

Nuevos Antidepresivos y Anticonvulsivantes. ¿Son Útiles en el Dolor Neuropático?

New Antidepressants and Anticonvulsants.
Are they effective on neuropathic pain?

Bilbeny, Norberto (*)

Resumen

El dolor neuropático es de difícil manejo y con menos opciones terapéuticas que otros tipos de dolor. Su prevalencia amerita revisar los nuevos tratamientos farmacológicos, entre los que destacan los antidepresivos y anticonvulsivantes de última generación. La eficacia de estos últimos en comparación con los de primera generación es de permanente discusión. Los objetivos de esta revisión basada en la evidencia son evaluar la eficacia de los nuevos fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes en el tratamiento del DN, intentar compararlos entre ellos y con los de primera o segunda generación, y la eficacia de terapias combinadas. Además, comparar los efectos adversos entre este tipo de fármacos. Se concluye que dentro de los nuevos antidepresivos, aquéllos con acción dual (inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina) tienen una eficacia similar a los de primera generación. Sin embargo, estos últimos presentan más efectos adversos que limitan su uso. Por otra parte, entre los nuevos anticonvulsivantes destacan los gabapentinoides con una eficacia similar a los antidepresivos de última generación. En la actualidad, estos fármacos se consideran tratamientos de primera elección en dolor neuropático.

Sin embargo, se requieren más estudios comparativos de eficacia directa, terapias combinadas y estudios para evaluar su utilidad en dolor espontáneo o inducido, calidad de vida, diferentes modelos clínicos de dolor neuropático y resultados a largo plazo.

Palabras claves: dolor neuropático; antidepresivos; anticonvulsivantes; tratamiento farmacológico

Summary

Neuropathic pain is difficult to treat having less therapeutic options than other type of pains. Its high prevalence deserves a review of new pharmacological treatments, highlighting the last generation antidepressants and anticonvulsants drugs. Efficacy of first and last generation drugs is a matter of ongoing discussion.

The aim of this evidence-based review is: to evaluate and compare the efficacy of new antidepressant and anticonvulsant drugs; compare the efficacy of new and old generation of these drugs; and the efficacy of combination therapy. Finally, to evaluate their side effect profiles. It is concluded that the new dual action antidepressants (reuptake inhibitors of both serotonin and norepinephrine) have similar efficacy in comparison with the first generation drugs. However, the latter display more side effects that limit its use. Among anticonvulsants, gabapentinoids are very relevant because they have an efficacy similar to the last generation antidepressives. Currently, both type of drugs are first-line pharmacological treatments on neuropathic pain.

However, more controlled studies are required with head to head comparisons, combination therapies and studies to assess the efficacy on: spontaneous and evoked pain, quality of life, different clinical models on neuropathic pain and long-term outcomes.

Key words: neuropathic pain; evidence-based recommendations; antidepressive agents; anticonvulsants; pharmacological management.

Introducción

La prevalencia del dolor neuropático (DN) en la población general es de 2% a 3% (1). Extrapolando estas cifras, en Chile hay alrededor de 300.000 a 450.000 personas afectadas, la mitad de las cuales se concentran en Santiago.

Cuando existe una noxa al nervio periférico, sólo el 5% desarrolla un DN periférico. La neuropatía diabética dolorosa se puede presentar en un 10% de los pacientes diabéticos y la neuralgia post-herpética en un 10% de los pacientes con herpes zoster, pudiendo llegar a un 50% en los pacientes mayores de 60 años.

Los pacientes con accidentes vasculares (AVE) pueden presentar hasta un 8% de DN central y este porcentaje aumenta a un 28% en los pacientes con esclerosis múltiple, un 75% en los pacientes con siringomielia y un 77% en los lesionados espinales (2). Por otra parte, el DN es de difícil manejo y las posibilidades terapéuticas

son menores en comparación a otros tipos de dolor (somático, visceral). Entre los fármacos más utilizados en el control del DN, se encuentran los antidepresivos y los anticonvulsivantes. Desde la utilización de los antiépilépticos en la neuralgia del trigémino hace más de 50 años y el uso de los antidepresivos en una variedad de dolores hace varias décadas, muchos metaanálisis y revisiones sistemáticas han confirmado la utilidad de estos fármacos. Sin embargo, existen variaciones entre ellos, especialmente, con los introducidos recientemente al arsenal terapéutico.

