

# FÁRMACOS EN DOLOR NEUROPÁTICO: PUESTA AL DÍA

## 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 el año 2007 un boletín INFAC revisaba la información disponible sobre los fármacos utilizados para el alivio del dolor neuropático (DN)<sup>1</sup>. Aunque no ha habido grandes novedades en el arsenal terapéutico del DN desde entonces, hay algunas circunstancias que nos han animado a hacer una nueva revisión de su manejo:

- se ha redefinido el concepto de DN por parte de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés).
- se han comercializado en España formas farmacéuticas nuevas de algunos principios activos ya conocidos (capsaicina en parches, lidocaína en parches).
- se han publicado nuevas revisiones sistemáticas (RS) y guías de práctica clínica (GPC) sobre su tratamiento que han cambiado el posicionamiento de algunos fármacos, como los opioides.
- se está produciendo en los últimos años un incremento considerable del consumo de algunos de los medicamentos empleados en el tratamiento del DN (gabapentina/pregabalina, lidocaína parches, opioides...) observándose un elevado uso de algunos de ellos en indicaciones no autorizadas (*off-label*).

El presente boletín pretende hacer un repaso de las novedades en el tratamiento farmacológico del DN. No se abordará el manejo no farmacológico.

## NUEVA DEFINICIÓN DE DOLOR NEUROPÁTICO

Hasta hace unos años, se definía el dolor neuropático como el "dolor desencadenado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso central o periférico".

En 2011, la IASP lo redefinió como el "dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial, a nivel central o periférico", eliminando el término "disfunción", y aclarando que la lesión o enfermedad del sistema nervioso es específica del sistema somatosensorial<sup>2</sup>.

El objetivo de esta modificación es facilitar a los clínicos la distinción entre el dolor neuropático y otros tipos de dolor, como el nociceptivo (que ocurre con un normal funcionamiento del sistema somatosensorial) o el dolor asociado a cambios en el sistema nervioso, como la sensibilización central. De este modo, algunos síndromes de fisiopatología incierta como la fibromialgia, el síndrome de dolor regional complejo tipo 1 (anteriormente denominado distrofia simpática refleja), o la lumbalgia crónica sin radiculopatía quedan fuera del concepto de DN<sup>3,4</sup>.

Conocer la naturaleza del dolor y su fisiopatología subyacente es importante para establecer una estrategia adecuada de tratamiento, ya que se ha demostrado que a menudo se utilizan medicamentos para el DN en situaciones en las que no están indicados, especialmente cuando el componente neuropático no está claramente establecido o está ausente<sup>3</sup>. En consecuencia, el tratamiento del dolor es con frecuencia poco satisfactorio, lo que repercute en una pérdida de calidad de vida para los pacientes.

## DIAGNÓSTICO<sup>3</sup>

Esta nueva definición pone de manifiesto la importancia del examen físico y la anamnesis para un correcto diagnóstico, que permita establecer la relación entre el dolor y la lesión o la enfermedad del sistema somatosensorial y confirmar si la localización es anatómicamente consistente con una lesión neurológica.

Las GPC recomiendan un enfoque estructurado, en el que, a partir de los datos de la historia y el examen físico, el DN pueda ser diagnosticado con distintos niveles de certeza: posible, probable, o definitivo. El tratamiento puede comenzarse una vez alcanzado el nivel de "probable":

- Anamnesis: necesaria para nivel de certeza "posible". Historia sugestiva de lesión neurológica relevante (herpes zoster, lesión traumática en el nervio), descripción del tipo de dolor (quemante, punzante) o presencia de entumecimiento, hormigueo, etc. y distribución del dolor.
- Examen clínico: necesario para nivel de certeza "probable". Pruebas para detectar alteraciones sensoriales (hipoalgesia, hipoestesia, alodinia) y uso de escalas validadas: generales para medir la inten-

sidad del dolor y la respuesta al tratamiento (p. ej. EVA) y específicas como ayuda para discriminar entre dolor neuropático y nociceptivo (la escala DN4 es la más utilizada), así como de calidad de vida (p.ej. SF36)<sup>5</sup>.

- Test confirmatorios para nivel de certeza “definitiva” (RMN, electromiograma, etc.), si son necesarios para orientar el tratamiento.

