

C a p í t u l o 5

DOLOR NEUROPÁTICO

Juan Carulla Torrent
Xavier Lloró García
Josefa M^a Pérez Lianes

UNIDAD DE SOPORTE Y CUIDADOS PALIATIVOS.
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON. BARCELONA





INTRODUCCIÓN

Alrededor del 40% del dolor crónico oncológico tiene un componente neuropático¹.

En una encuesta practicada a 593 pacientes oncológicos, se encontró que el 64% presentaba dolor nociceptivo, 5% dolor neuropático, y un 31% presentaba dolor mixto (componente nociceptivo y neuropático), clasificados mediante las guías de la O.M.S.²

Es difícil conocer la incidencia y prevalencia del dolor neuropático en España o en otros países desarrollados, debido a la dificultad de precisar y homogeneizar los distintos diagnósticos que se incluyen en esta entidad nosológica. Se estima que el 1% de los cuadros de dolor corresponderían a dolor neurógeno o neuropático³. Gálvez en el 2004, aporta una compilación de estudios de prevalencia en España, que nos permite dimensionar el problema, aunque no existen registros fidedignos masivos de la epidemiología del dolor oncológico neuropático⁴. Se conoce mucho mejor la prevalencia del dolor neuropático en la neuropatía diabética (15%) o la neuralgia postherpética (11%).

La International Association for the Study of Pain (IASP), fundada en 1973, no publica hasta 1979 el primer listado de términos y definiciones que caracterizan el dolor, y hasta 1994 no se define el dolor neuropático: "Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso". Esta extensa definición implica el concepto de que cuando el nervio está dañado, los cambios en las vías nerviosas pueden desembocar en un dolor crónico incluso en ausencia de estímulo continuado⁵.

La mayor parte de los pacientes con dolor neuropático experimentan dolor crónico, que normalmente persiste más allá del tiempo normal de cicatrización o durante más de tres meses.

Dworkin (2002)⁶, recalca la importancia de distinguir entre dolor provocado por un estímulo y el dolor espontáneo (ardor, punzante, cortante), que puede ser continuo o episódico.

La hiperalgesia, disestesias y alodinia son atributos más presentes en el dolor neuropático provocado.

El dolor neuropático a menudo empeora de noche y muchos pacientes se quejan de que el dolor interfiere con su sueño.

ATRIBUTOS Y SINTOMATOLOGÍA ESPECÍFICA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

SÍNTOMAS ESPONTÁNEOS

- **Parestesia:** Sensación anormal, espontánea o evocada, no desagradable.
- **Alodinia:** Dolor debido a estímulos que normalmente no son dolorosos.
- **Hiperpatía:** Síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa a estímulos, especialmente a estímulos repetidos.
- **Hiperalgesia:** Respuesta incrementada a estímulos normalmente dolorosos.
- **Disestesia:** Sensación anormalmente molesta, espontánea o evocada.
- **Dolor urente continuo o quemante:** Descrito como: “quemazón”, “escozor”, “fuego”, debido a inflamación neurógena.
- **Dolor paroxístico lancinante:** Descrito como: “calambres”, “latigazos”, “corriente eléctrica”.
- **Dolor central:** Dolor iniciado o causado por una lesión primaria o disfunción en el S.N.C.

SÍNTOMAS EVOCADOS

- **Hiperalgesia mecánica (estática) y térmica:** Respuesta aumentada a un estímulo que ya normalmente es doloroso.
- **Hiperalgesia del pinchazo (centralización del dolor periférico):** Sensación aguda de dolor superficial al presionar la piel con un alfiler.



- **Causalgia:** Síndrome compuesto por dolor quemante, alodinia e hiperpatía tras una lesión traumática del nervio, combinada frecuentemente con disfunción vasomotora y sudoración junto con cambios tróficos tardíos.

EVALUACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Se ha introducido recientemente una herramienta de evaluación, la *Neuropathic Pain Scale (NPS)*, desarrollada a partir de terminología que definen específicamente la mayor parte de las cualidades o atributos del dolor neuropático⁷, traducida y validada en distintos idiomas, aunque no existe en castellano. Consta de 10 descriptores verbales, a cada uno de los cuales se ha asignado una puntuación de acuerdo con una escala de puntuación numérica de 11 puntos. La misma ha sido desarrollada a partir de la experiencia clínica, y se han usado descriptores únicos para establecer una diferencia entre cuatro categorías de diagnóstico del dolor neuropático. La NPS no ha sido utilizada para diferenciar los síntomas del dolor neuropático de los del dolor nociceptivo. Recientemente, ha demostrado ser sensible a los cambios de tratamiento, en el uso del parche de lidocaína⁸.

