

Evidencia en la clínica cotidiana: Manejo del dolor neuropático en el ámbito ambulatorio

Neuropathic pain management in ambulatory settings

Calvo C, Cheng A, Ganiele MN, Ricci R.I., Botargues M, Vietto V.¹

Resumen

El dolor crónico neuropático es un síntoma frecuente en la práctica de la medicina ambulatoria y suele tener un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes afectados. Consideramos que pocos médicos de familia utilizamos analgésicos diferentes a los analgésicos no esteroideos y que la derivación al especialista en tratamiento del dolor suele ser precoz. Por esta razón, se realizó una actividad académica en el Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires, en la que se presentaron tres publicaciones relacionadas con este tema, con el objetivo de discutir la evidencia disponible acerca del manejo farmacológico de este tipo de dolor a fines de mejorar nuestra capacidad de respuesta como médicos de atención primaria en la asistencia de nuestros pacientes.

Abstract

Chronic neuropathic pain is a common symptom in ambulatory medicine practice, usually having a high impact on the quality of life of affected patients. Few family physicians use pain killers different from nonsteroidal analgesics, and referral to a pain specialist is usually early. For these reasons, an academic activity was performed in the Department of Family and Community Medicine at the Hospital Italiano de Buenos Aires, in order to discuss three publications related to this topic and the available evidence on pharmacological management of neuropathic pain to improve our responsiveness as primary care physicians on behalf of our patients.

Palabras clave: dolor neuropático, ambulatorio, tratamiento. **Key words:** neuropathic pain, ambulatory setting, treatment.

Calvo C, Cheng A, Ganiele MN, Ricci RI, Botargues M y Vietto V. Manejo del dolor neuropático en el ámbito ambulatorio. Evid Act Pract Ambul. Oct-Dic 2013;16(4):138-142

Introducción

El dolor neuropático se produce por un daño o disfunción del sistema nervioso que interviene en la transmisión del dolor. Es una experiencia sensorial y emocional desagradable que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida de las personas.

Este tipo de dolor representa un desafío terapéutico para los médicos de atención primaria, debido a la heterogeneidad de sus causas, la variabilidad de presentación de los síntomas y sus mecanismos subyacentes. Entre las etiologías más prevalentes se encuentran la neuropatía diabética, la neuralgia del trigémino y la neuralgia posherpética. El 16 al 26% de los pacientes diabéticos presenta dolor de tipo neuropático^{1,2}; mientras que el 8 al 19% de los pacientes con Herpes Zóster padece dolor hasta un mes después del exantema y el 8% a los tres meses³.

Existen varios tratamientos farmacológicos disponibles para el manejo de esta entidad en ámbito de la atención primaria de la salud; sin embargo, en la práctica se observado una considerable variabilidad en la indicación de las distintas drogas (tanto en los principios activos como en su posología) y en el cumplimiento de las metas terapéuticas. Muchos pacientes requieren un tratamiento combinado con dos o más drogas, pero la elección correcta de cada una de ellas y la secuencia óptima para su uso es incierta. A su vez, en los últimos años se ha observado un incremento en la prescripción de analgésicos opioides⁴, acompañado de un aumento de los daños asociados a estos fármacos, tales como la adicción y sobredosis⁵.

Con el objetivo de discutir la evidencia más reciente disponible acerca del manejo farmacológico de este tipo de dolor, y a fines

de mejorar nuestra capacidad de respuesta como médicos de atención primaria en la asistencia de nuestros pacientes, se resumen a continuación tres publicaciones relacionadas con este tema que fueron presentadas en una actividad académica del Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires.

1) Eficacia de los analgésicos orales en el dolor neuropático (síntesis de una revisión sistemática de ensayos clínicos⁶)

Watson y col. Pain Res Manage 2010;15(3):147-157

Con el objetivo de determinar si existe clara evidencia para la selección de diferentes analgésicos orales en el tratamiento del dolor neuropático, se realizó una revisión sistemática cualitativa de los datos obtenidos por ensayos clínicos aleatorizados y controlados cabeza a cabeza⁶. La estrategia de búsqueda incluyó bases de datos electrónicas como Pubmed, Medline, y las bases de datos Cochrane de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas, para identificar estudios de buena calidad metodológica que valorasen la efectividad de analgésicos orales (antidepresivos, anticonvulsivantes, opioides y cannabinoides) utilizados para aliviar el dolor crónico neuropático, de al menos tres meses de duración^{***}.