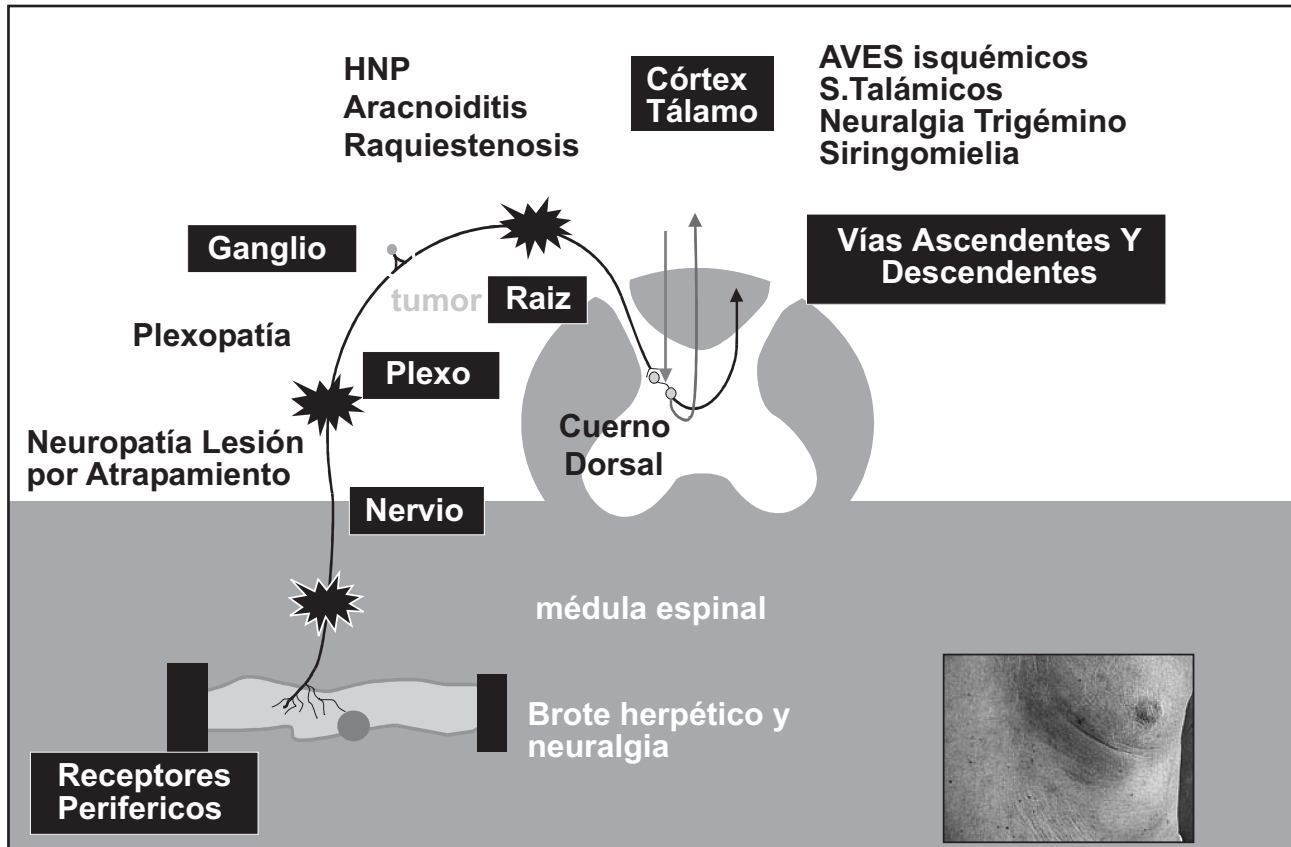
Los objetivos de esta revisión basada en la evidencia son: evaluar la eficacia de los nuevos fármacos antidepresivos y anticonvulsivantes en el tratamiento del DN, intentar compararlos entre ellos y con los de primera o segunda generación, y la eficacia de terapias combinadas. Además, comparar los efectos adversos entre este tipo de fármacos. Inicialmente, revisaremos de manera sucinta la definición de DN, su etiopatogenia, sus posibles mecanismos fisiopatológicos y sus principales manifestaciones clínicas.

Definición de Dolor Neuropático (DN)

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), define al dolor neuropático como aquél que se inicia o es causado por una

(*) *Médico Anestesiólogo. Medicina del Dolor y Paliativa. Coordinador Unidad Medicina del Dolor Clínica MEDS. Médico asistencial, Unidad Cuidados Paliativos, Hospital Sótero del Río.*

Figura 1. Causas de Dolor Neuropático



lesión primaria o una disfunción en el sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP) (3, 4, 5).

Debido a que el término de disfunción puede generar poca claridad, en la actualidad, algunos investigadores están re-conceptualizando el DN como aquel dolor debido a una lesión o una enfermedad específica del sistema somato-sensorial (6).

Etiopatogenia del DN según el sitio de lesión

En primer lugar, el dolor clínico puede ser clasificado en:

- Dolor nociceptivo: causado por una lesión de tejidos a nivel cutáneo, músculo esquelético o visceral.
- Dolor neuropático que se inicia por una lesión primaria del SNP o SNC.
- Dolor mixto, una combinación de ambos (neuropático más nociceptivo).

Entre las causas de origen periférico de dolor neuropático, destacan: la polineuropatía diabética, la neuralgia del trigémino y la neuralgia post-herpética, en las cuales la lesión puede estar en fibra nerviosa, plexo, ganglio o raíz nerviosa.

Algunos DN periféricos como las cervicobraquialgias o radiculopatías lumbares presentan características de dolor mixto (neuropático y

nociceptivo) y tienen una alta prevalencia.

Dentro de las causas centrales más frecuentes de dolor neuropático tenemos: el accidente vascular encefálico (AVE), la lesión de médula espinal y la siringomielia (Fig. 1).

Fisiopatología del DN

Una serie de mecanismos fisiopatológicos pueden generar el dolor neuropático, por lo que muchas veces es difícil establecer cual es el predominante y por ende, intentar encontrar un tratamiento farmacológico etiológico. No se ha encontrado una correlación entre el mecanismo de acción farmacológico de estos medicamentos y el posible mecanismo fisiopatológico involucrado en DN.