El *Brief Pain Inventory*, cuestionario extenso, contiene una parte para evaluar el dolor neuropático, y de él, disponemos versión traducida y validada en castellano⁹. Conviene resaltar que en el proceso de validación de este cuestionario, se contempló la repercusión de la intensidad del dolor con las repercusiones en la vida diaria, usando el cuestionario validado, *Rotterdam Symptom Checklist*, que le dió consistencia.

La severidad del dolor neuropático se correlaciona con bajas puntuaciones en las escalas de calidad de vida percibida. En 602 encuestas realizadas en 6 países de la CCEE, usando el BPI y el EuroQoL-5D, se ha encontrado: 54% y 25% de los pacientes con dolor moderado o severo, respectivamente, y tratados en el 93% de los casos con: 71% analgésicos, 51% antiepilépticos, 29% antidepresivos, 15% sedantes / hipnóticos. El 76% de los pacientes, tuvieron que ser visitados en el último mes. En el 43% de los casos, causaron baja laboral, una media de 5,5 días al mes¹⁰.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

No existe consenso en el óptimo manejo del dolor neuropático. Existen explicaciones que incluyen, dificultades en la clasificación, protocolos diagnósticos, y la coexistencia de dolor neuropático, nociceptivo y ocasionalmente, idiopático en el mismo paciente, que se complica en el caso de los pacientes oncológicos, con múltiples localizaciones, y asociación de síntomas “en racimo”. Una combinación de clasificar por etiologías / mecanismo de producción, puede mejorar el rendimiento de su manejo.

El tratamiento del dolor neuropático es ampliamente empírico, basado en general en ensayos con dudosa excelencia en su diseño, o en opiniones del experto. Consecuentemente, las recomendaciones, con escaso nivel de evidencia, se basan en terapias farmacológicas no invasivas, (antidepresivos, antiepilépticos y fármacos estabilizadores de membrana) o terapias invasivas (bloqueos, cirugía ablativa) o terapias alternativas (acupuntura).

Una herramienta útil para tomar decisiones en casos concretos, antes de disponer de un algoritmo pragmático, puede ser la medida de la eficacia clínica de los distintos fármacos, usando los registros del número de pacientes tratados necesarios para obtener una reducción del 50% en la severidad del dolor en un solo paciente (NNT).

Para calcular el NNT, se necesitan estudios controlados con placebo. Siguiendo esta metodología, el orden en eficacia, se establece para las distintas familias de fármacos como sigue^{11,12}:

- Antidepresivos tricíclicos, dosis óptima: 1,5
- Antiepilépticos, pregabalina (*): 1,6
- Antagonistas de NMDA: 2,0
- Antiepilépticos, fenitoína: 2,2
- Antidepresivos tricíclicos, dosis flexible: 3,0
- Antiepilépticos, carbamazepina: 3,1
- Opioides, tramadol: 3,8
- Precursores Dopamina: 4,0



- Antiepilépticos, gabapentina: 4,5
- Depletores de la sustancia P, capsaicina: 6,1
- Antidepresivos, ISSRR: 7,1
- Antiarrítmicos, bloqueantes del canal del Na+: 38,5

(*) Número de pacientes que se necesitó tratar para observar un paciente sin dolor o con dolor leve, a las 12 semanas de tratamiento¹³.

La población oncológica que sufre dolor neuropático es considerable, en EEUU se estima una prevalencia de 200 casos por 100.000 habitantes, que coexisten con 600 afectados de neuropatía diabética, 500 afectados de neuralgia postherpética, 120 con afectación medular, 100 afectados de causalgia, 50 con esclerosis múltiple y en menor número: miembro fantasma, neuropatía por HIV, neuralgia trigeminal, etc. Si a estas especificaciones sumamos 2.100 casos / 100.000 h. que presentan dolor dorso-lumbar neurógeno, la población prevalente con dolor neuropático es de 3,78 millones de habitantes, sobre una población de 270 millones, en 1998¹⁴.

Debido a la etiología multifactorial del dolor en estudio, a la presencia de entornos adversos: p.e. psicológicos, otros síntomas acompañantes, y a la polifarmacia, se hace difícil individualizar, eficacia de fármaco – síntoma más prevalente.

De ahí, que los datos más consistentes de eficacia, surgen de cuadros no oncológicos: neuropatía diabética, postherpética o de experimentación animal. Por ello, en la actualidad, debemos guiarnos por: el mejor tratamiento recomendable para el atributo de dolor neuropático individualizado, y optimizar con los mínimos fármacos, la mayor respuesta sostenida, con menor toxicidad, escalando dosis, para asegurar una adherencia del paciente a una situación de dolor crónico, raramente curable¹⁵.