Se identificaron 27 ensayos; 19 de ellos (70%) incluyeron pacientes con neuralgia posherpética, neuropatía diabética o una combinación de ambas. De los estudios incluidos, 21 tenían un diseño de tipo cruzado* y seis un diseño paralelo*, con una cantidad de pacientes en seguimiento muy variable. La mayoría de los ensayos no estuvieron patrocinados por la industria farmacéutica.

*Ver glosario

¹Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria del Hospital Italiano de Buenos Aires. cecilia.calvo@hospitalitaliano.org.ar

*** La selección de estudios se restringió a ensayos en adultos, publicados en idioma inglés entre 1966 y 2009. Los ensayos fueron evaluados de acuerdo con los criterios de calidad de Jadad* y colaboradores (3/5 de la escala para garantizar la calidad); se incluyeron los que utilizaron asignación al azar, fueron doble ciego*, con grupo control y con reporte de abandonos.



De los estudios que compararon diferentes analgésicos entre sí, no se pudo determinar evidencia que avale la eficacia de la benzodiacepina lorazepam, la fenotiazina flufenazina o los agentes bloqueantes de canales de sodio mexiletine y carbamazepina en el tratamiento del dolor neuropático (a excepción de la neuralgia del trigémino). No se encontró evidencia de superioridad para los gabapentinoides sobre los antidepresivos tricíclicos o viceversa en cuanto a eficacia o seguridad.

En relación a los fármacos antidepresivos, los tricíclicos nortriptilina, desipramina e imipramina no mostraron diferencias en su eficacia analgésica, mientras se encontraron indicios de que la maprotilina puede ser menos efectiva que la amitriptilina. Se observó una tendencia a la superioridad de la clomipramina sobre la imipramina y la desipramina, y la paroxetina (un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina) podría ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, aunque los estudios eran pequeños y de escaso poder estadístico para detectar diferencias clínicamente significativas.

Por otro lado, no se encontró evidencia que avale la efectividad de la fluoxetina, a diferencia de la venlafaxina.

2) Uso seguro y efectivo de los opioides en el dolor crónico neuropático (síntesis de una guía de práctica clínica⁷)

Kahan M y col. *Can Fam Physician*. 2011;57:1257-66

Con el objetivo de ayudar a los médicos en el proceso de toma de decisiones para el inicio del tratamiento con opioides en pacientes con dolor crónico, así como en la vigilancia a largo plazo de esta terapéutica, la detección de situaciones de su uso indebido y la respuesta adecuada frente a éstas, un grupo de expertos canadienses¹¹¹ desarrolló en este documento⁷ una serie de 24 recomendaciones, basados en los datos proporcionados por una revisión sistemática de la evidencia sobre la efectividad y los efectos secundarios del tratamiento con analgésicos opioides⁸.

Recomendaciones principales

Es importante que los médicos tengan en cuenta que la eliminación total del dolor es poco probable; una meta realista para el tratamiento analgésico con opiáceos consistiría en una mejoría de la capacidad funcional o una reducción del dolor de al menos un 30%. Se aconseja proveer una explicación a los pacientes sobre las expectativas del tratamiento, sus posibles efectos adversos (náuseas 28%, constipación 26%, somnolencia 24%, mareos 18%, prurito o sequedad de la piel 15%, vómitos 15%)¹¹² y las estrategias disponibles para su manejo adecuado.

Se recomienda el uso de cuestionarios de detección de riesgo de mal uso y abuso de opioides que hubieran demostrado una alta sensibilidad y especificidad, como el Opioid Risk Tool⁹.

Esta escala tiene en cuenta la historia personal y familiar de abuso de sustancias, la edad, los antecedentes de abuso sexual en la preadolescencia, la depresión y otras enfermedades psiquiátricas, y permite clasificar a los pacientes en categorías de bajo, moderado o alto riesgo de abuso de estos fármacos.