## CONSIDERACIONES GENERALES AL TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico del DN está lejos de considerarse satisfactorio, ya que menos de la mitad de los pacientes consiguen un beneficio significativo<sup>1</sup>, y en muchos casos sólo será posible un alivio parcial del dolor. Los fármacos forman parte de un plan global, centrado en mejorar la calidad de vida del paciente y su capacidad funcional, por lo que es importante acordar con el paciente objetivos realistas y que sea consciente de que el tratamiento probablemente sólo pueda disminuir su dolor hasta hacerlo “tolerable”<sup>3,6</sup>.

El manejo debe ser individualizado, teniendo en cuenta las expectativas y preferencias del paciente, sus circunstancias (severidad del dolor, impacto en la calidad de vida y las actividades diarias, comorbilidades, etc.) así como los efectos adversos de las distintas opciones terapéuticas y la disponibilidad de alternativas no farmacológicas (como ejercicio físico, terapia cognitivo-conductual, etc.) que ayuden a mejorar y afrontar el dolor<sup>3,7</sup>.

Para identificar a los pacientes que responden es esencial una prueba terapéutica con una evaluación de la eficacia (control del dolor, funcionalidad, impacto en la calidad de vida) y la tolerabilidad a corto plazo. Un plazo razonable para la prueba terapéutica con los fármacos de primera línea podría ser de 3-8 semanas<sup>3</sup>. Iniciar con una dosis baja, incrementándola gradualmente hasta alcanzar la mínima dosis eficaz tolerada. En caso de ineficacia, se recomienda interrumpir el tratamiento y probar otro. El plan para la retirada debe ser acordado con el paciente al inicio del tratamiento y debe realizarse de forma gradual<sup>7</sup>.

Si se decide mantener el tratamiento, se debe evaluar de forma periódica la necesidad de continuarlo, ya que en algunos casos el dolor puede remitir espontáneamente<sup>7,8</sup>.

## EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En 2015, el grupo de interés especial para el dolor neuropático de la IASP (NeuPSIG) realizó una RS y metaanálisis<sup>9</sup> de estudios publicados y no publicados, con el objetivo de evaluar los diferentes tratamientos farmacológicos (orales o tópicos) en pacientes con DN según la definición de la IASP: neuralgia postherpética, polineuropatía diabética y no diabética, dolor post-amputación, dolor neuropático postraumático o postquirúrgico, dolor central post-ictus, dolor por trauma en médula espinal y dolor asociado a esclerosis múltiple. La neuralgia del trigémino se consideró aparte, ya que está establecido que el tratamiento de elección es la carbamazepina<sup>4,6,7</sup>.

Se incluyeron 229 ensayos, con una duración de al menos tres semanas. El 55% de ellos fueron en polineuropatía diabética y neuralgia postherpética. Como medida primaria de eficacia se empleó el número necesario a tratar (NNT) para conseguir un alivio en la intensidad del dolor (de un 50%, de un 30% o al menos un alivio moderado). El NNT sería el número de pacientes a tratar para obtener un resultado positivo más que con el placebo (o el comparador correspondiente). No obstante, hay que tener en cuenta que la respuesta al placebo es alta en los estudios (18-28% de respuesta con placebo frente a un 35-50% con el tratamiento activo) y varía según el tipo de DN. Además, la selección del tratamiento no puede basarse simplemente en estos números, debido a las diferencias en el diseño y la calidad de los estudios. De hecho, en los pocos ensayos comparativos analizados no se encontraron diferencias significativas en eficacia y seguridad<sup>3,9</sup>.

La respuesta frente a placebo fue modesta, con NNT observados que van de 4 a 10 y los abandonos por efectos adversos fueron relativamente frecuentes (número de pacientes a tratar para obtener un abandono por efectos adversos (NNH) entre 11 y 25) (ver tabla 1). En general, no se obtuvo evidencia de que un fármaco fuera particularmente eficaz en un tipo específico de DN. El dolor debido a neuropatía relacionada con el VIH y la radiculopatía parecen más refractarios que otros tipos de DN en este metaanálisis<sup>9</sup>.