El DN periférico se puede deber a: sensibilización de nociceptores (inflamación neurogénica); síndrome de liberación central de la aferencia nociceptiva (síndrome del frío triple); generación ectópica y/o transmisión efáptica (actividad anormal de canales de Na⁺; FNT- α), como la que se produce en un neuroma o en la polineuropatía diabética; y mecanismos del SNC en DN periférico como la sensibilización central, en donde los canales de calcio, los receptores NMDA y el glutamato cumplen un rol importante (5). Por otra parte, el DN central puede ser originado por: una disfunción talámica; un daño en el tracto espinotalámico; una desregulación del sistema descendente inhibitorio; una

hipersensibilidad por denervación de los campos receptivos de las neuronas talámicas; o una neuroplasticidad anómala del sistema nociceptivo dentro del SNC (7).

Principales manifestaciones clínicas

En cuanto a los principales síntomas y signos, el DN puede ser: espontáneo (urente o lancinante) y/o inducido por estímulos (alodinia o hiperalgesia). También, cabe mencionar: presencia de hipoestesia cutánea, sensación de parestesia, debilidad muscular, movimientos anormales y/o cambios autonómicos.

Cabe destacar que no se ha encontrado evidencia de la utilidad del uso de los antidepresivos en dolor urente o el de los anticonvulsivantes en dolor lancinante.

Antidepresivos en DN

Los antidepresivos se pueden clasificar en:

- Los de *primera generación* o antidepresivos tricíclicos (ATC), entre ellos: las aminas terciarias, como la amitriptilina e imipramina, y las aminas secundarias, como la nortriptilina y la desipramina.
- Los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), como fenelzina, trianilcipramina y moclobemida.
- Los *nuevos o de última generación*, que comprenden: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Ej.: fluoxetina, paroxetina, citalopram, escitalopram; inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina (ISRDN), como bupropión; e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), como duloxetina y venlafaxina. Éstos últimos tienen una acción dual a nivel de las dos aminas, similar a la amitriptilina,

Antidepresivos Tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos, en especial los tricíclicos, tienen múltiples mecanismos de acción a nivel central y periférico.

A nivel central, producen modulación de las aminas, inhibiendo pre-sinápticamente la recaptación de noradrenalina y serotonina con el consiguiente aumento de los niveles de éstas; interactúan con opioides; inhiben la acción glutamatérgica; elevan los niveles de adenosina e interactúan en canales iónicos, entre otros. A nivel post-sináptico pueden bloquear algunos receptores muscarínicos e histamínicos (8,9). Los ATC tienen una farmacocinética no lineal, lo que significa que no hay una relación entre la dosis y la concentración plasmática en equilibrio, de modo tal, que por ejemplo pueden existir hasta 30 veces de diferencia en las concentraciones plasmáticas con una misma dosis en diferentes pacientes.

Dentro de los eventos adversos de importancia de los ATC, se encuentran los efectos anticolinérgicos como: sequedad de boca, visión borrosa, constipación y retención urinaria; efectos cardiovasculares, como hipotensión ortostática, taquicardia y arritmias ventriculares, que incluso pueden llevar a la muerte; y otros como sedación, confusión, aumento de peso y disfunción sexual. Los ATC podemos considerarlos el *gold standard* de los antidepresivos

en el manejo del DN, debido al número de revisiones sistemáticas y metaanálisis que los avalan. Todo nuevo antidepresivo debiera compararse con algún ATC en DN ("head to head comparisons").

Antidepresivos de última generación (ISRS, ISRDN, ISRSN)

Los nuevos antidepresivos son más selectivos en la recaptación de serotonina y/ noradrenalina y casi no tienen efecto en receptores post-sinápticos o en canales iónicos. Es así que tanto los de acción dual como los selectivamente serotoninérgicos, tienen una menor incidencia de eventos adversos anticolinérgicos y cardiovasculares. Además, no tienen interacciones con alimentos y, en definitiva, tienen un mayor margen terapéutico.

Entre los nuevos antidepresivos que han demostrado eficacia en el manejo del DN, son aquellos con un mecanismo de acción dual: **venlafaxina y duloxetina.**

La **venlafaxina** en dos estudios doble ciego, en pacientes con neuropatía diabética, mostró eficacia en el manejo del dolor con dosis de 150-225 mg (10, 11). En otros tipos de neuropatías dolorosas, este fármaco ha disminuido el dolor evocado, no así el dolor espontáneo. Yucel et al, demostró que la venlafaxina aumenta el umbral de tolerancia al dolor y el dolor por sumación frente a la estimulación eléctrica del nervio sural, sin afectar el dolor espontáneo (12). Su dosis inicial es de 37.5 mg/día y debe incrementarse semanalmente en 37.5 mg diarios, hasta alcanzar la dosis diaria de 150-225 mg. Sus principales efectos adversos son náusea, vértigo, somnolencia, hipertensión, hiperhidrosis y constipación.

La **duloxetina** es el único antidepresivo de última generación que está aprobada por la FDA (Food and Drugs Administration) para su uso en el tratamiento de la neuropatía diabética y es el de mayor potencia en su clase. La dosis más utilizada es de 60 mg, una vez al día. Presenta un buen perfil de seguridad con mínimos eventos adversos. Existen dos estudios bien controlados que han demostrado su eficacia (13, 14). Su dosis inicial es de 30-60 mg/día y puede llegar a 120 mg diarios. Es de más fácil titulación que venlafaxina y sus principales eventos adversos son náusea, sedación y ataxia. Respecto al bupropión, que actúa a nivel de noradrenalina y dopamina, hay un solo estudio randomizado y controlado, cruzado, en 41 pacientes con dolor neuropático de diferentes etiologías, en el cual disminuyó el dolor y mejoró la calidad de vida (15).