Una de las limitaciones de esta herramienta deriva de su validación en muestras de pacientes pequeñas y poco representativas. En la actualidad, el mayor predictor de abuso de estas sustancias continúa siendo el antecedente de abuso de drogas y alcohol; en esta guía se recomienda recabar la presencia de este antecedente de manera previa a la indicación del tratamiento con opioides.

En la figura 1 se presenta un algoritmo que resume las recomendaciones del manejo de la analgesia con opioides en pacientes con dolor crónico neuropático. En la figura 2 se sintetiza el enfoque escalonado del tratamiento de este tipo de dolor, y en el cuadro 1 se presentan las dosis sugeridas para el inicio y la titulación del tratamiento con analgésicos opioides.

Algunas consideraciones que es necesario tener en cuenta al elegir un analgésico opioide para el tratamiento del dolor crónico consisten en: (1) el tramadol puede generar convulsiones en pacientes de riesgo o cuando se lo combina con medicación que aumente los niveles de serotonina (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de este neurotransmisor); (2) la meperidina no es útil para tratamiento del dolor crónico; (3) se debe tener la precaución de no superar la dosis de 3,2 gramos diarios de paracetamol cuando se lo indica en combinaciones con analgésicos opioides (por el riesgo de toxicidad); (4) no existe evidencia que avale la eficacia de la combinación de diferentes analgésicos opioides; (5) se deben tener en cuenta que en los pacientes con insuficiencia renal tratados con morfina se produce la acumulación de uno de sus metabolitos activos.

Por otro lado, se define la dosis óptima de analgesia como aquella que mejora la capacidad funcional o que disminuye el dolor al menos en un 30% (en forma alternativa, la que se acompaña de una reducción de 2 puntos en la escala de dolor), con efectos adversos mínimos o manejables. Además se define como dosis meseta a aquella en que un aumento de la dosis genera beneficios mínimos.

En los ancianos estos fármacos pueden ser seguros y efectivos (nivel de evidencia tipo B), siempre y cuando se tomen las precauciones adecuadas (nivel de evidencia tipo C): dosis bajas al inicio (50%), titulación más lenta, mayor intervalo entre dosis, controles clínicos más frecuentes y precaución ante el consumo concomitante de benzodiacepinas.

