico produce mejoría significativa en el dolor por metástasis óseas (30).

En busca de lograr un tratamiento adecuado del dolor, no solo se han utilizado los antiinflamatorios y analgésicos convencionales, sino que se han aprovechado los efectos analgésicos de medicamentos que inicialmente no fueron creados para tal fin. Esto puede ayudar a prevenir el desarrollo o a retrasar la instauración de la sensibilización periférica o central que complica aún más el panorama de un paciente con dolor, sin contar con que en muchos casos la monoterapia no es suficiente, por lo cual se recomienda la combinación de medicamentos (1). La elección del medicamento se debe individualizar y tener en cuenta los efectos que se busca obtener, los riesgos de su uso, las comorbilidades y la rapidez de control de dolor que se persigue. A pesar del incremento del costo que implica el uso de estos medicamentos adyuvantes y el riesgo de pobre adhesión al tratamiento por la polifarmacia, son de gran utilidad para el alivio del dolor y el sufrimiento de los pacientes y por ende se deben usar en el marco de un tratamiento interdisciplinario.

### Bibliografía

1. Acevedo J.C., Amaya A., Casasola O., Chinchilla N., De Giorgis M., Florez S. et al. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. *Rev. Iberoamericana del Dolor* No. 2, 2008:15-46
2. Aguilera-Muñoz J, Arizaga-Cueta E., Carpio-Rodas A., Crump J., Diaz-Heredia F., Fernandez C.F. et al. Guías de práctica clínica del dolor neuropático. *Rev Neurol* 2005; 40 (5):303-316.
3. Arendt-Nielsen L, Brondum J, Staahl C, Graven-Nielsen T, Huggins J, Smart T et al. Effects of gabapentin on experimental somatic pain and temporal summation. *Reg Anesth Pain Med*, 2007;32(5):382-388.
4. Arnold Lesley M. Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia. *Pain Medicine* 2007;8(S2)
5. Barzallo C. Una nueva definición del dolor neuropático y un nuevo enfoque para guiar su diagnóstico. *Revista iberoamericana de dolor*, 2008;3(1):52-56.
6. Bee L, Dickenson A. Neuropathic Pain: Multiple Mechanisms at Multiple Sites. *Future Neurology*, 2007;2(6):661-671.
7. Buvanendran A., Reuben S., Kroin J. Recent advances in nonopioid analgesics for acute pain management. *Techniques in Regional Anaesthesia and Pain Management* 2007;11:19-26.
8. Carville, SF. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2008;67:536-541.
9. Chang V, Gonzalez P, Akunthota V. Evidence-informed management of chronic low back pain with adjunctive analgesics. *The Spine Journal*, 2008;8:21-27.
10. Cole E. Diabetic Peripheral neuropathic pain: recognition and management. *Pain Medicine* 2007; 8(S2):27-32
11. Crump J, Griego J.M., Vargas.Gomez J.J., Rodriguez R., Leon M.X., Moyano J. et al. Guías de práctica clínica del dolor neuropático (I). Protocolo. *Rev Neurol* 2005;40 (4):229-236.
12. Curatol M, Arendt-Nielsen L., Petersen-Felix S. Evidence, mechanisms and clinical implications of central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain* 2004;20:469-476.
13. Davis M.. What is new in neuropathic pain?. *Support Care Cancer*, 2006; Sept.