Tabla 1: **Resultados del metaanálisis del NeuPSIG y recomendaciones de uso de fármacos para el dolor neuropático<sup>9</sup>**

Medicamento	Posología	NNT (IC 95%)	NNH (IC 95%)	Recomendación de uso
<b>Recomendación fuerte para su uso</b>				
<b>Gabapentina</b>	1200-3600 mg/día en 3 dosis	6,3 (5,0-8,3)	25,6 (15,3-78,6)	1ª línea
<b>Pregabalina</b>	300-600 mg/día en 2 dosis	7,7 (6,5-9,4)	13,9 (11,6-17,4)	1ª línea
<b>IRSN (*)</b>	60-120 mg/día en una dosis	6,4 (5,2-8,4)	11,8 (9,5-15,2)	1ª línea
<b>ATC (**)</b>	25-150 mg/día en 1-2 dosis	3,6 (3,0-4,4)	13,4 (9,3-24,4)	1ª línea
<b>Recomendación débil para su uso</b>				
<b>Capsaicina parches 8%</b>	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)
<b>Lidocaína parches 5%</b>	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)
<b>Tramadol</b>	200-400 mg en 2-3 dosis	4,7 (3,6-6,7)	12,6 (8,4-25,3)	2ª línea
<b>Opioides mayores</b>	Titulación individual	4,3 (3,4-5,8)	11,7 (8,4-19,3)	3ª línea
<b>Toxina botulínica A (subcutánea)</b>	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;

A partir de esta RS y utilizando la clasificación GRADE, el NeuPSIG actualiza de la siguiente manera sus recomendaciones para el tratamiento farmacológico del DN:

- de **primera línea**, con una fuerte recomendación para su uso: antidepresivos tricíclicos (ATC), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN, particularmente duloxetina), gabapentina y pregabalina. Se deben tener en cuenta las precauciones de uso de los ATC en mayores de 65 años.
- de **segunda línea** y recomendación débil para su uso: tramadol (por su menor tolerabilidad o seguridad); parches de lidocaína al 5% y parches de capsaicina al 8% en DN periférico localizado (pequeño tamaño de efecto pero mejor tolerabilidad y preferencia por los pacientes).
- de **tercera línea** y recomendación débil: opioides mayores (particularmente oxicodona y morfina) y toxina botulínica A. La recomendación se debe a los problemas de seguridad con el uso de opioides, y a la baja calidad de la evidencia en el caso de la toxina botulínica A.

## TRATAMIENTOS DE PRIMERA LÍNEA

Las recomendaciones del NeuPSIG sobre los fármacos considerados de 1ª línea son consistentes con las de otras GPC, como la del NICE y la de la Sociedad Canadiense del Dolor<sup>6,7</sup>.

- Los **ATC** tienen la ventaja de su bajo coste y su administración en una dosis única al día, pero pueden producir somnolencia, y tienen efectos adversos anticolinérgicos (boca seca, estreñimiento, retención urinaria), por lo que son mal tolerados en ancianos. Si bien la evidencia es mayor para amitriptilina, también hay estudios con nortriptilina, que presenta menos efectos anticolinérgicos y es mejor tolerada. Su toxicidad cardíaca hace que los ATC estén desaconsejados en pacientes con historia de arritmias. Si los ATC no son eficaces o no se toleran, se recomienda considerar un IRSN (duloxetina) o los gabapentinoides<sup>6</sup>.
- Dentro de los **IRSN**, duloxetina es el fármaco con mayor evidencia y, por tanto, el más recomendado, aunque los estudios se han realizado principalmente en neuropatía diabética. La dosis habitual es de 60 mg/día, ya que con la dosis de 120 mg los efectos adversos son mayores, sin beneficio adicional. Venlafaxina tiene menos estudios que apoyen este uso y no tiene la indicación aprobada<sup>8-10</sup>.
- **Gabapentina y pregabalina** son similares en cuanto a mecanismo de acción y perfil de efectos adversos. Pregabalina tiene la ventaja de la pauta 2 veces/día, y su farmacocinética lineal. Ambas presentan bajo perfil de interacciones, pero dependen de la función renal, por lo que requieren reducción de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Pueden producir dependencia y conductas de abuso<sup>6,11</sup>. El consumo de los gabapentinoides ha aumentado en los últimos años para diversas indicaciones, incluyendo la lumbalgia crónica<sup>11</sup>. Generalmente, se asume que el dolor que afecta a la extremidad inferior indica DN. Sin embargo, en la mayoría de los casos este dolor es inespecífico e inconsistente con dolor radicular y sólo una radiculopatía dolorosa con signos sensoriales cumpliría los criterios para un diagnóstico definitivo de DN<sup>12</sup>.