TENDENCIAS INTERNACIONALES

Siguiendo las bases de eficacia, seguridad, toxicidad y costo, la gabapentina, el parche de lidocaína al 5% (en mononeuropatías), los anal-

gésicos opioides, tramadol, y antidepresivos tricíclicos (particularmente nortriptilina y disipramina) serían los fármacos recomendados en primera línea¹⁶. Los pacientes que no responden a una primera línea adyuvante, pueden responder a una asociación. La segunda línea, basándose en escasos estudios controlados, sería: bupropion, carbamazepina, citalopram, lamotrigina, paroxetina, y venlafaxina. En estudios no controlados, los bloqueadores del canal del calcio, clonidina, ketamina, sulfato de magnesio, mexiletina, neostigmina, fenitoína, análogos de la somatostatina y ácido valproico han demostrado alivio del dolor neuropático¹⁷.

En dolor neuropático no oncológico, el análisis de 111 artículos bien diseñados¹⁸, encuentran:

- Evidencia de clase I en opioides orales de liberación sostenida, de clase II en tramadol, aunque los datos son insuficientes para poder recomendar un opioide determinado.
- Evidencia de clase I y II, nivel A, en el uso de antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina y parches de lidocaína tópica.
- Evidencia de clase I y II, nivel C, en aspirina en crema, con débil beneficio, comparado con capsaicina tópica (nivel A, clases I y II).

Actualmente, la gabapentina dispone de la máxima evidencia de eficacia en dolor neuropático en cáncer¹⁹. Esta evidencia ha sido referenciada recientemente por Ian Gilron²⁰, estableciendo el tratamiento estándar del dolor neuropático en neuropatía diabética o postherpética, a base de gabapentina y morfina retardada, resultado de un estudio randomizado, controlado con placebo, a cuatro brazos, morfina, gabapentina, asociación y placebo.

A continuación, se expresa el algoritmo general de intervención intervencionista o médica, en el tratamiento del dolor neuropático, de Orza et al, modificado²¹.



Figura 1.

Algoritmo general de intervención en dolor neuropático



ELECCIÓN DE ADYUVANTES EN DOLOR NEUROPÁTICO

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

- Los más antiguos en uso, (Walsh 1986, Ventafrida y Magni, 1987). Las dosis requeridas son muy inferiores a las de tratamiento de la depresión mayor. Debe vigilarse la infrecuente cardiotoxicidad, sobre todo en población geriátrica. Pueden causar hipotensión ortostática, somnolencia, sequedad de boca y constipación. La nortriptilina o la desipramina pueden ser consideradas de primera elección.
- Dosis de inicio: 10-25 mg. preferible por la noche.
- Dosis de mantenimiento: 50-150 mg.

INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

- Mejor tolerancia que los antidepresivos tricíclicos pero de menor eficacia.

- Paroxetina y Citalopram: Dosis de ataque de 10-20 mg. Dosis efectivas: 20-40 mg. preferible por la noche.
- Venlafaxina: 50-75 mg diarios, escalando hasta 225 mg.

ANTIEPILÉPTICOS DE PRIMERA GENERACIÓN

- Carbamazepina: Clásico en el tratamiento de la neuralgia post-herpética. Peligro so en polifarmacia por sus interacciones medicamentosas.
- Clonazepam: Experimentado como adyuvante en la alodinia.
- Fenitoína. Prácticamente no se usa desde la incorporación de los nuevos FAES.

ANTIEPILÉPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

- Gabapentina: Titular desde 100-300 mg cada 12 h, hasta toxicidad permisible, incrementando 50-100% cada 3 días. La dosis más común oscila entre 900-3600 mg diarios. En población geriátrica o insuficiencia renal, la dosis puede ser de 300-1800 mg.
- Pregabalina (*). Al igual que la Gabapentina, no se conocen interacciones medicamentosas, se absorbe mejor por el tracto digestivo. La titulación precisa dos o tres pasos: Iniciar por 25-50 mg, noche y escalar hasta 150-300 mg, aunque se puede precisar hasta el límite de 600 mg diarios.
- Topiramato: alternativa de segunda elección, dosis: desde 25 mg hasta 300 mg. diarios²².
- Oxcarbazepina: De mejor tolerancia que la carbamazepina y menor interacción con otros fármacos. Como rescate al fallo de Gabapentina o Carbamazepina. Dosis de 100 mg escalando hasta 600 mg diarios²³.