14. Dworkin R., Connor A., Backonja M., Farrar J., Finnerup N., Jensen T. et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132:237-251.
15. Gallagher R. Management of Neuropathic Pain Translating Mechanistic Advances and Evidence-based Research into Clinical Practice. *Clin J Pain* 2006;22:S2-S8.
16. Goldenberg D. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best Practice and Research Clinical Rheumatology* 2007;21(3):499-511.
17. Gudin J. Advances in the pharmacologic treatment of chronic and breakthrough pain. 25<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the American Pain Society 2006, May 3-6.
18. Guevara-Lopez U, Covarrubias-Gomez A, Garcia-Ramos G, Hernandez-Jimenez S. Parámetros de práctica para el manejo del dolor neuropático. *Revista de investigación clínica*. 2006, Vol 58 (2):126-138.
19. Gutierrez-Alvarez Angela, Beltran-Rodriguez Johnny, Moreno Carlos. Antiepileptic Drugs in Treatment of Pain Caused by Diabetic Neuropathy. *J Pain Manage* 2007;34(2):201-208.
20. Harden, Norman. Chronic Neuropathic Pain Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *The Neurologist*, 2005;11:111-122.
21. Heir G, Karolchek S, Kalladka M, Vishwanath A, Gomes J, Hhatri R et al. Use of topical medication in orofacial neuropathic pain; a retrospective study. *Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105:466-469.
22. Ho K. Botulinum toxin A for myofascial trigger point injection; A qualitative systematic review. *Eur J Pain*, 2007;(11):519-527.
23. Ihde S. The therapeutic use of botulinum toxin in cervical and maxillofacial conditions: an evidence-based review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:e1-e11.
24. Jackson II K. Pharmacotherapy for Neuropathic Pain. *Pain Practice*, 2006;6(1):27-33.
25. Jann, M, Slade J. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy*, 2007;27(11):1571-1587.
26. Kautio AL, Haanpaa M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Manage* 2008;35:31-39.
27. Keskinbora K., Ferit Pekel A., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain; A randomized open trial. *J Pain Manage* 2007;34 (2):183-189.
28. Khoromi S., Patsalides A., Parada S., Salehi V., Meegan J., Max M. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *The Journal of pain*, 2005;6(12):829-836.
29. Kiefer R. Complete Recovery from intractable complex regional pain syndrome, CRPS-type I, Following anesthetic ketamine and midazolam. *Pain Practice* 2007, vol 7 Issue 2:147-150.
30. Knotkova H., Pappagallo M. Adjuvant Analgesics. *Med Clin N Am* 2007;91:113-124.
31. Lawson Kim. Are complex therapies required as pharmacological treatments of fibromyalgia?. *Future Rheumatol*, 2007;2(6):599-605. .
32. Lemming D., Sorensen J., Graven-Nielsen T., Lauber R., Arendt-Nielsen L., Gerdle B. Managing Chronic whiplash associated pain with a combination of low-dose opioid (remifentanyl) and NMDA-antagonist (ketamine). *European Journal of Pain* 2007;11:719-732
33. Lino N, Vallejo M. Tratamiento del dolor neuropático: perspectiva farmacoeconómica. *Rev. Iberoamericana del Dolor*, 2008;2:47-50.
34. Malanga G. Evidence-informed management of chronic low back pain with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, muscle relaxants

- and simple analgesics. *The spine Journal*, 2008;(8):173-184.
35. McKeage K. Treatment options for the management of diabetic painful neuropathy: best current evidence. *Current Opinion in Neurology*, 2007;20:553-557.
  36. Patkar A, Masand P, Krulewicz S., Mannelli P, Peindl K., Beebe K. et al. A Randomized, Controlled, Trial of Controlled Release Paroxetine in Fibromyalgia. *The American Journal of Medicine* 2007;120:448-454.
  37. Pritchett Y. et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: Response profile. *Pain Medicine* 2007; 8(5):397-409.
  38. Raskin J., Wang F., Pritchett Y., Goldstein D. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: A 6-month open-label safety study. *Pain Medicine* 2006;7(5):373-385
  39. Rintala D. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2007; 88:1547-1560.
  40. Robinson-Papp J., Simpson D. Safety profile of treatment in diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine*, 2007; 8(S2):43-49.
  41. Sadosky A., McDermott A., Brandenburg N., Strauss M. A review of the epidemiology of painful diabetic peripheral neuropathy, postherpetic and less commonly studied neuropathic pain conditions. *Pain Practice*, 2008; 8:45-56.
  42. Saper J. A Double-Blind, Randomized, Placebo-controlled Comparison of Botulinum Toxin Type A Injection Sites and doses in the prevention of Episodic Migraine. *Pain Medicine*, 2007;6:478-485.
  43. Sharma A., Williams K., Raja S. Advances in treatment of complex regional pain syndrome: recent insights on a perplexing disease. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:566-572.
  44. Stanos S. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *Journal of pain and symptom management*. 2007; 33 (3):342- 355
  45. Tiippana E. Do Surgical Patients Benefit from Perioperative Gabapentin/pregabalin? A systematic Review of Efficacy and safety. *Anesth Analg*, 2007; 104:1545-56.
  46. Vranken J.H., Dijkgraaf M.G.W., Kruis M.R., Van der Vegt M.H., Hollmann M.W., Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*, 2008; 136:150-157.
  47. Wernicke J., Wang F., Pritchett Y., Smith T., Raskin J., D'Souza D., et al. An open-label 52-week clinical extension comparing duloxetine with routine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2007;8(S2):503-513.
  48. Wiffen PJ, Saarto T. Antidepresivos para el dolor neuropático. *La biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 1.
  49. Wu C.. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *The Journal of Pain*. 2008; 9(S1):19-30.
  50. Wu E, Birnbaum H, Mareva M, Le K, Robinson R, Rosen A et al. Cost-effectiveness of duloxetine versus routine treatment for U.S. patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *The Journal of pain*, Vol 7, No. 6, 2006:399-407
  51. Wu S., Wrobel J., Armstrong D. Assessing the impact of pharmacologic intervention on the quality of life in diabetic peripheral neuropathic pain and fibromyalgia. *Pain Medicine* 2007; 8(S2): 33-42