Recientemente se han publicado tres RS que evalúan la eficacia de los gabapentinoides en dolor lumbar con o sin radiculopatía. En dos de estas revisiones<sup>12,13</sup> se concluye que la evidencia es limitada o insuficiente para apoyar su uso en lumbalgia crónica y en la tercera<sup>14</sup> se concluye que hay evidencia de calidad moderada-alta de que los anticonvulsivantes no son eficaces en el tratamiento de la lumbalgia con o sin radiculopatía. Sí hay evidencia de su mayor riesgo de eventos adversos, particularmente en combinación con opioides (ver apartado de tratamiento combinado).

## OPIOIDES: ¿CUÁL ES SU PAPEL?

- El **tramadol**, además de su actividad como agonista opioide débil, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina. En la RS del NeuPSIG se halla evidencia de calidad moderada sobre su eficacia en el tratamiento del DN, pero debido a su menor tolerabilidad y seguridad se da una recomendación débil para su uso como segunda línea de tratamiento<sup>9</sup>.
- En cuanto a los opioides mayores (**morfina y oxycodona** son los que disponen de más estudios), el NeuPSIG, con un grado de recomendación débil, les otorga lugar como tercera línea de tratamiento, principalmente debido a sus problemas de seguridad. La Guía NICE<sup>7</sup>, sin embargo, recomienda no utilizar la morfina fuera del ámbito especializado y en su actualización bibliográfica de 2017 no encuentra evidencia suficiente para propiciar una actualización de sus recomendaciones<sup>15</sup>.

Para todos los opioides hay evidencia insuficiente que determine si los beneficios se mantienen a largo plazo y por el contrario, hay evidencias crecientes de los riesgos asociados a su uso prolongado, principalmente abuso, dependencia y sobredosis. En la actualidad, las distintas GPC existentes sobre uso de opioides en dolor crónico no oncológico<sup>16-18</sup> recomiendan su utilización sólo en aquellos pacientes que no responden a otros tratamientos analgésicos y siguiendo una serie de recomendaciones entre las que destacan las siguientes:

- Evaluar el riesgo de abuso antes de iniciar el tratamiento, descartando el uso de opioides en pacientes con historia de adicciones o con patología mental no estabilizada.
- Iniciar el tratamiento como una “prueba terapéutica” (4 semanas-3 meses) y continuar sólo si es posible documentar una mejoría en el dolor o la funcionalidad.
- Restringir la dosis prescrita a la mínima dosis eficaz, intentando no superar los 90 mg de morfina o equivalente.
- Reevaluar la eficacia del tratamiento y los efectos adversos en cada visita de seguimiento y retirar gradualmente cuando el balance beneficio/riesgo se vuelve desfavorable.

El tapentadol, además de poseer actividad opioide, es inhibidor de la recaptación de noradrenalina y se ha considerado de manera diferenciada en las RS. Dispone de algunos ensayos, principalmente en neuropatía diabética, pero con resultados contradictorios. Los ensayos utilizan metodología no habitual (*enrichment trial*) y la evidencia se considera débil y no concluyente<sup>9,19</sup>.

## PARCHES DE LIDOCAÍNA

En los últimos años se ha producido un aumento considerable del consumo de parches de lidocaína en la CAPV. La lidocaína transdérmica es el principio activo que más ha aumentado su gasto en receta a lo largo de 2017 y 2018 y su elevado coste (con un gasto superior a 12,5 millones de € en la CAPV en 2017) ha llevado a las autoridades sanitarias a establecer el visado como condición para su financiación por el SNS a partir del 1 de noviembre de 2018.

Los parches de lidocaína tienen un mecanismo de acción doble: la acción farmacológica de la lidocaína difundida y la acción mecánica del apósito de hidrogel que protege el área hipersensibilizada<sup>20</sup>. A pesar de que su única indicación autorizada en ficha técnica es el alivio sintomático del dolor en la neuralgia postherpética, en septiembre de 2018 había cerca de 20.000 prescripciones activas de lidocaína parches en Presbide, lo que sugiere una amplia utilización para tratar otros tipos de dolor (uso *off-label*). Sin embargo, la evidencia disponible hasta el momento no permite determinar con claridad su papel en terapéutica en los distintos tipos de dolor<sup>21</sup>.