(*) La Pregabalina se ha estudiado en ensayos bien diseñados, para demostrar su eficacia, en evaluación continuada, a dosis fija y flexible, y en las dos modalidades, ha demostrado eficacia contra placebo, con mínimos efectos secundarios y alta seguridad, tanto en neuropatía diabética como en neuralgia post-herpética crónica²⁵.

No existe evidencia consistente del uso de cannabinoides en el tratamiento del dolor neuropático, aunque estudios con escaso número de casos nos alentan a estudiar su empleo²⁶.

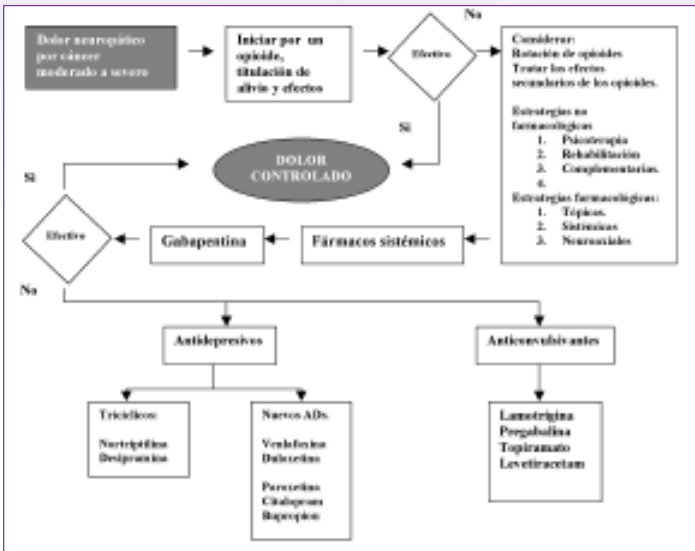


Los antioxidantes, como la vitamina E, han demostrado mejora del dolor neuropático, por reducción de la sensibilización central, en modelos murinos, mediante la vía intratecal²⁷.

A continuación se resume en el árbol de decisiones las recomendaciones de elección de fármaco o intervención en dolor neuropático oncológico:

Figura 2.

Algoritmo de tratamiento del dolor neuropático en pacientes con cáncer²⁴



COSTE Y CARGA DEL DOLOR NEUROPÁTICO

En España en un estudio reciente de la Sociedad Española del Dolor se observó que el coste mensual medio por paciente con dolor neuropático, independientemente del tipo causal, oscilaba en el año 2004 entre 344 € y 338 € según que el paciente fuera seguido en Unidades del Dolor o en otras áreas de atención especializada²⁸.

Existe evidencia sobre el impacto del dolor neuropático sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). En España, Gálvez y Ribera, en el 2004, con 1.519 pacientes con distintas enfermedades (Estudio DONEGA), calculan el costo de carga social, mediante metodología exquisita, detectando: impacto negativo, afectando o interfiriendo con distintos atributos y aspectos de la vida diaria: CVRS, actividad diaria, ansiedad y depresión, afectación de la función cognitiva y trastornos del sueño ²⁹.

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE PREGABALINA VERSUS GABAPENTINA EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El modelo que se ha empleado, demuestra que si bien el coste medio es ligeramente superior para pregabalina, la diferencia inicial se compensa sustancialmente con un menor coste en la utilización de servicios sanitarios.

Pregabalina consigue un mayor número de días sin dolor o dolor leve en 12 semanas de tratamiento. La NNT de pregabalina es de 1,59 comparado con 2,16 de gabapentina.

El tratamiento con Pregabalina produce un mayor número de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) que gabapentina: 0,1158 frente a 0,1112.

El coste incremental por AVAC ganado de pregabalina sobre gabapentina EFG, de 8.899 € a 24.418 € deben ser considerados coste-efectivos, por cuanto los límites superiores de los intervalos de confianza no superan el valor de 30.000 € considerado coste-efectivo en nuestro entorno sanitario ³⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. R.K. Portenoy: "For neuropathic pain, optimize opioids". The Journal of Supportive Oncology (2006); 4 (2): 95-6