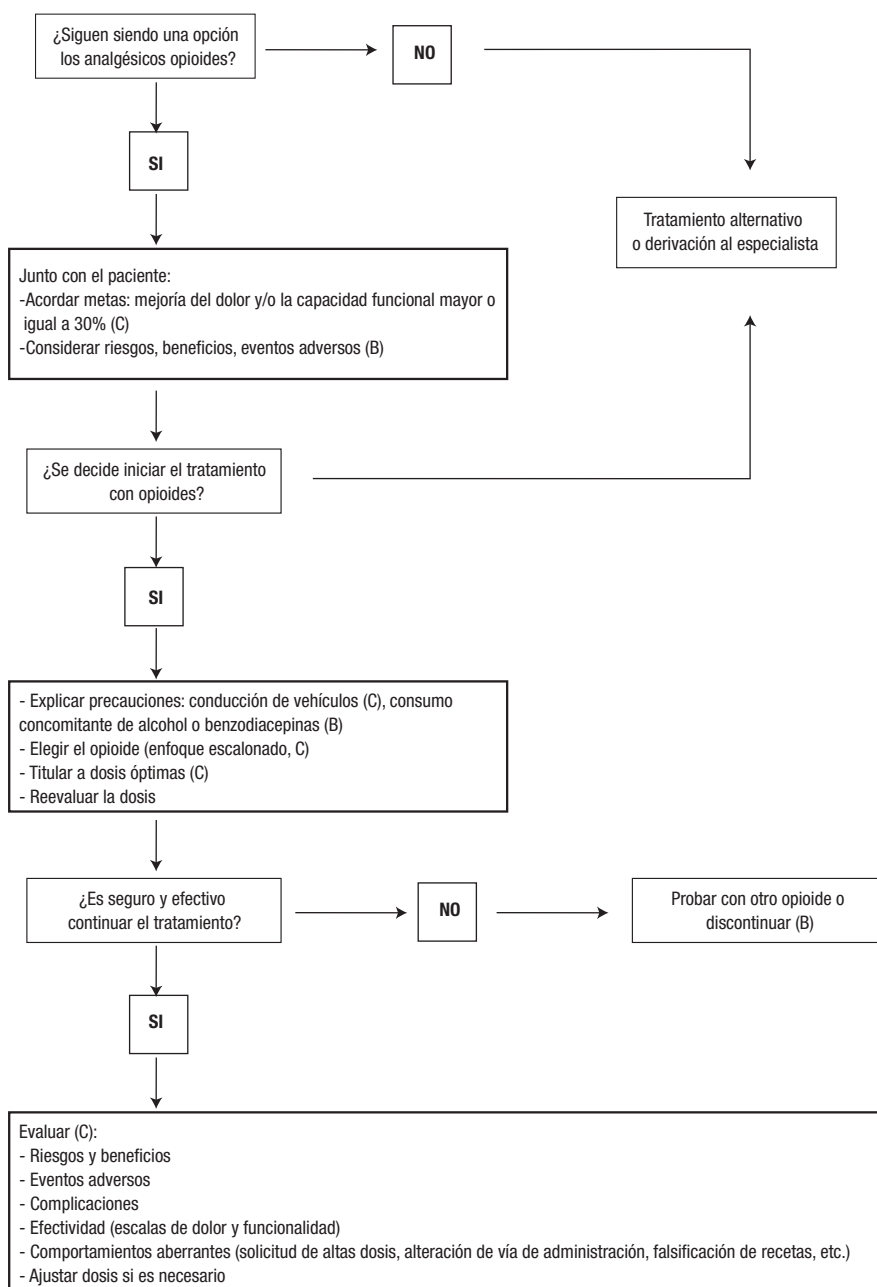
¹¹¹ El panel de 49 expertos estaba conformado por médicos de familia, anestesiólogos, toxicólogos, psiquiatras, entre otros.

¹¹² Datos de ensayos clínicos aleatorizados los efectos adversos muestran una diferencia clínicamente significativa (mayor al 10%) y estadísticamente significativa (p-valor <0,05) cuando se compara a los analgésicos opioides frente a placebo.

Figura 1. Algoritmo de las recomendaciones del manejo de la analgesia con opioides en pacientes con dolor crónico neuropático.

Antes de iniciar tratamiento con opioides:

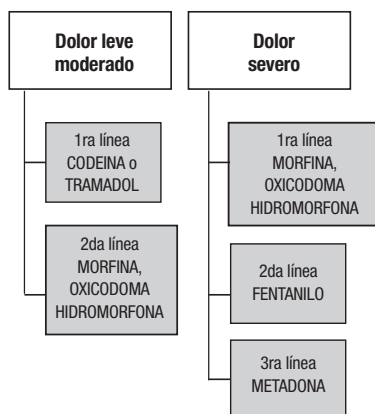
- Evaluación integral: condición del dolor, estado de salud general e historia psicosocial (C), estado psiquiátrico, historia de consumo de sustancias (B).
- Riesgo de abuso (B)
- Rastreo de drogas de abuso en orina como opción (C)
- Utilidad para el diagnóstico del paciente (A)



El nivel de evidencia que respalda cada recomendación se encuentra entre paréntesis: (A) buena calidad de evidencia para emitir la recomendación, (B) escasa evidencia, (C) la evidencia disponible es contradictoria y no permite hacer una recomendación a favor o en contra.



Figura 2. Enfoque escalonado del tratamiento del dolor crónico neuropático



Cuadro 1. Dosis sugeridas para el inicio y la titulación del tratamiento con analgésicos opioides.