Los ISRS (fluoxetina, paroxetina, citalopram, etc.), si bien tienen un excelente perfil de seguridad con mínimos eventos adversos, han mostrado ser los de menor eficacia entre los nuevos antidepresivos. La menor eficacia está amparada en muy pocos estudios efectuados en dolor neuropático (no más de 80 pacientes en total). Por el momento, hasta que no se efectúen mayores estudios clínicos controlados, no pueden recomendarse como de primera elección (9).

Eficacia entre fármacos

Hay 2 maneras de evaluar la eficacia entre los fármacos: evidencia comparativa directa entre uno y otro ("head to head comparisons") y evidencia comparativa indirecta, usando revisiones sistemáticas. Éstas últimas son las más utilizadas debido a que existe una falencia de

estudios comparativos directos entre diferentes antidepresivos y anticonvulsivantes en DN.

En la mayoría de los estudios controlados, los antidepresivos y anticonvulsivantes se comparan con placebo. Esto permite calcular el NNT (Number Need to Treat: número de pacientes que deben tratarse para que uno de ellos obtenga a lo menos un 50% de alivio de su dolor). De esta manera, se pueden obtener datos de diferentes estudios haciendo revisiones sistemáticas y obteniendo los valores de NNT de diferentes fármacos, para comparar así su eficacia relativa. Mientras menor es el NNT, mejor es su eficacia relativa.

Por otra parte, es importante tener estudios con un tamaño adecuado. Una estimación de la eficacia derivada de 500 pacientes comparada con placebo es de mayor solidez y es más robusta, que una estimación derivada de 80 pacientes (9).

También, el potencial de eventos adversos es importante de conocer. Mientras menor es la incidencia de eventos adversos de un fármaco en comparación a otro, mejor es su perfil de efectividad. Para esto, se puede utilizar el NNH (Number Need to Harm: número de pacientes que deben recibir el tratamiento para que uno de ellos se retire del estudio por un evento adverso). Mientras menor es el NNH, menor perfil de seguridad relativa entre fármacos. Si no hay una diferencia con placebo, no hay una diferencia significativa entre el fármaco en estudio y el placebo.

Utilizando esta metodología, un estudio danés (16) basado en evidencia compara la eficacia de diferentes antidepresivos y anticonvulsivantes en el DN, que se resume en la Tabla I. En esta tabla se observa que los nuevos antidepresivos ISRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina: duloxetina y venlafaxina) son menos eficientes que la amitriptilina en el manejo del DN, por su mayor NNT. Por otra parte, existe más daño (o evento adverso) con los antidepresivos tricíclicos por su NNH significativo en comparación a placebo, a diferencia de los nuevos antidepresivos en que no hay una diferencia significativa en relación a placebo.

Además, se observa en dicha tabla que los fármacos como el citalopram y la paroxetina (ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) son los de menor eficacia, pues su NNT es más elevado (> 6). Sin embargo, esto puede deberse a que los estudios de estos fármacos en DN son estimados en base a 81 pacientes, en comparación a los ATC y los ISRSN, que son estimados en base a un número superior a los 500 pacientes.

En una reciente y segunda revisión de Cochrane acerca de antidepresivos y dolor neuropático, en el cual se incluyeron 11 estudios más con un total de 3293 pacientes, se encontró una mayor evidencia de la efectividad de la venlafaxina con un NNT de 3.1 (IC 95% 2.2-5.1) y para los ATC de 3.6 (IC 95% 3-4.5). Además, el NNH para un evento adverso mayor para venlafaxina fue de 16.2 (IC 95% 8-436), comparado con amitriptilina que fue de 28 (IC 95% 17.6-68.9). El NNH para un evento adverso menor fue de 9.6 (IC 95% 3.5-13) y 6 (IC 95% 4.2-10.7) para venlafaxina y amitriptilina, respectivamente. Se concluye que venlafaxina y ATC tienen una efectividad similar con un NNT cercano a 3 y que los ISRS, si bien son bien tolerados, tienen pocos estudios de buena calidad como para tener un NNT comparable con los mencionados anteriormente (17).

Resumiendo, respecto a los nuevos antidepresivos, se puede afirmar

Tabla I. Eficacia de antidepresivos y anticonvulsivantes en el manejo del DN

	NNT	NNH
Antidepresivos	3.3 (2.9-3.8)	16 (12-25)
ATC	2-3	14.7 (10-25)
ISRSN (Duloxetina Y Venlafaxina)	~ 3.1	ns
ISRND	1.6 (1.3-2.1)	ns
ISRS	6.8 (3.4-441)	ns
Anticonvulsivantes	4.2 (3.8-4.8)	10.6 (9-13)
Carbamazepina	2 (1.6-2.5)	21.7 (13-79)
Oxcarbazepina	?	?
Gabapentina	3.8 (3.1-5.1)	26.1 (14.1-170)
Pregabalina	3.8 (2.6-7.3)	11.7 (8.3-19.9)
Lamotrigina	4.9 (1.3-8.1)	ns
Topiramato	7.4 (4.3-28)	6.3 (5-8)

Adaptado de Finnerup et al., 2005

que tienen menos efectos adversos, pero hasta la fecha no hay evidencia de una mayor eficacia clínica de la venlafaxina y duloxetina en relación con los antidepresivos tricíclicos, especialmente, en el manejo de la neuropatía diabética y post-herpética. Los antidepresivos tricíclicos son eficaces en diferentes tipos de DN (NNT ~ 3), pero su uso está más restringido por sus efectos adversos. En la actualidad, los ATC y los ISRSN están considerados tratamientos de primera elección, junto a los gabapentinoides.