2. Groud S, Rodbruch L, Menser T et al: "Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO Guidelines": *Pain* (1999); 79: 15-20
3. Alberca R, Serra J: "Dolor neuropático". *Continua Neurológica* (2000); 3: 1-57
4. Galvez R: "Prevalencia del dolor neuropático en España: revisión de la literatura e implicaciones clínicas, laborales y asistenciales". LVI Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología (2004)
5. IASP (International Association for the study of Pain). IASP Pain Terminology. <http://www.Halcyon.com/iasp/terms-p.html>
6. Dworkin RH: "An overview of neuropathic pain: Syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. *Clin J Pain* (2002); 18 (6): 343-9
7. Galer BS, Jensen MP: "Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale". *Neurology* (1997); 48: 332-8
8. Galer BS, Jensen MP et al: "The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double blind, vehicle controlled, 3-week efficacy study with use of the NPS": *Clin J Pain* (2002); 18: 297-301
9. Badia X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, Perulero N, Gálvez R, Carulla J, Cleeland CS (En nombre del Grupo Vesbpi). "Validación española del cuestionario Brief Pain Inventory en pacientes con dolor de causa neoplásica". *Med Clin* (2003); 120: 52-9
10. Anne M. Mc Dermott, Thomas R Toelle, David J. Rawbotham et al: "The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey". *Eur Journal of Pain* (2006); (10) 2: 127-35
11. M. Sam Chong, Zahid H. Bajwa: "Diagnosis and treatment of neuropathic pain". *J Pain Symptom Manage* (2003); 25: S4-11
12. Sindrup SH, Jensen TS: "Pharmacologic treatment of pain in polyneuropathy": *Neurology* (2000); 55: 915-20
13. Brockbrader H, Garofalo E, Greiner M et al: "Pregabalin BID/TID add-on study: A double-blind, placebo-controlled, multicentre study in patients with partial seizures" (Protocol 1008-009). RR 720-04094, oct 15 2001 (Dossier de Valor de Lyrica®, Pregabalina (abril 2005)
14. Bennett GJ: "Neuropathic pain: new insights, new interventions". *Hosp Pract (off Ed)* (1998); 33 (10): 95-8
15. Hausson T, Dickenson AH: "Pharmacological treatment of peripheral neuropathic pain conditions based on shared commonalities despite multiple etiologies". *Pain* (2005); 113: 251-4
16. Mellar P. Davis et al: "Controversies in pharmacotherapy of pain management". *Lancet Oncol* (2005); 6: 696-704
17. Dworkin RH et al: "Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations". *Arch Neurol* (2003); 69: 1524-34
18. R.M. Dubinsky, H. Kabbani, El-Chami C et al: Practice parameter: Treatment of postherpetic neuralgia: An evidence-based report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology". *Neurology* (2004); 63: 959-65

19. Caraceni A, Zecca E, Benezzi C et al: "Gabapentin for neuropathic cancer pain: A randomized controlled trial from the Gabapentin cancer pain study Group". *J Clin Oncol* (2004); 22: 2909-17
20. Ian Gilron, Joan M. Bailey, Dongsheng Tu et al: "Morphine, Gabapentin, or their combination for neuropathic pain". *N Engl J Med* (2005); 352: 1324-34
21. Ozza F, Boswell MV, Rosenberg SK: "Neuropathic pain: Review of mechanisms and pharmacologic management". *NeuroRehabilitation* (2000); 14: 15-23
22. Cevas J, Somovilla M, Rodriguez C et al: "Topiramato: una alternativa para los pacientes con dolor neuropático de baja respuesta a los opioides y otros anticonvulsivantes". *Rev Soc Esp Dolor* (2005); 12: 93-7
23. Carrazana E et al: "Rationale and evidence for the use of oxcarbazepine in neuropathic pain". *J Pain Symptom Manage* (2003); 25: S31-5
24. A.A. Mc Donald, R.K. Portenoy: "How to use antidepressants and anticonvulsants as adjuvant analgesics in the treatment of neuropathic cancer pain": *The Journal of Supportive Oncology* (2006); (4) 1: 43-52
25. R. Freynhagen, K. Strojek, T. Griesing et al: "Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed dose regimens". *Pain* (2005); 115: 254-63
26. Campbell FA et al: "Are cannabinoids an effective and safe treatment options in the management of pain? A qualitative systematic review". *BMJ* (2001); 323: 13-6
27. Hee Kee Kim, Jae Hyo Kim, Xin Gao et al: "Analgesic of vitamin E is mediated by reducing central sensitization in neuropathic pain". *Pain* (2006) 01.013
28. Rodriguez m et al: "Costs and health resources comparison of neuropathic pain management patterns in Spain: The pain Unit model vs a composite of primary care and the Specialized care model (abstract). 11th World Congress of Pain. August 21-26 (2005). Sydney. Australia
29. Gálvez R, Ribera MV, Rejas J et al: "Chronic neuropathic pain impact on patient QoL and disability: Results from the DONEGA study". 7th European ISPOR Conference 2004
30. González-Escalada JR et al: "Model-based evaluation of the cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin in patients with painful diabetic poly neuropathy and postherpetic neuralgia: A spanish perspective. (abstract). 11th World Congress of Pain of the IASP. August 21-26 (2005). Sydney. Australia