Una RS Cochrane<sup>22</sup> y el metaanálisis llevado a cabo por el grupo NeuPSIG<sup>9</sup> coinciden en valorar como baja la calidad de la evidencia para lidocaína. Por ello, en sus recomendaciones, NeuPSIG otorga a la lidocaína en parches un papel de 2ª línea sólo en DN periférico localizado, ya que, aunque la evidencia es débil y el tamaño de efecto desconocido, se tiene en cuenta su mejor tolerabilidad y las preferencias de los pacientes (recomendación débil). En algunas circunstancias, debido a problemas de seguridad o efectos adversos con los tratamientos de primera línea, considera que podrían ser de elección, especialmente en pacientes ancianos o frágiles<sup>9</sup>.

La Guía NICE sobre DN no realiza recomendaciones sobre el uso de lidocaína tópica y en su revisión bibliográfica de 2017 no encuentra evidencia suficiente para propiciar una actualización y añadir alguna recomendación sobre su uso<sup>7,15</sup>.

En otros tipos de dolor (musculo-esquelético, postquirúrgico, etc.) sólo existen estudios pequeños con muchas limitaciones que no justifican el uso rutinario de los parches de lidocaína<sup>21</sup>.

### Seguridad<sup>20</sup>

Por lo general, los parches de lidocaína son bien tolerados y los efectos adversos se limitan a reacciones en la zona de aplicación. Son poco probables las reacciones adversas sistémicas si se usa adecuadamente el apósito, porque la absorción sistémica de lidocaína es muy baja. No obstante, no se dispone de datos sobre su metabolismo en la piel y se ha demostrado que uno de los metabolitos de la lidocaína es genotóxico y carcinógeno en ratas y que los metabolitos secundarios son mutagénicos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo, pero el fabricante advierte que el tratamiento a largo plazo sólo está justificado si hay un beneficio terapéutico.

Deben usarse con precaución en los pacientes que reciben medicamentos antiarrítmicos de clase I y otros anestésicos locales, y también en pacientes con insuficiencia cardíaca, renal o hepática graves.

### Recomendaciones prácticas<sup>23</sup>

Al inicio del tratamiento es recomendable detallar en la historia clínica la indicación y lugar de aplicación de los parches y evaluar la intensidad del dolor mediante una escala analgésica para poder evaluar posteriormente la respuesta al tratamiento.

En todos los casos es importante comprobar que el paciente esté usando el apósito correctamente (un 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). Asimismo, debe reevaluarse la respuesta al tratamiento tras 2-4 semanas. La respuesta se observa habitualmente a las dos semanas, por lo que si en 4 semanas no es efectivo se debe retirar el tratamiento.

Si el paciente ha respondido al tratamiento y el parche ha aliviado el dolor, periódicamente se pueden intentar periodos de 24 horas sin el parche, utilizando opcionalmente sólo una protección física, para reevaluar la necesidad del tratamiento o decidir si se puede disminuir la cantidad de parches utilizada o ampliar el intervalo sin apósito. Si la lidocaína transdérmica es efectiva, se puede valorar la disminución de la analgesia concomitante.

## Otras formulaciones de lidocaína tópica

Los estudios con formulaciones de lidocaína en crema o gel tienen muy pocos pacientes y no son suficientes para apoyar su uso en el dolor neuropático<sup>22</sup>. Las presentaciones disponibles en España (crema al 4% y crema de lidocaína al 2,5% en asociación con prilocaína al 2,5% -crema EMLA-) sólo tienen la indicación de anestesia superficial de la piel o mucosas en procedimientos quirúrgicos superficiales, punciones, etc. Se desconoce si podrían ser útiles como alternativa financiada a los parches de lidocaína en los pacientes en los que éstos se hayan mostrado efectivos y cuál sería el modo más eficaz y seguro de aplicación en dolor crónico (cantidad de producto, número de veces al día, tiempo de exposición, oclusión, etc.) ya que, al contrario de lo que ocurre con los parches, la liberación de lidocaína no se produce de forma controlada. Hay que tener en cuenta además que, en el caso de EMLA®, se han descrito casos de metahemoglobinemia en pacientes en los que se usó sobre superficies extensas de piel ([Alerta AEMPS 2012/08](#)).