Anticonvulsivantes en DN

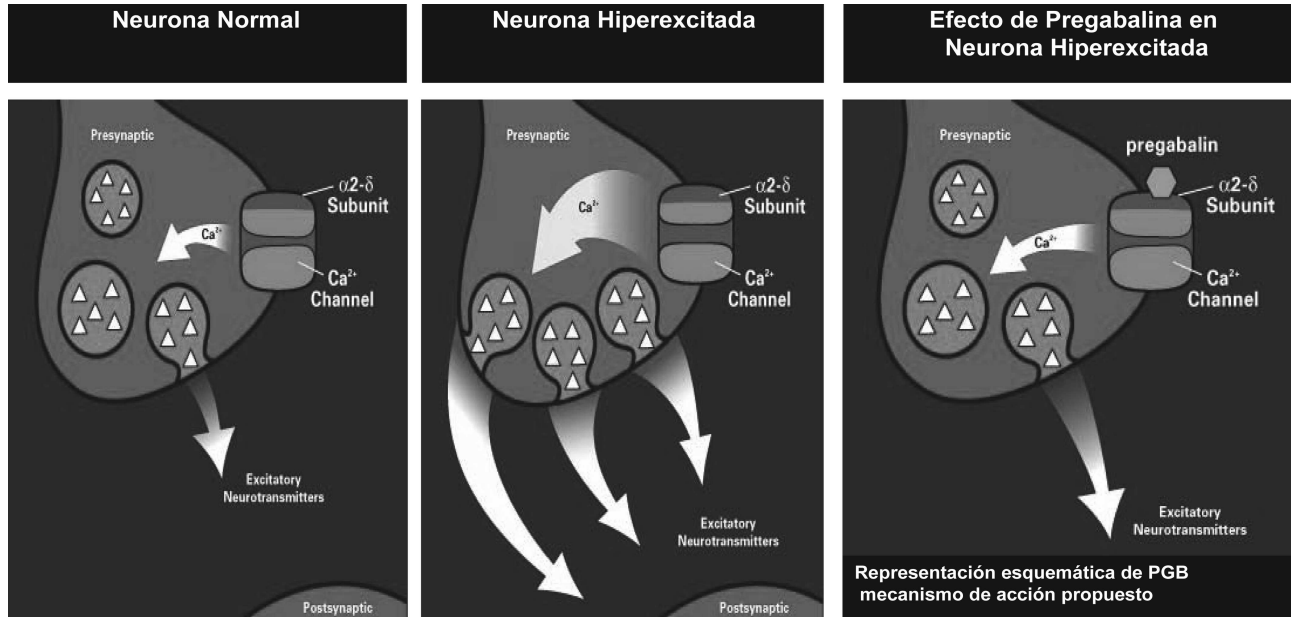
Según su mecanismo de acción, hay dos grandes grupos de anticonvulsivantes: los que actúan por bloqueo de canales de calcio y otros mecanismos, como gabapentina, pregabalina, levotiracetam y ziconotido; y los que bloquean los canales de sodio y que también ocupan otros mecanismos, entre ellos carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato y zonisamida.

Sin embargo, recientemente, se ha encontrado que la carbamazepina, además de bloquear los canales de sodio voltaje-dependientes, tiene un efecto adicional en las vías serotoninérgicas y esto podría explicarse por tener una estructura química similar a los ATC (9).

La **gabapentina** tiene un buen perfil de seguridad. Es un análogo estructural del ácido gamma-aminobutírico (GABA), sin efecto en sus receptores ni en su metabolización. Actúa bloqueando la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ en los canales de calcio tipo N, disminuyendo la excitabilidad neuronal post-sináptica. Por otra parte, también podría aliviar el dolor aumentando la concentración cerebral de GABA. La dosis mínima requerida para obtener un efecto analgésico es de 1800 mg/día, dividido en 3 a 4 dosis. Varios estudios controlados han demostrado su utilidad en neuralgia post-herpética, polineuropatía diabética y dolores centrales (18).

La **pregabalina** fue aprobada el 2004 por la FDA para el manejo del dolor neuropático asociado a neuropatía diabética y neuralgia post-herpética. También actúa en los canales de calcio presinápticos, bloqueando la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio tipo N, disminuyendo la entrada de calcio a la neurona hiperexcitada y reduciendo la liberación de neurotransmisores como glutamato, noradrenalina y sustancia P (19).