Fármaco	Dosis inicial	Intervalo para el incremento de dosis	Aumento de dosis sugerida	Dosis diaria mínima antes de pasar a fórmulas de liberación prolongada
CODEINA	15 a 30 mg cada 6 h	7 días	15 a 30 mg/d hasta 600 mg/d	100 mg
CODEINA LP	50 mg cada 12 h	2 días	50 mg/d hasta 300 mg cada 12 h	-
TRAMADOL + PARACETAMOL	37,5/325mg 1 comprimido cada 4 a 6 h	7 días	1 comprimido cada 4 a 6 horas, hasta 8 comprimidos /d	3 comprimidos
TRAMADOL LP	100 mg/d	2 días	300 mg/d	-
MORFINA	5 a 10mg cada 4 a 6h, máximo 40 mg/d	7 días	5 a 10 mg/d	20 a 30 mg
MORFINA LP	10 a 20 mg 1, 2 o 3 veces/d, máximo 40 mg/d	14 días	5 a 10 mg/d	-
OXICODONA	5 mg cada 4 a 6 h, máximo 30 mg/d	7 días	5 mg/d	20 mg
OXICODONA LP	10 mg 2 a 3 veces/d, máximo 30 mg/d	14 días	10 mg/d	-

3) Tratamiento farmacológico de los adultos con dolor neuropático en atención primaria (síntesis de una guía de práctica clínica¹⁹) Clinical guidelines CG96, Nice, 2010

Con el objetivo de proveer recomendaciones claras, basadas en la mejor evidencia disponible, para el manejo y tratamiento del dolor neuropático en el ámbito de la atención primaria y secundaria, se desarrolló esta guía de práctica clínica basada en el análisis de la evidencia provista por una revisión sistemática que identificó 104 ensayos clínicos aleatorizados¹⁰. Se alcanzaron diferentes niveles de evidencia que avalan el empleo de distintas clases de fármacos en el manejo del dolor crónico neuropático:

- 1- Antidepresivos:** buena calidad de evidencia para la utilización de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina e imipramina) y de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (duloxetina y venlafaxina).
- 2- Anticonvulsivantes:** buena calidad de evidencia para la utilización de pregabalina. Evidencia limitada para el uso de carbamazepina (únicamente indicada en la neuralgia del trigémino).
- 3- Opioides:** evidencia de moderada calidad en resultados primarios de dolor para morfina y tramadol. Alta tasa de abandono del tratamiento debido a los efectos adversos. Se recomienda el tramadol en monoterapia como tratamiento de tercera línea o en combinación con otros agentes como tratamiento de tercera línea en dolor neuropático.
- 4- Lidocaína tópica:** analgésico de rescate, restringido en pacientes con dolor localizado que no pueden recibir medicación por vía oral.

Recomendaciones principales

En primer lugar se recomienda el manejo adecuado de las condiciones subyacentes del paciente, seguido de la clasificación del dolor neuropático (relacionado a diabetes u otras causas). Conviene aclarar que entre la instauración del tratamiento de primera y segunda elección, se sugiere realizar una revisión clínica temprana para evaluar la dosis, la tolerancia y los efectos adversos, y revisiones clínicas regulares para evaluar y monitorear la efectividad del tratamiento (reducción del dolor, actividades cotidianas, estado de ánimo, calidad del sueño, mejoría global reportada por el paciente).

Se sugiere considerar la interconsulta temprana con un especialista en manejo del dolor en los casos de dolor severo, dolor que limita significativamente las actividades cotidianas o cuando se produce un deterioro del problema de salud subyacente. Para la neuropatía diabética, el tratamiento de primera línea consiste en la duloxetina. Como segunda línea de tratamiento se sugiere amitriptilina o pregabalina, o la combinación de duloxetina con pregabalina.

En las neuropatías de otras causas, la primera línea de tratamiento incluye a la amitriptilina y a la pregabalina. Como segunda línea, se sugiere la rotación de una por otra o la combinación de ambas.

En caso de fracaso del tratamiento de segunda línea se sugiere la derivación al especialista en manejo del dolor, y mientras se espera la interconsulta, iniciar tratamiento con tramadol (en reemplazo o en combinación con el tratamiento de segunda



línea) y/o con lidocaína tópica. En la tabla 2 se resumen las dosis iniciales y máximas de las drogas mencionadas.

Finalmente la guía recomienda que la atención del paciente con dolor neuropático sea centrada en el paciente; tener en cuenta sus necesidades y preferencias, mantener una buena comunicación, invitar a la familia a participar en la toma de decisiones. Se aconseja evaluar junto con el paciente los beneficios y efectos adversos de cada tratamiento, así como las estrategias para el manejo del dolor y de los efectos adversos de los medicamentos. Al seleccionar un tratamiento en particular, es necesario considerar la vulnerabilidad de los pacientes a los efectos adversos de los fármacos de acuerdo a sus comorbilidades, las contraindicaciones, las preferencias del

paciente, ciertos factores relacionados con su estilo de vida (por ej., la ocupación), la coexistencia de problemas de salud mental y la medicación habitual.

Tabla 2. Dosis de los fármacos sugeridos como tratamiento de primera y segunda línea para el manejo del dolor neuropático en atención primaria.

Fármaco	Dosis inicial	Dosis máxima
Amitriptilina	10 mg/día	75 mg/día
Pregabalina	150 mg/día	600 mg/día (divididos en 2 tomas)
Duloxetina	60 mg/día	120 mg/día
Tramadol	50 mg/día	400 mg/día (divididos cada 4 horas)

Comentario

En la actualidad se dispone de varias escalas que permiten valorar el dolor percibido por los pacientes y permiten analizar la evolución del mismo con el tratamiento^{11, 12, 13}. Estos instrumentos, sin embargo, son poco utilizados en la práctica clínica cotidiana y sería recomendable incluirlos en la evaluación de los pacientes con dolor crónico neuropático¹⁴.

Existe consenso general en la relevancia de un diagnóstico correcto de las causas subyacentes al dolor, lo que condiciona la eficacia del tratamiento. En ese sentido, se observa que las guías de práctica clínica comentadas no contemplan el manejo del dolor crónico de causa psíquica o emocional, así como tampoco se mencionan tratamientos alternativos o terapias complementarias que han demostrado ser eficaces (como por ej., la fisioterapia, la acupuntura y las intervenciones psicoeducativas)¹⁵.

Por otro lado, se remarca la importancia de que los médicos de atención primaria contemos con herramientas para la evaluación del dolor y su adecuado tratamiento, en especial

teniendo en cuenta que el seguimiento longitudinal de los pacientes nos permite una oportuna corrección de la terapéutica en caso de ser necesario. Es aconsejable involucrar al paciente en el manejo de sus síntomas, a través de pautas claras de uso de los diferentes analgésicos indicados.

Conclusiones

La utilización de los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los anticonvulsivantes y los analgésicos opioides es una estrategia válida y útil para el tratamiento del dolor neuropático moderado a intenso en el consultorio de atención primaria. Estos fármacos permiten reducir al menos un 30% la intensidad del dolor, facilitando que la espera para una eventual consulta con el especialista sea más aceptable para los pacientes.

*Ver glosario

Referencias

- Jensen TS, y col. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2006; 3: 108–19.
- Ziegler D, y col. Efficacy and safety of lacosamide 16 in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33: 839-41.
- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18: 350–4.
- Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, et al. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. *CMAJ* 2009;181(12):891-6.
- Kuehn BM. Opioid prescriptions soar: increase in legitimate use as well as abuse. *JAMA* 2007;297(3):249-51.
- Watson y col. A qualitative systematic review of head-to-head randomized controlled trials of oral analgesics in neuropathic pain. *Pain Res Manage* 2010;15(3):147-157.
- Kahan M y col. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. *Can Fam Physician*. 2011;57:1257-66
- Furlan AD, Reardon R, Wepler C. Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline. *CMAJ* 2010;182(9):923-30.
- Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the Opioid Risk Tool. *Pain Med* 2005;6(6):432-42.
- The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. *Clinical guidelines, CG96* - Issued: March 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG96>
- Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48(2):332.
- Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147.
- Bouhassira D, y col. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29.
- Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: Assessment and management of chronic pain. Fourth edition November 2009.
- Allegrante JP. The role of adjunctive therapy in the management of chronic nonmalignant pain. *Am J Med*. 1996;101(1A):33S.