## CAPSAICINA TÓPICA

La capsaicina es un alcaloide que se obtiene de los pimientos chile picantes. Para el tratamiento del DN se comercializa en forma de crema a baja concentración (0,075%) y en parches a alta concentración (8%). Al ser aplicada sobre la piel, inicialmente potencia la sensibilidad de los nociceptores, seguida de una desensibilización persistente con la aplicación repetida de capsaicina a bajas concentraciones (<1%) o tras una aplicación única a alta concentración (8%)<sup>6</sup>.

La evidencia sobre el beneficio de la **crema de capsaicina** es discrepante y, por ello, figura en la lista de fármacos con recomendación no concluyente en la RS de NeuPSIG. Las ventajas son la ausencia de efectos secundarios sistémicos importantes, la inexistencia de interacciones medicamentosas y la facilidad de aplicación. Por el contrario, los efectos adversos locales (quemazón, eritema, prurito, etc.), junto con su escasa efectividad, son la principal limitación<sup>9</sup>. Algunos autores consideran su uso en el DN localizado cuando los tratamientos orales no son tolerados o no se quieren emplear<sup>7,8,24</sup>.

Los **parches de capsaicina al 8%** se desarrollaron para aumentar la cantidad de capsaicina administrada, al considerar que la administración rápida mejoraría la tolerancia porque los nociceptores cutáneos son "neutralizados" rápidamente<sup>25</sup>. Tienen una concentración de capsaicina cerca de 100 veces mayor que la crema.

La RS de NeuPSIG obtiene para la capsaicina en parches resultados positivos con calidad de evidencia alta, pero los propone como tratamiento de 2ª línea en el DN periférico localizado, por el pequeño tamaño del efecto, la necesidad de requerimientos especiales para su administración y los potenciales problemas de seguridad con el uso a largo plazo (la seguridad a largo plazo de las aplicaciones repetidas del parche no ha sido claramente establecida, particularmente en cuanto a la degeneración de las fibras nerviosas de la epidermis, lo que es motivo de preocupación en la neuropatía progresiva)<sup>9</sup>. También tienen la desventaja de su alto coste.

Una RS Cochrane posterior también halla un efecto beneficioso de los parches de capsaicina al 8% en diversos tipos de DN periférico, si bien en este caso la calidad de la evidencia se consideró moderada o muy baja<sup>25</sup>.

Los parches de capsaicina figuran en la lista de tratamientos que NO se deben usar fuera del ámbito de la atención especializada, según la Guía NICE<sup>7</sup>. Se deben aplicar bajo condiciones muy controladas (administración por un médico o por un profesional sanitario bajo la supervisión de un médico), con la aplicación previa de un 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<sup>26</sup>.

## OTROS TRATAMIENTOS<sup>9</sup>

Carbamazepina es el fármaco de elección en neuralgia del trigémino, pero su evidencia en otros tipos de DN es escasa. La mayoría de los estudios con otros antiepilépticos (topiramato, lamotrigina, valproato, levetiracetam...) han mostrado resultados negativos.

También el papel de los cannabinoides es poco claro. NeuPSIG realiza una recomendación débil en contra de su uso, aunque dispone de un estudio con resultados positivos en neuropatía asociada a esclerosis múltiple.

La toxina botulínica A podría tener un papel en neuropatía periférica localizada como tratamiento de tercera línea, en la atención especializada.

## TERAPIA COMBINADA

Muchos pacientes no obtienen un alivio suficiente del dolor con la monoterapia, o no toleran los fármacos a dosis máximas, por lo que, 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<sup>27,28</sup>.

La RS de NeuPSIG<sup>9</sup> analiza 7 ensayos clínicos que comparan el tratamiento combinado frente a monoterapia, con resultados discrepantes, por lo que su recomendación es no concluyente. No obstante, los autores afirman que la combinación de pregabalina o gabapentina con duloxetina o ATC puede ser una alternativa al incremento de dosis para los pacientes que no responden a dosis moderadas en monoterapia.