Figura 2. Representación esquemática del mecanismo de acción de la pregabalina en el manejo del dolor



- Pregabalina unida a la sub-unidad 2 de los canales de calcio
- Atenúa el influjo de calcio en neuronas hiperexcitadas
- Reduce la liberación de neurotransmisores (Ej. glutamato, noradrenalina, sustancia P)

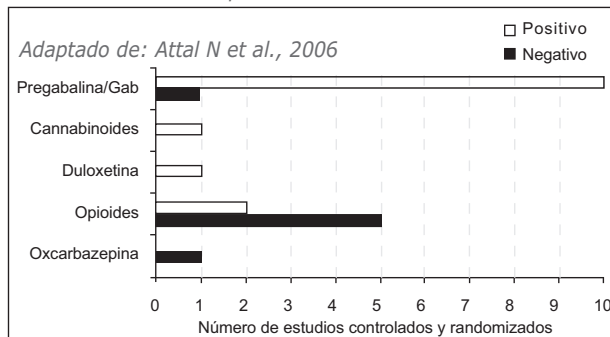
En la figura 2 se muestra una representación esquemática del mecanismo de acción de la pregabalina.

Su farmacocinética lineal la hace diferente a la gabapentina, siendo más fácil de utilizar y más cómoda de titular. Rango de dosis: 150-300 mg/día 2 veces al día.

Otro aspecto importante en relación a estos fármacos gabapentinoides, es que además de disminuir el dolor, también mejoran la calidad de vida del paciente con DN, regulando la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño.

En una reciente publicación, Attal N et al (20), presentaron una guía del tratamiento farmacológico del DN basada en estudios controlados europeos, en donde estos fármacos, además de disminuir el dolor, mejoraron la calidad de vida. Esta guía concluye que los fármacos más eficaces en mejorar estos dos parámetros (dolor y calidad de vida) son la gabapentina y la pregabalina, seguidos por la duloxetina.

Figura 3: Efecto de tratamientos farmacológicos en la calidad de vida del dolor neuropático



Los opioides ocupan un lugar similar a este último, pero con más efectos adversos.

En el gráfico de la Figura 3, se muestran diferentes alternativas farmacológicas, en donde las barras blancas muestran el número de estudios controlados con efectos positivos en mejorar la calidad de vida y las negras, aquéllos con efectos negativos en ésta.

En la Tabla 1 se observa que los gabapentinoides presentan un NNT ~ 4 basado en una estimación de más de 1000 pacientes, lo que le demuestra una gran solidez en su eficacia.

Entre los efectos adversos de los gabapentinoides están la presentación de vértigo, somnolencia y edema periférico.

Al analizar los efectos adversos menores en el tratamiento del DN periférico con distintas dosis de pregabalina, se observa que son directamente proporcionales a la dosis diaria y significativamente superior a placebo. Sin embargo, los eventos adversos mayores que significa suspender el tratamiento, no es superior a placebo. La lamotrigina es un derivado feniltiazino que bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, inhibiendo la liberación de glutamato desde las neuronas presinápticas. No se utiliza mucho por temor a sus efectos adversos, principalmente, la erupción cutánea y el síndrome de Steven-Johnson, pero dichos efectos se pueden evitar con una titulación lenta y gradual. Hay varios estudios con lamotrigina, especialmente en HIV, pero los resultados han sido contradictorios. El rango de dosis es de 200 a 400 mg/día y se debe aumentar lentamente, para evitar los efectos adversos antes señalados y otros relacionados con la parte sensorio-motriz.

Recientemente, Vinik AI et al (21) presentaron los resultados de dos estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, en 720 pacientes, en los que se concluye que la lamotrigina en dosis de 300 a 400 mg/día, muestra resultados similares al placebo en el tratamiento

de la neuropatía diabética.

En la editorial de la misma revista, Syndrup y Jensen (22) plantean la duda de si los bloqueadores de los canales de sodio son útiles o no en el tratamiento del DN periférico. Ellos señalan que pueden existir diferencias en los resultados según el tamaño de la muestra. Además, postulan que pueden existir sub-poblaciones de canales de sodio en pacientes con polineuropatía diabética, lo que explicarían los diferentes resultados obtenidos en los estudios con un mismo fármaco. Finalmente, en la revisión de Cochrane del 2007 de lamotrigina en dolor agudo y crónico, se concluye que no hay evidencia para el uso de este fármaco en estas patologías, especialmente, en dolor neuropático (23).

La oxcarbazepina es un análogo de la carbamazepina; también bloquea los canales de sodio y aumenta la conductancia del potasio. Muestra menos efectos adversos que la carbamazepina. No hay estudios controlados en DN, aunque sí en epilepsia, en la cual demuestra que no sólo es eficaz en el tratamiento de ésta, sino que además tiene pocos efectos adversos. No obstante, en Estados Unidos es uno de los fármacos de elección en neuralgia del trigémino.

El topiramato es un fármaco que, entre sus efectos adversos, causa disfunción cognitiva; de cuatro estudios aleatorios y controlados, en tres no se logró demostrar que sea eficaz en el tratamiento de la neuropatía diabética.

En la tabla I, se observa que dentro de los nuevos anticonvulsivantes, la gabapentina y la pregabalina tienen la mejor eficacia en DN. En neuralgia del trigémino, la **carbamazepina** tiene buena evidencia, sin embargo, sus efectos adversos son superiores a la gabapentina (24).

En suma, los gabapentinoides se consideran fármacos de primera elección en el tratamiento del DN. Los nuevos anticonvulsivantes tales como lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, etc. y los tradicionales, a excepción de la carbamazepina en neuralgia del trigémino, son considerados fármacos de tercera a cuarta línea de elección.

Figura 4: NNT para diferentes fármacos y el número de pacientes que recibieron el tratamiento activo en cada uno de ellos

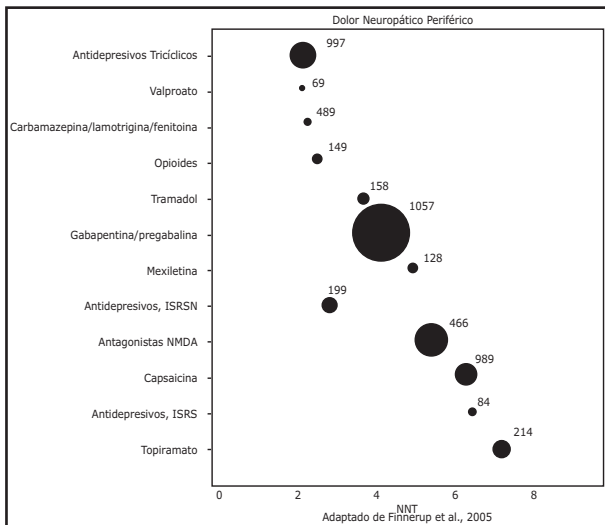
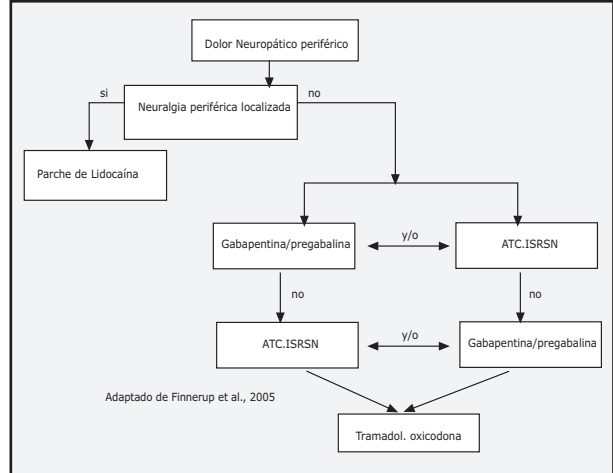


Figura 5: Algoritmo para DN periférico



Comparación de la eficacia entre antidepresivos y anticonvulsivantes en el manejo del DN

En una revisión sistemática de Collins et al (25) donde comparan antidepresivos y anticonvulsivantes en el manejo de neuropatía diabética y neuralgia post-herpética, concluyen que los nuevos anticonvulsivantes son de primera elección en el manejo del DN. El argumento se sustenta en que, si bien, tanto los anticonvulsivantes como los antidepresivos tienen un NNT similar, los eventos adversos leves de los nuevos anticonvulsivantes, tales como: somnolencia y vértigo, no obligan a suspender el tratamiento. Sin embargo, los antidepresivos, particularmente los ATC, tienen efectos adversos de mayor gravedad, que obligan a suspender el tratamiento.

Por otra parte, McQuay (26) plantea que en la práctica clínica puede ser más importante la frecuencia de los efectos adversos leves que los de mayor gravedad, pues la incidencia de estos últimos es mucho menor.

En la Figura 4, Finnerup et al. muestra una escala de la estimación del NNT de menor a mayor para diferentes grupos de fármacos y el número de pacientes incluidos en cada uno de ellos, con el propósito de comparar la solidez de dicha estimación.

A partir de lo anterior, Finnerup elabora un algoritmo de manejo del DN periférico en donde considera la potencia analgésica, criterios de eficacia, calidad de vida y eventos adversos de mayor y menor gravedad (Figura 5). En este algoritmo basado en la evidencia, se propone como tratamiento farmacológico de primera elección, iniciar con antidepresivos duales (duloxetina o venlafaxina) incluyendo los ATC y/o los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) (16). Dependerá iniciar con un grupo u otro, la presencia o no de contraindicaciones específicas y sin dejar de lado la experiencia del profesional y la evaluación caso a caso.

Eficacia de terapias combinadas

La utilidad de la combinación de terapias en DN ha sido poco estudiada. El efecto sinérgico de terapias combinadas puede tener beneficios tales como un mayor efecto analgésico, un inicio de acción más rápida,

menos dosis de cada uno de ellos y menos efectos adversos. Sin embargo, esas ventajas potenciales pueden contraponerse a la posibilidad de efectos adversos aditivos, interacciones farmacológicas, aumento del costo y disminución de la adherencia.

Entre los estudios randomizados y controlados, tenemos uno que demostró un efecto sinérgico con la asociación morfina-gabapentina en comparación a cada uno de ellos por sí solo y placebo, pero el efecto beneficioso adicional fue de pequeña magnitud (27). Otro estudio de grupos paralelos, mostró la superioridad de gabapentina-venlafaxina en dolor, ánimo y calidad de vida, comparado con gabapentina más placebo, pero el estudio fue muy pequeño (11 pacientes) (28). Sin embargo, recientemente, un estudio en pacientes con dolor radicular lumbar donde se evaluó nortriptilina, morfina y su combinación, ésta última no muestra una mayor eficacia respecto al uso de cada una de ellas por separado o el uso de placebo (29).

En suma, hay muy pocos estudios al respecto, lo que no permite concluir si hay una mejor eficacia, efecto aditivo o sinergia con terapias combinadas.

Conclusión

Los nuevos antidepresivos (venlafaxina y duloxetina) tienen menos efectos adversos, pero hasta la fecha no han mostrado evidencia de una eficacia clínica superior a los ATC (NNT~3-3.5). Los ATC tienen eficacia en diferentes tipos de dolor neuropático (neuralgia post-herpética, neuralgia diabética, neuralgia del trigémino y dolor central). El uso de los ATC está limitado por sus efectos adversos.

Dentro de los nuevos anticonvulsivantes, los gabapentinoides (gabapentina y pregabalina) son efectivos en dolor neuropático (NNT ~3.5-4.0). El resto de los nuevos anticonvulsivantes no muestran evidencia de su utilidad en DN. Entre los tradicionales, sólo la carbamazepina ha mostrado utilidad en la neuralgia del trigémino. Sin embargo, hay que tener presente que el NNT es una estimación indirecta de la eficacia de los tratamientos, por lo que tiene limitaciones. Entre éstas, tenemos la variabilidad de los estudios controlados y randomizados en cuanto a: tamaño de muestra, crossover v/s paralelo, duración del tratamiento.

Son necesarios más estudios comparativos directos de eficacia entre los nuevos fármacos contra un *gold standard* que haya demostrado una eficacia superior a placebo. Además, es importante definir lo que se va a medir: si la respuesta al tratamiento de dolor espontáneo o dolor inducido; en cuál modelo se evaluará, ya sea neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, dolor por AVE (Ej.: hay un menor número de estudios en dolor central); cuánto tiempo, etc. En relación al tiempo de tratamiento, los estudios controlados y randomizados son de corta duración (no más de 3 meses) y en la práctica clínica estos medicamentos deben ser usados por períodos prolongados, durante los cuales pueden aparecer pérdida de eficacia o nuevos eventos adversos.

En definitiva, las últimas recomendaciones basadas en la evidencia establecen a los antidepresivos (ATC e ISRSN) y los gabapentinoides como tratamientos de primera elección, ya sean solos y/o combinados entre ellos (30, 31).

Correspondencia

Dr. Norberto Bilbeny Lojo
Unidad de Medicina del Dolor MEDS
Unidad Cuidados Paliativos Hospital Sótero del Río
Dirección: Pérez Valenzuela 1520, of. 102,
Providencia, Santiago
Fono: 09-98213023
bilbeny@vtr.net

Referencias Bibliográficas

- Berger A et al. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain* 2004; 5: 143-149.
- Hansson PT. Neuropathic pain: Definition, Epidemiology, Classification, and Diagnostic Work-Up. In: Justin DM. An- Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press, 2005.
- Merskey H and Bogduk N. Classification of Chronic Pain, Second Edition. Seattle: IASP Press, 1994.
- Bennett GJ. Neuropathic pain: a crisis of definition? *Anesth Analg* 2003; 97: 619-620.
- Verdugo R, Cea G, Castillo JL. Dolor en neuropatías periféricas. En: Paeile C y Bilbeny N. El Dolor. De lo molecular a lo clínico. 3era edición. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2005; 421-434.
- Jensen TS. Neuropathic pain- Definition and screening. *European Journal of Pain* 2007; 11, Suppl 1: S7-S8
- Bilbeny N. Dolor central. En: Paeile C y Bilbeny N. El Dolor. De lo molecular a lo clínico. 3era edición. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2005; 483-490.
- Pelissier T. Antidepresivos. En: Paeile C y Bilbeny N. El Dolor. De lo molecular a lo clínico. 3era edición. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2005; 189-199.
- McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anti-epileptics for neuropathic pain. In: *Neuropathic Pain*. New York: Oxford University Press, 2006; 79-87.
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004; 110: 697-706.
- Syndrup SH, Bash FB, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy. A randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1284-1289.
- Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain*. 2005; 9:407-416.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109-118.
- Wernicke JF, Pritchett YL, D' Souza DN et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67:1411-1420.
- Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001; 57: 1583-1588.
- Finnerup NP, Otto M, McQuay HJ et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence-based proposal. *Pain* 2005; 118:289-305.
- Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005454.
- Rowbotham MC. Treatment of neuropathic pain: Perspective on current options. In: Justin DM. An- Updated Review: Refresher Course Syllabus. Seattle: IASP Press, 2005.
- Fink K, Dooley DJ, Meder WP et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42: 229-236.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1153-1169.
- Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007; 128: 169-179.
- Sindrup SH, Jensen TS. Are sodium channel blockers useless in peripheral neuropathic pain? *Pain* 2007; 128: 6-7.
- Wiffen PJ, Rees J. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD006044.
- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1998, Issue 2. Art. No.: CD001133. DOI: 10.1002/14651858. CD001133. pub2.
- Collins S, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen PJ et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20: 449-458.
- McQuay H. Review: tricyclic antidepressants, capsacin, gabapentin, and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia. *Evid Based Med* 2002; 7: 147.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *New England Journal of Medicine* 2005; 352: 1324-1334.
- Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 2001; 3: 53-62.
- Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. *Pain* 2007; 130: 65-75.
- Moulin DE, Clark AJ, Gilron I et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain - Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 2007; 12: 13-21.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain* 2007; 132: 237-251