Posteriormente, un grupo de expertos daneses, tras la revisión de la evidencia y siguiendo la metodología Delphi, estableció una serie de combinaciones más recomendadas<sup>28</sup>:

- **Pregabalina o gabapentina con ATC:** útil para pacientes que no consiguen un alivio suficiente o no toleran alguno de los fármacos en monoterapia a altas dosis. También útil cuando hay alteración del sueño, debido a los efectos sedantes de los ATC.
- **Pregabalina o gabapentina con IRSN:** combinación razonablemente bien documentada y que, según la opinión de los expertos, mejora el control del dolor y disminuye los efectos adversos respecto a la monoterapia.
- **Pregabalina, gabapentina o ATC con opioides:** frecuentemente utilizada en la práctica clínica, y con buena evidencia de eficacia, aunque la combinación de pregabalina o gabapentina con opioides, especialmente si estos últimos se utilizan a dosis altas, aumenta el riesgo de efectos adversos relacionados con depresión del SNC (somnia, sedación, depresión respiratoria)<sup>29,30</sup>.
- La evidencia para la combinación de ATC con IRSN es insuficiente, aunque se utiliza a veces en la práctica clínica a pesar del riesgo de síndrome serotoninérgico.

Para el dolor localizado, se puede considerar la terapia combinada de medicación oral con parches. Para otras posibles combinaciones, no se encontraron evidencias suficientes que permitan su recomendación.

A la hora de combinar los fármacos, el ajuste de las dosis es especialmente importante debido a la superposición de efectos adversos, y a que el DN es una patología cambiante. En la práctica, la combinación se puede hacer simplemente añadiendo un segundo fármaco o como terapia secuencial, es decir, empezando por 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<sup>28</sup>.

No se hallan estudios o recomendaciones en las GPC sobre el tratamiento combinado con más de 2 fármacos, aunque su uso no es infrecuente. En estos casos se debe valorar la deprescripción de aquellos fármacos que puedan estar siendo ineficaces, para evitar interacciones y efectos adversos.

## 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 oxycodona) 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.

**Agradecemos** a Borja Mugabure Bujedo (Unidad del Dolor del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Donostia) la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

- Actualización en el tratamiento del dolor neuropático. INFAC. 2007. Vol 15 (3). Disponible en: [http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2007/es\\_def/adjuntos/infac\\_v15\\_n3.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2007/es_def/adjuntos/infac_v15_n3.pdf)
- IASP Terminology. Disponible en: <http://www.iasp-pain.org/terminology?navItemNumber=576#Neuropathicpain>
- Neuropathic pain: diagnosis and treatment today. NPS Medicinewise News. March 2018. Disponible en: [https://cdn0.scrvt.com/08ab3606b0b7a8e-a53fd0b40b1c44f86/07f7c27169bb23c8/1d249d6217dd/NPS1992\\_MW\\_News\\_NP\\_v2.pdf](https://cdn0.scrvt.com/08ab3606b0b7a8e-a53fd0b40b1c44f86/07f7c27169bb23c8/1d249d6217dd/NPS1992_MW_News_NP_v2.pdf)
- Murnion BP. Neuropathic pain: current definition and review of drug treatment. Aust Prescr. 2018;41:60-63. Disponible en: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/neuropathic-pain-current-definition-and-review-of-drug-treatment>
- Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. Med Clin. 2009;133(16):629-636.
- Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag. 2014; 19 (6):328-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273712/pdf/prm-19-328.pdf>
- Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Clinical guideline [CG173]. London: National Institute for Health and Care Excellence, (UK). November 2013. Last updated: February 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/evidence/full-guideline-pdf-191621341>
- Feldman EL, McCulloch DK. Treatment of diabetic neuropathy. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-neuropathy?search=diabetic%20neuropathy&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-diabetic-neuropathy?search=diabetic%20neuropathy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol. 2015; 14:162-73. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1474-4422%2814%2970251-0> Appendix: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S1474442214702510-mmc1.pdf>
- Pain Management and Opioids. RxFiles Newsletter (Fall 2017). Disponible en: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Opioids-Pain-2017-Newsletter.pdf>
- Gabapentina y pregabalina: entre el uso y el abuso. INFAC. 2014; Vol 22 (4): 18-22 Disponible en: [http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2014a/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_22\\_4\\_Gabapentina\\_Pregabalina\\_es.pdf](http://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2014a/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_22_4_Gabapentina_Pregabalina_es.pdf)
- Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS Med. 2017;14: e1002369. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002369>
- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Fu R, et al. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. Ann Intern Med. 2017;166:480-492. doi:10.7326/M16-2458. Disponible en: [https://mfprac.com/web2018/07/literature/literature/Orthopedics/LS-Strain1\\_Chou.pdf](https://mfprac.com/web2018/07/literature/literature/Orthopedics/LS-Strain1_Chou.pdf)
- Enke O, New HA, New CH, Mathieson M, McLachlan J, Latimer J et al. Anticonvulsants in the treatment of low back pain and lumbar radicular pain: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2018;190:E786-93. doi: 10.1503/cmaj.171333. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/190/26/E786.full.pdf>
- Surveillance proposal consultation document June 2017 – Neuropathic pain in adults (2013) NICE guideline CG173 Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG173/documents/surveillance-review-proposal>
- Dowell et al. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. MMWR Recomm Rep 2016; 65:1. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rrr/pdfs/rr6501e1.pdf>
- Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 2017;189(18):E659-E666. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/guidelines.html>
- Socidrogalcohol. Guía de consenso para el buen uso de analgésicos opioides. Valencia, 2017. Disponible en: [http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017\\_GUIA\\_Buen\\_uso\\_opioides\\_Socidrogalcohol.pdf](http://www.pnsd.mscbs.gob.es/profesionales/publicaciones/catalogo/bibliotecaDigital/publicaciones/pdf/2017_GUIA_Buen_uso_opioides_Socidrogalcohol.pdf)
- Dy SM, Bennett WL, Sharma R, Zhang A, Waldfogel JM, Nesbit SA, Yeh H, Chelladurai Y, Feldman D, Wilson LM, Robinson KA. Preventing Complications and Treating Symptoms of Diabetic Peripheral Neuropathy. Comparative Effectiveness Review No. 187. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00006-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2017. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf\\_NBK442335.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442335/pdf/Bookshelf_NBK442335.pdf)
- Ficha técnica Versatis®. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71848/FT\\_71848.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71848/FT_71848.html)
- Lidocaína 5% apósito. Criterios de uso y recomendaciones en SACYL. Sacylite. 2018, n.º1. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portal-medicamento/es/cim-sacyl/publicaciones/sacylite>
- Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 7. Art. No.: CD010958. DOI: 10.1002/14651858.CD010958.pub2. Disponible en: [https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010958.pub2/media/CDSR/CD010958/CD010958\\_standard.pdf](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010958.pub2/media/CDSR/CD010958/CD010958_standard.pdf)
- NHS. Lidocaine Medicated Plaster. Level 3 Review Guidance. Disponible en: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/Generic-Lidocaine-Patch-Review-Guidance-v3.docx>
- Bajwa ZH, Ortega E. Postherpetic neuralgia. In: UpToDate, Mentzer WC (ed) UpToDate. Waltham, MA (Accessed on September 2018)). Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/postherpetic-neuralgia>

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la **promoción del uso racional del medicamento** para obtener un mejor estado de salud de la población».

25. Derry S, Rice ASC, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD007393. DOI: 10.1002/14651858.CD007393.pub4. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007393.pub4/epdf/full>
26. Ficha Técnica Qtenza. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09524001/FT\\_09524001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09524001/FT_09524001.html)
27. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 7. Art. No.: CD008943. DOI: 10.1002/14651858.CD008943.pub2. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008943.pub2/epdf/standard>
28. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, Wanning M, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. Journal of Pain Research. 2017;10:1467-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499948/pdf/jpr-10-1467.pdf>
29. MHRA. Gabapentin (Neurontin): risk of severe respiratory depression. Drug Safety Update volume 11, issue 3; October 2017 Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/655127/DSU-Oct-pdf.pdf)
30. Gomes T, Greaves S, van den Brink W, Antoniou T, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Pregabalin and the Risk for Opioid-Related Death: A Nested Case–Control Study. Ann Intern Med. [Epub ahead of print ]: doi: 10.7326/M18-1136

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Libe Moraza, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.osakidetza.euskadi.eus/cevime>  
Intranet Osakidetza · <http://www.osakidetza.eus>

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales