

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO Y LOCALIZADO

COORDINADOR: Pedro J. Ibor Vidal

AUTORES: M^a Angeles Canós Verdecho
Monica Jordá Llona
Mariano Barrés Carsí
Pedro J. Ibor Vidal

Con el aval de:



© 2017 Content Ed Net

ISBN: 978-84-697-3401-8

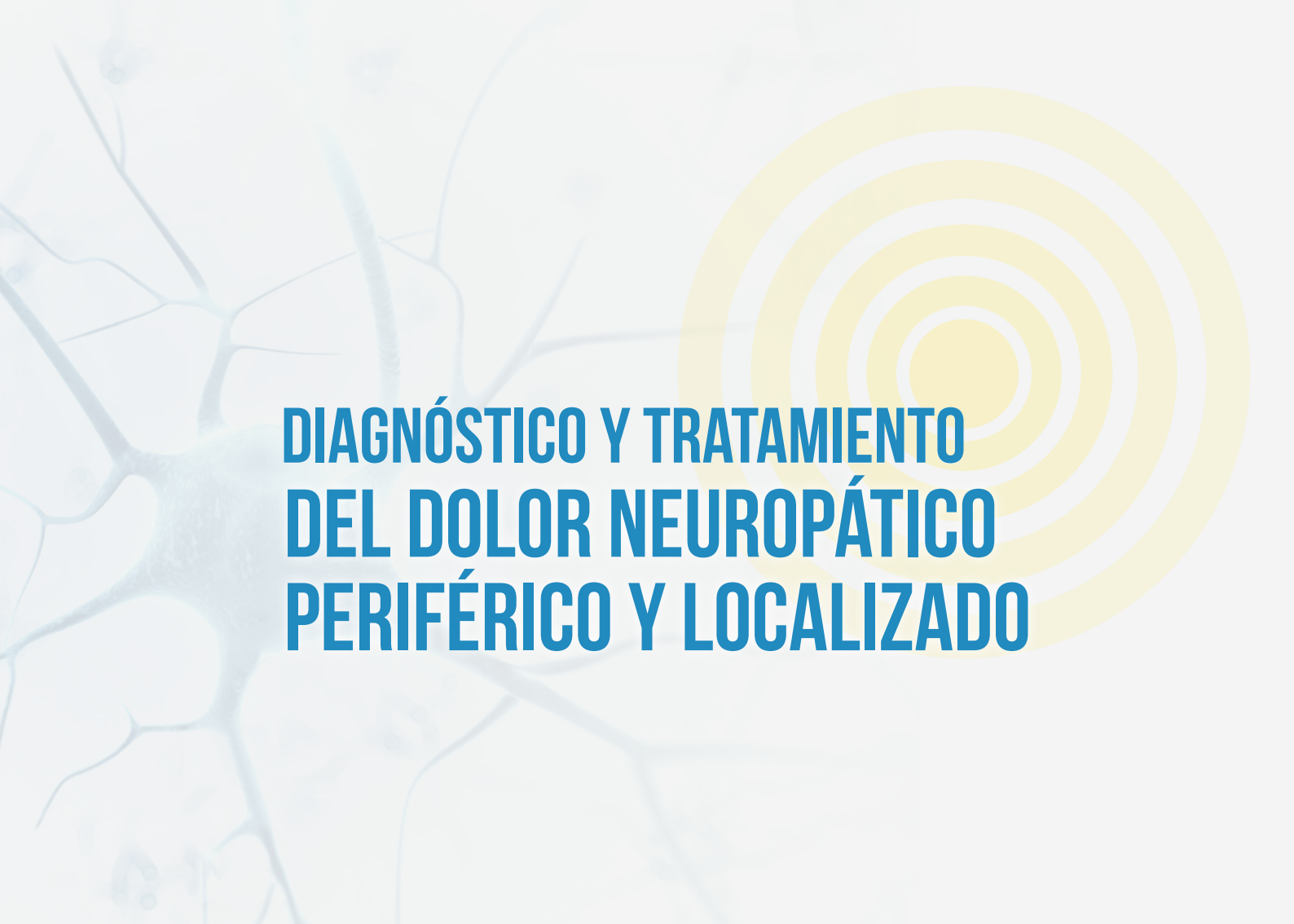
Depósito Legal: M-20078-2017

Impreso en España/Printed in Spain

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción parcial o total de este libro, su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna otra forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, registro y/o métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright.

Aunque los autores y Content Ed Net han hecho todo lo posible para garantizar la exactitud de las dosis publicadas de los fármacos y de otra información médica, no asumen ninguna responsabilidad por errores, omisiones o cualquier consecuencia en relación con el contenido del libro, ni por el uso de los productos descritos en el texto. Cualquier producto mencionado en el libro debe utilizarse de conformidad con la ficha técnica elaborada por los fabricantes, y la responsabilidad final recae en el médico que prescribe el tratamiento.

ES-CEN-GTH-02217-DA



DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO PERIFÉRICO Y LOCALIZADO

AUTORES

COORDINADOR:

PEDRO JUAN IBOR VIDAL

Grupo de Trabajo de Dolor

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

AUTORES:

M^a Ángeles Canós Verdecho

Sociedad Valenciana del Dolor (VALDOLOR)

Mónica Jordá Llona

Sociedad Valenciana de Medicina Física y Rehabilitación (SVMEFR)

Mariano Barrés Carsí

Sociedad de Traumatología y Cirugía Ortopédica de la Comunidad Valenciana (SOTOCV)

Pedro Juan Ibor Vidal

Grupo de Trabajo de Dolor

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	1	4	TRATAMIENTO	27
2	DOLOR NEUROPÁTICO	5	4.1.	Tratamientos sistémicos	28
	2.1. Clasificación	6	4.1.1.	Anticonvulsivantes	31
	2.2. Definición	7	4.1.2.	Antidepresivos	31
	2.3. Causas	7	4.1.3.	Opioides	32
	2.4. Epidemiología	9	4.1.4.	Cannabinoides	33
	2.5. Fisiopatología	10	4.2.	Tratamientos tópicos	33
3	PRUEBAS PARA DIAGNOSTICAR EL DOLOR NEUROPÁTICO	13	4.2.1.	Lidocaína tópica	34
	3.1. Escalas	13	4.2.2.	Capsaicina tópica	38
	3.2. Examen físico	23	4.2.3.	Clonidina tópica	42
	3.3. Neuroimagen	23	4.2.4.	Amitriptilina y ketamina	43
	3.4. Biopsia de piel	24	4.2.5.	Toxina botulínica tipo A	44
			4.2.6.	Selección de pacientes	44
			5	BIBLIOGRAFÍA	47

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

El dolor es uno de los principales motivos de consulta médica y representa un problema grave para una gran parte de la población. Aunque es el personal de atención primaria el primero que suele tratarlo, resulta una situación con la que tienen que lidiar todos los especialistas. De hecho, además de considerarse un síntoma de una enfermedad, el dolor debe percibirse en sí como una enfermedad grave, pues es capaz de influir en el tratamiento.

Desde 2010 la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera el dolor una enfermedad en sí y no un síntoma (que es la forma en la que la medicina lo ha tratado tradicionalmente). La OMS califica el dolor crónico como la

mayor amenaza para la calidad de vida a nivel mundial. Se considera que su coste es de un 3% del producto interior bruto en Europa. En España representa la principal causa de absentismo laboral.

Debido a su subjetividad, no es fácil establecer una definición para el dolor. Una de las primeras data de 1964: «El dolor es una experiencia desagradable que asociamos primariamente a una lesión tisular o descrita como tal». Posteriormente, la International Association for the Study of Pain (IASP) lo definió como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial, o que se describe como ocasionado por dicha lesión»¹.

A pesar de estas definiciones, el dolor no puede describirse únicamente como una experiencia nociceptiva (sensorial) porque además desempeña un importante papel subjetivo y emocional. De hecho, el término «experiencia desagradable» de la definición de la IASP se describe como un conjunto de sentimientos entre los que se encuentran el sufrimiento, la ansiedad, la depresión y la desesperación. Por todo ello, la definición actual del dolor consta de dos componentes: nociceptivo o sensorial y afectivo o reactivo (tabla 1)². De esta forma, la percepción final del dolor es consecuencia de la integración de ambos componentes. Además, esta de-

finición evita decir claramente que el dolor lo produce únicamente el daño tisular, pues puede aparecer sin causa somática que lo justifique.

En España un 32 % de la población adulta sufre algún tipo de dolor, aunque solo un 27 % se diagnostica; alcanza la máxima prevalencia entre los 45 y los 54 años de edad, con un 32 % en varones y un 60 % en mujeres³, porcentaje que puede variar dependiendo de la metodología empleada para su medición⁴. Las localizaciones más referidas son la espalda, la cabeza y las extremidades, predominando los dolores de larga evolución e intensidad

TABLA 1. COMPONENTES PRESENTES EN LA DEFINICIÓN DEL DOLOR

COMPONENTE DEL DOLOR	DESCRIPCIÓN
Nociceptivo o sensorial	Constituye la sensación dolorosa y es consecuencia de la transmisión de estímulos por las vías nerviosas hasta la corteza cerebral. Sobre este componente actúa la mayoría de los analgésicos disponibles
Afectivo o reactivo	Modela el denominado «sufrimiento asociado al dolor». Varía ampliamente en función de la causa, el momento y la experiencia del enfermo. Hay numerosos factores psicológicos que pueden modificar la sensación dolorosa

considerable. La etiología más importante se centra en las enfermedades osteoarticulares. Este dolor produce un descenso de la producción en el 22 % de las personas y un deterioro de la actividad del 32 %³.

De los pacientes diagnosticados con dolor, un 39 % recibe tratamiento prescrito por su médico, un 23 % toma productos sin receta (incluyendo los de herboristería) y un 29 % no toma nada para combatirlo. Es más, un 12 % prefiere tratarse a sí mismo para no depender del personal médico y un 54 % está dispuesto a hacer cualquier cambio en su estilo de vida para evitar tener que tomar un medicamento recetado. El tratamiento

más prescrito es el farmacológico, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el paracetamol, y el no farmacológico más empleado la rehabilitación, la fisioterapia y la acupuntura³.

El dolor puede clasificarse de distintas maneras en función de diversos factores, como su duración, etiología, función biológica y mecanismo fisiopatológico¹. También existen otras clasificaciones basadas en su causa (cirugía; artritis; degeneración de articulaciones, huesos o nervios; tumores; lesión física grave, y lesión o sobreesfuerzo de los músculos) o localización (sistémico o localizado) ([tabla 2](#)).

TABLA 2. CLASIFICACIONES DEL DOLOR SEGÚN VARIOS FACTORES

FACTOR DE CLASIFICACIÓN	TIPO DE DOLOR
Duración	• Agudo: originado por estímulos nociceptivos, actúa como una señal de advertencia de un daño inminente o real • Crónico: trastorno multifactorial que abarca componentes tanto físicos como psicológicos, surge por la cronificación de procesos patológicos
Etiología	• Maligno: asociado a neoplasia • Benigno: no asociado a cáncer
Función biológica	• Adaptativo: contribuye a la supervivencia de la especie por la protección del organismo ante la lesión o facilitando la curación cuando tal protección no ha sido posible • Desadaptativo: expresión de una operación patológica del sistema nervioso • Funcional: situación en la que la sensibilidad del dolor está amplificada
Mecanismo fisiopatológico	• Nociceptivo: causado por la acción de estímulos que dañan o lesionan órganos somáticos o viscerales • Psicogénico: originado por los procesos mentales y no fisiológicos de la persona que lo sufre • Neuropático: causado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso

Capítulo 2

DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático, según la última definición publicada por Treede et al. en 2008, se define como el que aparece tras una lesión o enfermedad que daña el sistema somatosensorial a nivel central o periférico⁵. Si bien puede ser de naturaleza aguda, en la mayoría de los pacientes es crónico⁶. Las principales diferencias entre el dolor nociceptivo y el neuropático se enumeran en la **tabla 3**.

Además de la definición para el dolor neuropático ofrecida por la IASP, existen otras propuestas por diferentes autores:

- » Presencia de dolor en una zona con sensibilidad anormal o ausente⁷.
- » Cuadro de dolores espontáneos (sin una estimulación detectable) continuos o constantes, o bien paroxísticos con episodios intermitentes, y dolores provocados (alodinia, hiperalgesia, hiperpatía) que

ponen de manifiesto, en un contexto clínico dado, una alteración neurológica^{8,9}.

- » Disfunción sensorial, motora o autonómica atribuible a una lesión neurológica discreta¹⁰.
- » Dolor producido por la alteración de una función o un cambio patológico de un nervio¹¹.
- » Dolores o algias que derivan de una anomalía anatómica y funcional, o simplemente funcional, de las fibras de conducción del sistema nervioso central (SNC) o periférico (SNP), comprometidas o no en la nocicepción, y también de las zonas corticales que constituyen los últimos eslabones en la integración somática de la percepción.
- » Dolor por daño neurológico con evidencia y distribución de anomalías sensoriales asociadas en un contexto clínico^{12,13}.
- » Conjunto de fenómenos sensoriales positivos debidos a una disfunción del sistema nervioso, con

TABLA 3. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE EL DOLOR NOCICEPTIVO Y EL NEUROPÁTICO

DOLOR NOCICEPTIVO	DOLOR NEUROPÁTICO
• Producido por un daño mediado por nociceptores mecánicos, térmicos o químicos • Descrito de forma variable • En ausencia de repetición del estímulo, su intensidad disminuye rápidamente • Respuesta parcial a AINE • Respuesta buena a opioides • Frecuentemente cumple una misión de protección	• Producido por un daño en los mecanismos de información-transmisión del SNC y/o del SNP • Descrito como quemazón, extraño, lacerante, etc. • La alodinia es común, incluso en ausencia de lesión • Persiste o se intensifica durante semanas, meses o incluso años después de la lesión • Raramente se alivia con AINE • Responde menos o a dosis más altas de opioides • Frecuentemente se alivia con antidepresivos, antiepilépticos y anestésicos locales

AINE, antiinflamatorio no esteroideo; SNC, sistema nervioso central; SNP, sistema nervioso periférico.

mecanismos fisiopatológicos diferenciados, unos simplemente desagradables y otros francamente dolorosos¹⁴.

» Dolor que surge como una consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial⁵.

2.1. CLASIFICACIÓN

La clasificación del dolor neuropático varía en función de los criterios que se tengan en cuenta. Además, la IASP la ha modificado con relativa frecuencia en los últimos años. A pesar de ello, puesto que puede te-

ner numerosas etiologías y presentaciones, el dolor neuropático puede clasificarse según su localización anatómica (central cuando el daño principal o desorden se localiza en el SNC y periférico y localizado si el daño principal se localiza en el SNP), su etiología (degenerativa, infecciosa, tóxica, metabólica, isquémica, tumoral, genética o traumática) o su forma de manifestación (permanente, probable o posible)¹⁵. Dentro de estas posibles clasificaciones, nos centraremos principalmente en la clasificación por localización anatómica, particularmente en el dolor neuropático periférico y localizado.

2.2. DEFINICIÓN

La IASP define el dolor neuropático periférico y localizado como un dolor causado por una lesión o enfermedad del SNP somatosensorial. Se trata de un tipo de dolor neuropático que se caracteriza por estar circunscrito a un área (o áreas) de máximo dolor y con sensibilidad alterada. La definición no apunta a dónde se inicia el dolor, sino que prioriza el lugar donde se da la expresión del dolor.

2.3. CAUSAS

El dolor neuropático periférico y localizado puede tener un **origen genético** o adquirido. Dentro del origen genético cabe destacar la enfermedad de Fabry y la eritromelalgia. La enfermedad de Fabry está ligada al cromosoma X de carácter recesivo y en ella se producen mutaciones en el gen de la α -galactosidasa¹⁶. Como consecuencia de la deficiencia en esta enzima, se acumulan lípidos en riñón, corazón y sistema nervioso. Dicha acumulación en las neuronas causa neuropatía periférica e interrumpe el funcionamiento de las neuronas autónomas para controlar la presión sanguínea. Se ha comprobado que una acumulación de globotriaosilceramida y globotriaosilesfingosina en neuronas nociceptivas ganglionares del asta dorsal incrementa los niveles de calcio citoplasmático, lo que altera su sensibilidad¹⁷.

Por su parte, la eritromelalgia es una enfermedad vascular periférica rara asociada a la mutación del gen *SCN9A* autosómico dominante que se manifiesta en forma de crisis repetidas de rubicundez, hipertermia y dolor en manos y pies. Se desencadena por el ca-

lor y genera una sensación de quemadura dolorosa debido a un cuadro de vasodilatación¹⁶. El dolor neuropático también se ha asociado con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que comprende un grupo heterogéneo de neuropatías periféricas hereditarias ligadas al cromosoma X y de carácter recesivo. Se caracteriza por mutaciones que conducen a una degeneración axonal y que producen pérdida de tacto en varias partes del cuerpo, así como atrofia progresiva del músculo en las extremidades. Los pacientes con esta patología a menudo refieren dolor neuropático¹⁸.

Respecto a las causas de **origen adquirido**, destaca el síndrome de Guillain-Barré, un heterogéneo grupo de neuropatías inflamatorias que incluye múltiples subtipos y variantes (**figura 1**). Uno de los más frecuentes es la polineuropatía inflamatoria desmielinizante, en la que el sistema inmune no es capaz de diferenciar los antígenos virales de los neuronales, por lo que causa un daño autoinmune que afecta al sistema motor y sensorial que genera una combinación de dolor, parestesias, debilidad y disfunción autonómica. El dolor se localiza principalmente en la parte inferior de espalda, miembros inferiores y músculos^{16,19,20}.

Otra patología que cabe destacar es el síndrome del dolor regional complejo, un trastorno que habitualmente afecta a brazos, manos, piernas y pies y que puede ocurrir después de una lesión en un nervio o en el tejido de un área afectada. Puede ser de tipo I (la lesión no afecta directamente a los nervios) o II (afecta directamente a los nervios)^{16,21,22}. Otras posibles condiciones que pueden tener entre sus síntomas el dolor neuropático periférico y localizado son las siguientes²³:

- » Neuropatía diabética dolorosa.
- » Neuralgia posherpética.
- » Neuralgia del trigémino.
- » Radiculopatía lumbar.
- » Polineuropatía causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)²⁴.
- » Neuropatía alcohólica.
- » Neuropatía posquirúrgica: daño nervioso tras una intervención quirúrgica o por atrapamiento nervioso.
- » Neuropatía por cáncer: inducida por la quimioterapia, secundaria a los antígenos cancerígenos o inducida por infiltración del tumor o compresión de estructuras²⁵.



Figura 1. Síndrome de Guillain-Barré

2.4. EPIDEMIOLOGÍA

No existen muchos datos epidemiológicos sobre este tipo de dolor debido a la ausencia de correspondencia entre la etiología del daño neural y el mecanismo fisiopatológico responsable del dolor persistente²⁶. Además, como puede originarse a partir de un gran número de enfermedades, cada una con diferentes definiciones diagnósticas, se complica la estimación exacta de su prevalencia e incidencia. Aunque la bibliografía es limitada, se ha calculado una prevalencia en la población general del 1,5%, que resulta mayor en mujeres, edades avanzadas y bajo nivel educativo²⁷. Por otro lado, las estimaciones de la prevalencia que se basan en causas específicas de dolor neuropático tienden a ser más bajas (1-2%) que las fundamentadas en informes de los síntomas clásicos (6-8%)²⁸. Otros estudios centrados en alguna causa particular han determinado una prevalencia del 16-26% para la neuropatía diabética dolorosa en pacientes con diabetes^{29,30}, del 8-19% para la neuralgia posherpética en pacientes con herpes zóster³¹ y del 10-50% para el dolor crónico que puede surgir tras una cirugía³².

Un estudio epidemiológico llevado a cabo en toda España analizó la prevalencia del dolor neuropático según se tratara de un dolor confirmado probable (con alta sospecha) o posible (con baja sospecha) en un total de 2.173 pacientes que fueron atendidos en clínicas de dolor³³ y se comprobó que la prevalencia del dolor neuropático en estos pacientes fue del 51,9 %. Sin embargo, la prevalencia en otros estudios realizados en las mismas condiciones fue del 17-27 % en Gran Bretaña^{34,35} y del 22 % en la población francesa³⁶. El dolor neuropático diagnosticado en el estudio español fue definitivo en el 29,4 % de los pacientes, probable en el 14 % y posible en el 4,5 %³³. De todos esos pacientes, casi un 65 % correspondía a mujeres. El dolor neuropático central estuvo presente en el 7,5 % de los pacientes y el periférico en el 32,8 %. El diagnóstico del dolor neuropático periférico incluyó síndrome de dolor regional complejo tipo II (5,1 %), neuralgia posherpética (4,8 %), neuropatía por atrapamiento (4,2 %), neuralgia del trigémino (3,4 %), neuropatía diabética dolorosa (2,9 %), plexopatía (1,8 %), dolor del miembro fantasma (0,8 %), neuropatía sensitiva asociada al VIH (0,4 %), neuropatía alcohólica (0,3 %) y otros (9,1 %, de los que el más frecuente resultó el dolor posquirúrgico, con un 2,7 %)³³.

Según la escala empleada, la prevalencia del dolor neuropático puede variar. Así, mediante un examen clínico es del 9,8 % pero si se usan otros criterios de diagnóstico va del 3 % (criterio de Berger) al 8,8 % (escala *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* [LANSS]). La prevalencia más alta se alcanza con el autodiagnóstico, donde alcanza el 12,4 %³⁷.

2.5. FISIOPATOLOGÍA

El dolor neuropático surge como consecuencia de un daño o una disfunción del SNC y/o del SNP. Como consecuencia de ese daño, por un lado se puede producir una pérdida sensorial (síntomas negativos), como entumecimiento, debilidad y pérdida de los reflejos tendinosos profundos en el territorio nervioso involucrado, y por otro dolor o una alteración sensorial (síntomas positivos), como hiperalgesia o alodinia. Este dolor puede manifestarse de forma independiente o dependiente de estímulo. Cuando estos síntomas son desagradables, la sensación anormal se denomina «disestesia» y cuando no es desagradable «parestesia»^{38,39}.

El **dolor independiente de estímulo** surge sin que exista un claro estímulo que lo produzca. Puede ser constante

o intermitente y las sensaciones pueden ser parestesias y/o disestesias⁴⁰. Estas sensaciones anormales pueden originarse por una actividad espontánea de fibras nerviosas sensoriales periféricas con canales o bombas de sodio alterados que causan un cambio en el umbral del potencial de acción^{41,42} o por una inhibición reducida o una excitación incrementada al cerebro o a la médula espinal⁴³.

El **dolor dependiente de estímulo** incluye la alodinia, dolor producido como respuesta a estímulos no dolorosos (como el contacto de la ropa con la piel), y la hiperalgesia, definida como una respuesta exagerada a un estímulo normalmente doloroso (como un pellizco). Los mecanismos subyacentes del dolor dependiente de estímulo pueden dividirse en procesos periféricos, como la sensibilización periférica, y centrales, como la sensibilización central y la desinhibición.

Aunque el dolor se asocia a un daño tisular y/o nervioso que se produce periféricamente, en determinados casos se dan cambios funcionales y estructurales en el SNC que serán responsables de perpetuar y cronificar el dolor. Este conjunto de mecanismos fisiopatológicos corresponde a la llamada «sensibilización», término neurofisiológico que describe una respuesta aumentada

de los nociceptores (sensibilización periférica) o un incremento de la excitabilidad de las neuronas de la médula espinal (sensibilización central) o de la zona cortical (sensibilización cortical).

La **sensibilización periférica** es un proceso en el que las terminaciones nerviosas aferentes primarias periféricas (fibras Aδ y C), normalmente responsables de la transducción de estímulos nocivos mecánicos, térmicos, químicos o inflamatorios en potenciales de acción, se vuelven hiperexcitables. Este mecanismo ocurre gracias a la implicación de mediadores inflamatorios como la bradicinina, la histamina, las prostaglandinas, las citocinas y la sustancia P liberada del tejido lesionado, que disminuyen el umbral de respuesta o incrementan la ganancia del medio inflamatorio, aumentando así la posibilidad de que un potencial de acción sea transmitido por los nociceptores aferentes primarios al SNC^{38,44}. En la sensibilización periférica también parecen estar implicados los canales iónicos *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (TRPV1)⁴⁵. El TRPV1, aunque actúa como un sensor de calor y resulta esencial en el desarrollo de la hipersensibilidad térmica durante la inflamación^{46,47}, también parece estar implicado en el desarrollo del dolor neuropático dependiente de estímulo, pues se ha detectado un incremento de su expresión en

nervios periféricos dañados⁴⁵, lo que ha convertido esta molécula en una diana para el desarrollo de fármacos como la capsaicina⁴⁸.

La **sensibilización central** se caracteriza por la reducción del umbral de lo que es percibido como doloroso, el incremento de la amplitud y duración de las respuestas a un estímulo doloroso y un campo receptivo espacialmente expandido. Este mecanismo ocurre por una sobreestimulación persistente en la periferia que produce una liberación y unión de glutamato, aspartato y sustancia P a los receptores de las neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula espinal^{38,41,44,49-51}. Uno de estos receptores es el *N-Methyl-D-aspartic Acid* (NMDA), que incrementa la ganancia del sistema somatosensorial y genera cambios persistentes en la eficiencia sináptica de las neuronas del asta dorsal^{41,43,52}. La activación de otros receptores, como los del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isozaole-propiónico, la kainita, el quisqualato y la neurocinina-1 (sustancia P), puede sensibilizar la matriz nerviosa de forma adicional, perpetuando y amplificando así la sensibilización central^{44,51}.

La desinhibición, la amplificación y el desequilibrio de estos sistemas son otros mecanismos que pueden ori-

ginar alodinia e hiperalgesia dependiente de estímulo. Por ejemplo, en circunstancias normales existen sistemas inhibitorios/excitatorios descendentes que son modulados a través de vías de neuroaminas (como la serotonina, norepinefrina y dopamina), así como interneuronas segmentarias inhibitorias/excitatorias en el asta dorsal de la médula espinal mediadas por neurotransmisores tales como el ácido γ -aminobutírico (GABA), la glicina y opioides endógenos (encefalinas), que disminuyen la cantidad de información sensorial que se transmite a la corteza cerebral^{44,51}. La interrupción o la excitación de cualquiera de estas vías inhibitorias como resultado de lesiones del asta dorsal de la médula espinal, del tracto espinotalámico, del tálamo o de la corteza somatosensorial y límbica, altera el equilibrio inhibitorio/excitatorio, lo que incrementa la probabilidad de que las neuronas del asta dorsal transmitan una señal aferente desde el SNP, dando lugar a alodinia o hiperalgesia⁴¹. Durante una infección por herpes zóster se destruyen fibras A α y A β ; en este caso, el dolor se produce por «desaferenciación», ya que, al no existir una actividad basal de dichas fibras, las descargas espontáneas de las fibras C (nociceptivas) no son inhibidas por el mecanismo de puerta de entrada⁵³.

Capítulo 3

PRUEBAS PARA DIAGNOSTICAR EL DOLOR NEUROPÁTICO

El diagnóstico del dolor neuropático es un proceso complejo que requiere una evaluación clínica. Por un lado, pueden emplearse escalas que permiten diferenciar un dolor neuropático de uno nociceptivo, así como otras que posibilitan caracterizar los síntomas; por otro, pueden usarse pruebas de laboratorio para determinar alteraciones en los niveles de electrolitos o estudios de imagen para diagnosticar lesiones estructurales. Otras pruebas de diagnóstico consisten en la evaluación histológica e inmunohistoquímica de biopsias de piel obtenidas de una extremidad con dolor para comprobar la alteración de la expresión de ciertas proteínas.

3.1. ESCALAS

Para valorar y diagnosticar correctamente el dolor neuropático, e incluso para diferenciarlo del nociceptivo, se han desarrollado numerosas escalas⁵⁴. Se recomienda emplear las de dolor neuropático autoadministradas, validadas en español, para ayudar a su identificación precoz, priorizando las sencillas de manejo y rápidas de ejecución:

» **LANSS:** combina la autoevaluación del paciente mediante un cuestionario con el examen físico llevado a cabo por profesionales de la salud⁵⁵. El cuestionario

incluye 5 preguntas de respuesta «sí» o «no» para analizar la disfunción sensorial de un grupo de síntomas relacionados con el dolor neuropático: disestesia, disautonomía, actividad paroxística y alodinia. El examen físico comprueba la alteración del umbral de un pinchazo y la presencia de alodinia mediante el roce con un hisopo de algodón. Su sensibilidad es del 82 % y su especificidad del 80 %.

- » **Self-reported LANSS (S-LANSS):** es una versión modificada de la escala LANSS en la que el examen físico lo lleva a cabo el propio paciente⁵⁶. Su principal objetivo es identificar preferentemente el dolor neuropático distinguiéndolo del nociceptivo sin necesidad de exámenes clínicos. A diferencia de la escala LANSS, el examen físico de esta escala lo realiza el propio paciente, quien se roza la zona dolorosa con su dedo índice o se presiona con la huella del dedo para comprobar la alodinia. Esta escala se ha validado recientemente para distribuirse en estudios a través del correo electrónico, lo que hace que la identificación del dolor con un componente principalmente neuropático resulte más fácil. Su sensibilidad es del 82 % y su especificidad del 80 %.
- » **Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ):** se trata de un autocuestionario que incluye 12 preguntas sobre la

calidad de los síntomas (ardor, sensibilidad al tacto, dolor fulgurante, entumecimiento, descarga eléctrica, hormigueo, opresión, descarga, frío), los factores exacerbantes (alodinia, sensibilidad al clima) y el impacto afectivo (desagrado, naturaleza abrumadora)⁵⁷. La puntuación obtenida mediante esta escala permite discriminar un dolor neuropático (puntuación positiva) de uno no neuropático (puntuación negativa). Su sensibilidad es del 66,6 % y su especificidad del 71,4 %. Existe una versión reducida que solo incluye 3 preguntas con un valor predictivo similar al del cuestionario completo.

- » **Douleur Neuropathique en 4 questions (DN4) (Figura 2):** la desarrolló un grupo francés a partir de un grupo de pacientes con dolor neuropático, principalmente de tipo periférico y localizado, o con dolor no neuropático causado por osteoartritis y artritis inflamatoria⁵⁸. El cuestionario incluye 7 preguntas sobre síntomas y 3 sobre signos físicos. Es una de las pocas escalas que incluye el picor en su evaluación. Tiene una sensibilidad del 89,9 % y una especificidad del 82,9 %.
- » **Pain Detect Questionnaire (PDQ):** consiste en un cuestionario de 7 preguntas que rellena el paciente sobre la calidad de los síntomas (ardor, hormigueo/pinchazos, sensibilidad a un ligero tacto, patrón pa-

CUESTIONARIO DN4 PARA LA DETECCIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Por favor, en las 4 preguntas de abajo, complete el cuestionario marcando una respuesta para cada número:

ENTREVISTA CON EL PACIENTE

Pregunta 1: ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?

	SÍ	NO
1. Quemazón		
2. Sensación de frío doloroso		
3. Descargas eléctricas		

Pregunta 2: ¿Se asocia el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?

	SÍ	NO
4. Hormigueo		
5. Sensación de alfileres y agujas		
6. Entumecimiento		
7. Picazón		

EXAMEN DEL PACIENTE

Pregunta 3: ¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?

	SÍ	NO
8. Hipoestesia al tacto		
9. Hipoestesia a los pinchazos		

Pregunta 4: En la zona dolorosa, el dolor puede ser causado o incrementado por:

	SÍ	NO
10. Cepillado		

**Suma de todos los puntos positivos.
Puntuación del paciente:**

/10

INTERPRETACIÓN: Se confirma el diagnóstico y se considera caso de estudio si la puntuación es mayor o igual a 3/10

Figura 2. Cuestionario DN4 (del francés, *Douleur Neuropathique en 4 questions*)

© Reproducida de Pérez et al. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:66. con permiso de BioMed Central Ltd.

roxístico, sensibilidad a la temperatura, entumecimiento y sensibilidad a una ligera presión). Se ha desarrollado especialmente para determinar la prevalencia de cualquier componente del dolor neuropático en pacientes con dolor lumbar. Tiene una sensibilidad del 85 % y una especificidad del 80 %, con un valor predictivo positivo del 83 %⁵⁹.

» **Standardized Evaluation of Pain (StEP):** incorpora la evaluación de 6 grupos de síntomas y de 10 signos físicos para diferenciar el dolor neuropático del no neuropático: localización (superficial, profunda), características temporales (intermitente, constante), calidad (ardor, calambre, palpitaciones, penetrante, tirante, cortante, intenso, opresivo, apagado, hormigueo, frío, escozor, descarga eléctrica, blando), factores exacerbantes por actividad y posición, parestesia y disestesia (hormigueo, picazón, calor/frío), presencia e intensidad del dolor, cambios en la piel, disminución de la respuesta a la vibración, sensibilidad a la presión brusca, frotamiento, pinchazo, calor y frío, sumatorio temporal de sensaciones y prueba de elevación de pierna estirada positiva⁶⁰.

» **Herramienta de diagnóstico (Diagnostic tool) (Figura 3):** es una herramienta específica para el diagnóstico del dolor neuropático localizado. Partiendo del

hecho de que no hay un método específico para el diagnóstico del dolor neuropático, se basa en identificarlo como dolor confirmado, probable (con alta sospecha) o posible (con baja sospecha). Consta de 4 ítems: en el primero se cuestiona sobre si el paciente tiene un historial que haga sospechar una enfermedad o lesión en los nervios; el segundo trata de averiguar la posible distribución neuroanatómica del dolor; para el tercero se hacen pruebas sensoriales para determinar cualquier posible signo positivo o negativo en el área en la que presumiblemente está la lesión, y en el cuarto se intenta averiguar si el tamaño del área dolorida es mayor o menor que un folio de tamaño A4^{5,61,62}.

Todas estas escalas son fáciles de utilizar y, salvo la StEP, de distribución gratuita. Cuando se emplean es necesario tener en cuenta varios elementos, pues cada una se ha validado en diferentes poblaciones de pacientes con distintos tipos de dolor neuropático, por lo que cada escala puede reflejar, en mayor o menor grado, una población determinada de pacientes. La puntuación obtenida con cada una debe constituir solo una línea de razonamiento en el proceso de toma de decisiones de un profesional para conducir a la identificación del dolor neuropático.

DIAGNÓSTICO*			
Principal motivo de consulta			
		Sí	No
1.	¿La historia del paciente sugiere una lesión o enfermedad nerviosa relevante?	☐	☐
2.	¿Resulta coherente la distribución del dolor desde el punto de vista neuroanatómico?	☐	☐
3.	¿Muestra el examen neurológico algún signo sensorial positivo o negativo en la zona del posible nervio afectado?	☐	☐
3 x Sí → al menos Dolor Neuropático Probable			
4.	¿La zona dolorosa está delimitada y es menor que una hoja de tamaño A4?	☐	☐
4 x Sí → al menos Dolor Neuropático Localizado Confirmado			

Figura 3. Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Grünenthal Pharma S.A.

1. ANAMNESIS

¿La historia del paciente sugiere una lesión o enfermedad nerviosa relevante?

Tres ejemplos frecuentes

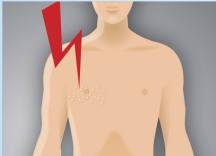
Neuralgia Postherpética		Infección (herpes zóster)
Enfermedades metabólicas		Diabetes Mellitus/ Insuficiencia Renal/ Hipotiroidismo
Lesión traumática de un nervio		Traumática o quirúrgica/ Amputación de una extremidad/ Lesión de un nervio

Figura 3 (Cont). Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Grünenthal Pharma S.A.

2. ANATOMÍA

¿Resultado coherente la distribución del dolor desde el punto de vista neuroanatómico?

Síntomas dolorosos y alteraciones sensoriales

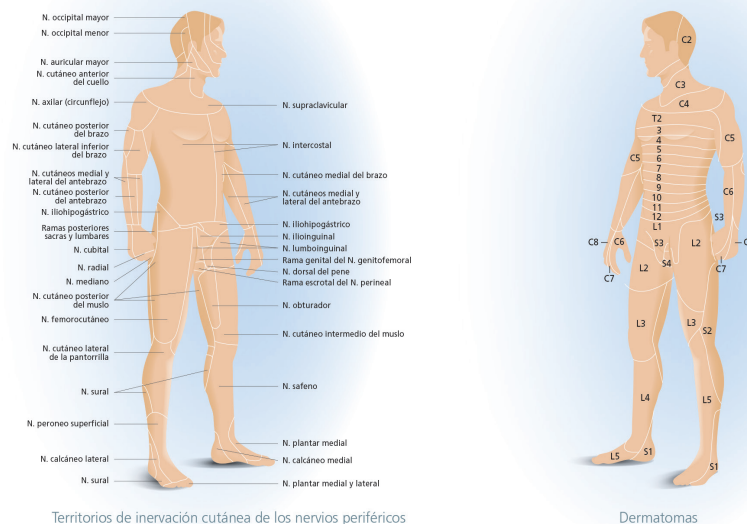


Figura 3 (Cont). Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Grünenthal Pharma S.A.

3. PRUEBAS: EVALUACIÓN SENSITIVA

¿Muestra el examen neurológico algún signo sensorial positivo o negativo en la zona del nervio afectado?



Empezar la exploración por una región corporal alejada de las zonas dolorosas (p. ej., la mano si hay dolor/síntomas en los pies) como referencia.

Zona del estudio = zona de dolor máximo indicada por el paciente (si <hoja A4 = localizado)

Repetir cada estímulo tres veces.

Clasificar la respuesta como normal, disminuida o aumentada (respuesta cuantitativa)

Pedir al paciente, inmediatamente después del último estímulo, que evalúe el dolor utilizando la escala del dolor de 4 ítems

0 = ningún dolor/molestia con el contacto

1 = sensación desagradable, pero tolerable

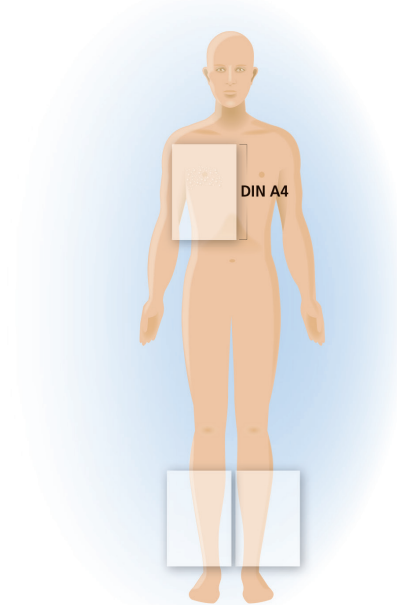
2 = doloroso

3 = muy doloroso, el paciente no puede soportar el contacto

Figura 3 (Cont). Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Crünenthal Pharma S.A.

4. EXTENSIÓN DE LA ZONA MÁS DOLOROSA

¿Está circunscrita la zona más dolorosa y es más pequeña que una hoja de tamaño A4?



PUEDEN ESTAR INDICADAS OTRAS PRUEBAS ETIOLÓGICAS

Considere los aspectos individuales del paciente:

Examen de laboratorio en sangre

- Glucosa (+/- HbA1c)
- Prueba de tolerancia a la glucosa
- Creatinina
- Hormonas tiroideas
- Serología para el VIH
- Parámetros inflamatorios
- Enzimas hepáticas
- Urea
- Otros

Otras pruebas: evalúe la remisión al especialista y la solicitud de estudios de imagen o de pruebas neurofisiológicas:

- Ecografía
- Radiografía (lumbar)
- RM
- EMG y neuroconducción

Considere los tratamientos médicos previos como posibles causas del DN:

- Radioterapia
- Quimioterapia
- Cirugía/traumatismo

En caso de progresión de la enfermedad, considerar derivar al especialista sin esperar los resultados de las pruebas de laboratorio o de imagen

Para las opciones de tratamiento véanse las recomendaciones locales.

Figura 3 (Cont). Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Grünenthal Pharma S.A.

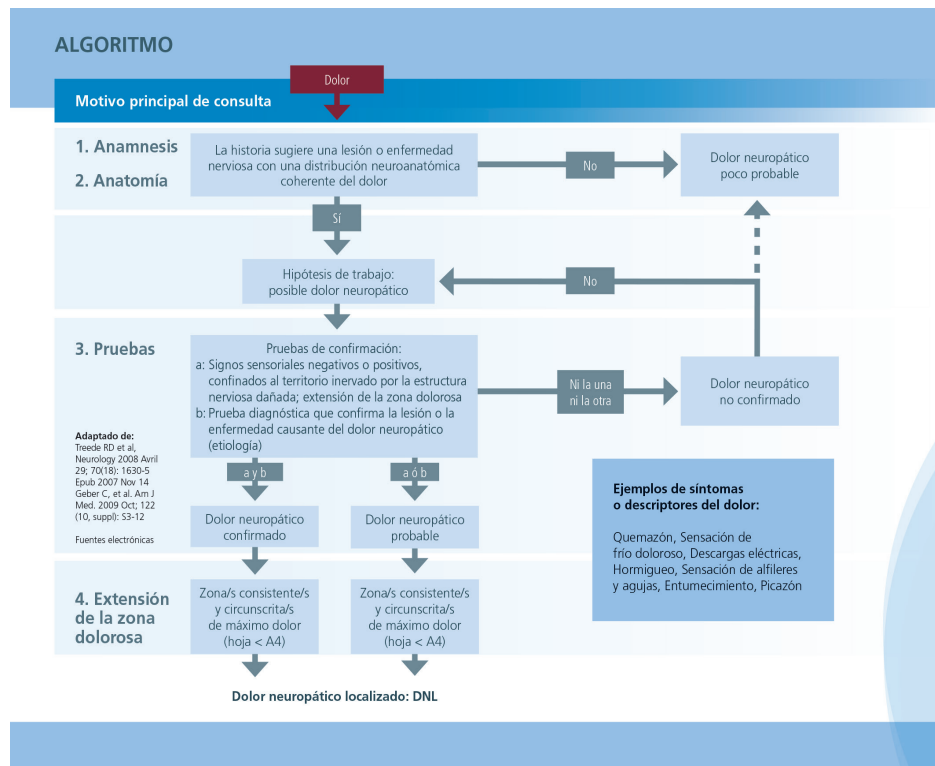


Figura 3 (Cont). Herramienta de diagnóstico (del inglés, *Diagnostic tool*) © Reproducida con permiso de Grünenthal Pharma S.A.

También existen escalas para caracterizar los síntomas que presenta el dolor neuropático:

- » **Neuropathic Pain Scale (NPS):** es la primera escala desarrollada específicamente para el dolor neuropático⁶³. Contiene 7 preguntas relacionadas con la calidad e intensidad de los síntomas. También contiene 1 pregunta relacionada con el patrón temporal de los síntomas.
- » **Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI):** contiene 12 preguntas: 4 relacionadas con cualidades dolorosas espontáneas (quemazón, tirantez, presión y duración en las últimas 24 horas), 3 con cualidades dolorosas paroxísticas (*shock* eléctrico, corte, número de ataques en las últimas 24 horas), 3 con factores agravantes (roce, presión, frío) y 2 con sensaciones anormales (cosquilleo, hormigueo)⁶⁴. Su versión final se valoró en un grupo de pacientes con dolor neuropático, principalmente debido a daños en el nervio periférico, neuropatía diabética periférica, neuralgia posherpética y esclerosis múltiple.
- » **Short Form McGill Pain Questionnaire 2 (SF-MPQ-2):** incluye 7 preguntas que permiten diferenciar el dolor neuropático del no neuropático divididas en 4 subescalas: dolor continuo, intermitente, neuropático y afectivo⁶⁵.

3.2. EXAMEN FÍSICO

Un examen físico puede ayudar a reconocer signos para diagnosticar el dolor neuropático. Dichos signos pueden ser positivos (alodinia e hiperalgesia) o negativos (entumecimiento o debilidad motora). Algunas de las escalas descritas previamente incluyen en su valoración un examen físico. Por ejemplo, la escala LANSS abarca la evaluación de la alodinia y la hiperalgesia⁵⁵. Sin embargo, aunque la escala NPQ se basa en la descripción de fenómenos alodínicos, no requiere un examen físico *per se*⁵⁷. Por otro lado, la escala StEP, al igual que el *Diagnostic Tool*, precisan un examen físico más extenso, lo que las convierte en las escalas de mayor sensibilidad y especificidad para la identificación del dolor lumbar de naturaleza neuropática ($\approx 85\text{-}90\%$)⁶⁰.

3.3. NEUROIMAGEN

Aunque existen distintas técnicas de imagen para el estudio del dolor neuropático, para describir los cambios se necesita un estado binario, es decir, un estado con dolor y otro sin él. Mediante estas técnicas el dolor puede estudiarse desde un punto de vista metabólico, funcional y anatómico. El **estudio metabólico** puede llevarse a

cabo mediante la tomografía por emisión de positrones (PET [*Positron Emission Tomography*]), la tomografía de emisión de fotón único (SPECT [*Single Photon Emission Computed Tomography*]) y la resonancia magnética (RM). Gracias a estas técnicas se pueden analizar los cambios metabólicos, incluidos los relacionados con la integridad neuronal, la excitabilidad y los neurotransmisores inhibitorios, así como los agentes involucrados en el procesamiento de energía⁶⁶.

Para estudiar el dolor desde la perspectiva **funcional** se emplea la RM funcional, técnica que se basa en detectar cambios en la oxigenación de la sangre, reflejo de los cambios en el flujo sanguíneo y de variaciones en los niveles de deoxihemoglobina^{67,68}. Gracias a la RM se pueden detectar de forma incruenta la activación cerebral focal y el circuito neuronal implicado al realizar una tarea cognitiva, emocional o sensitivomotora, así como la activación funcional anormal del circuito neural del dolor⁶⁹.

Finalmente, para estudiar el dolor desde un punto de vista **estructural o anatómico** se emplean técnicas de RM anatómica, que han permitido comprobar que el dolor crónico está asociado a determinados cambios estructurales en el cerebro⁷⁰. Los estudios con imáge-

nes de tensor de difusión han descrito que los pacientes con dolor neuropático experimentan cambios anatómicos significativos en varias regiones del cerebro asociadas con la percepción sensorial y afectiva del dolor^{71,72}. Además, la combinación de la PET con la RM posibilita visualizar tanto anomalías anatómicas como procesos patológicos biológicos en situaciones en las que no se ha conseguido detectar nada mediante técnicas de imagen convencionales⁷³.

3.4. BIOPSIA DE PIEL

La electromiografía y los estudios de conducción nerviosa pueden ser útiles para determinar la presencia de una función neuromuscular anormal y aclarar la localización de la alteración⁷⁴. Sin embargo, no pueden emplearse en cualquier parte del cuerpo y solo analizan fibras nerviosas de gran diámetro que forman parte del sistema lemniscal, que constituye una de las dos partes del sistema somatosensorial, necesario para un correcto diagnóstico del dolor neuropático.

Las fibras nerviosas intraepidérmicas constituyen las terminaciones distales de las neuronas sensitivas (Aδ

y C) ubicadas en los ganglios raquídeos que pierden la envoltura que les proporcionan las células de Schwann mientras atraviesan la barrera epidérmica⁷⁵. Mediante anticuerpos dirigidos a la proteína citoplasmática PGP 9.5 se puede llevar a cabo un análisis morfométrico de estas fibras⁷⁶. Tanto la European Federation of Neurological Societies (EFNS) como la Peripheral Nerve Society (PNS) han publicado guías clínicas sobre el uso de biopsias de piel para el diagnóstico del dolor neuropático detectando la densidad de las fibras nerviosas

intraepidérmicas⁷⁷. Una reducción en la densidad de estas fibras evidencia una lesión en el SNP somatosensorial. La biopsia de piel permite obtener un diagnóstico de neuropatía axonal de fibras pequeñas de los nervios periféricos⁷⁸. Esta característica parece ser muy importante, sobre todo en los casos de lesiones nerviosas unilaterales, ya que permite ir más allá de las posibilidades que ofrecen las pruebas neurofisiológicas que están disponibles solo para un número limitado de nervios periféricos.

Capítulo 4

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento del dolor neuropático es el control de los síntomas. Sin embargo, para descartar otras condiciones médicas subyacentes tratables, el tratamiento de estos pacientes requiere un control periódico. Además, es importante informarle sobre la historia natural del dolor neuropático y las limitaciones que tienen los tratamientos actuales, lo que ayuda a generar unas expectativas terapéuticas apropiadas. Es decir, el tratamiento del dolor neuropático aún no es del todo satisfactorio, pues solo una porción de los pacientes tratados muestra respuestas parciales²⁶. Es más, se ha visto cómo pacientes con un dolor neuropático similar responden de manera diferente a una misma aproximación terapéutica^{79,80}: mientras que unos pacientes responden bien a tratamientos más seguros y baratos y

menos invasivos, otros precisan una aproximación terapéutica más invasiva, multimodal y multidisciplinar.

El médico rehabilitador es fundamental dentro de un abordaje multidisciplinar del paciente con dolor neuropático como evaluador de su capacidad funcional (trastornos neuromusculares asociados), identificador de factores psicosociales (predictores de incapacidad) y prescriptor de un tratamiento individualizado con múltiples herramientas (como tratamientos por fisioterapeutas o terapeutas ocupacionales, entre otros) con el objetivo de la recuperación funcional del paciente. Todo ello puede resultar útil en casos en los que el dolor interfiera sustancialmente con el trabajo y otras actividades diarias. Además, la evaluación precoz de

trastornos de depresión, ansiedad y/o abuso de sustancias concomitantes puede facilitar la remisión precoz a un psicólogo, un psiquiatra y/o una clínica terciaria para el cuidado del dolor.

Un enfoque racional para el tratamiento del dolor neuropático requiere categorizar los signos y síntomas de acuerdo con el mecanismo fisiopatológico subyacente para que los fármacos puedan hacer diana sobre ellos en lugar de clasificar y tratar a los pacientes basándose únicamente en un diagnóstico, como se ha hecho tradicionalmente¹². Elegir el tratamiento fundándose únicamente en el diagnóstico puede ser complicado y produce resultados pobres, ya que un mismo diagnóstico se puede presentar de diferente manera en distintos pacientes. Un diagnóstico concreto puede tener varios mecanismos subyacentes y estos pueden variar con el tiempo. Dirigir el tratamiento hacia los signos y síntomas teóricamente generaría una terapia más efectiva, mejorando el estado funcional y la calidad de vida.

En la **tabla 4** se muestra una lista de los distintos tratamientos recomendados por las guías de la EFNS y de la Special Interest Group on Neuropathic Pain (NeuPSIG) de la IASP para el dolor neuropático periférico y localizado.

4.1. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS

Las guías de la EFNS y de la NeuPSIG de la IASP recomiendan el uso de fármacos orales, como los anti-depresivos tricíclicos, los anticonvulsivantes (como la gabapentina y pregabalina) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como terapias de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado⁸¹⁻⁸³. Sin embargo, estos tratamientos solo consiguen proporcionar un alivio satisfactorio en el 30-40 % de los pacientes, además de estar asociados a unos efectos secundarios sistémicos no deseables⁸³⁻⁸⁵. Todo ello hace que muchos pacientes con dolor neuropático experimenten dolor persistente y baja calidad de vida y realicen un elevado consumo de recursos sanitarios⁸⁶.

En este momento los únicos fármacos sistémicos orales aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del dolor neuropático son pregabalina (dolor neuropático central y periférico)⁸⁷, gabapentina (dolor neuropático periférico), incluyendo las formulaciones de acción prolongada⁸⁸, duloxetina (neuropatía diabética dolorosa)⁸⁹, venlafaxina⁹⁰, tramadol⁹¹ y tapentadol⁹². La FDA ha aprobado varios opioides para el

TABLA 4. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS Y TÓPICOS RECOMENDADOS POR LAS GUÍAS DE LA EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS) Y DE LA SPECIAL INTEREST GROUP ON NEUROPATHIC PAIN (NEUPSIG) PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO

TRATAMIENTO	NeuPSIG	EFNS
Anticonvulsivantes		
Pregabalina	1.ª línea en dolor neuropático	1.ª línea en dolor neuropático, excepto en neuralgia del trigémino
Gabapentina	1.ª línea en dolor neuropático	1.ª línea en dolor neuropático, excepto en neuralgia del trigémino
Gabapentina enacarbil o de acción prolongada	1.ª línea en dolor neuropático	
Antidepresivos		
Antidepresivos tricíclicos	1.ª línea en dolor neuropático	1.ª línea en dolor neuropático, excepto en neuralgia del trigémino y con precaución en ancianos
Duloxetina	1.ª línea en dolor neuropático	1.ª línea en neuropatía diabética dolorosa
Venlafaxina	1.ª línea en dolor neuropático	1.ª línea en neuropatía diabética dolorosa
Opioides		
Tramadol	2.ª línea en dolor neuropático	2.ª línea en dolor neuropático, excepto en determinadas situaciones
Opiáceos fuertes	3.ª línea	2.ª o 3.ª línea en dolor neuropático

TABLA 4. TRATAMIENTOS SISTÉMICOS Y TÓPICOS RECOMENDADOS POR LAS GUÍAS DE LA EUROPEAN FEDERATION OF NEUROLOGICAL SOCIETIES (EFNS) Y DE LA SPECIAL INTEREST GROUP ON NEUROPATHIC PAIN (NEUPSIG) PARA EL DOLOR NEUROPÁTICO (CONT.)

TRATAMIENTO	NeuPSIG	EFNS
Cannabinoides		
Cannabinoides		2.ª línea en dolor neuropático para casos refractarios
Tratamientos tópicos		
Apósitos de lidocaína al 5 %	• 2.ª línea en dolor neuropático periférico y localizado • 1.ª línea cuando hay problemas de seguridad con otros tratamientos de 1.ª línea, especialmente en pacientes frágiles y ancianos	1.ª línea en neuralgia posherpética, especialmente en ancianos si hay problemas de seguridad neurológica
Parches de capsaicina al 8 %	2.ª línea en dolor neuropático periférico y localizado	2.ª línea en neuropatía sensitiva asociada al VIH o neuralgia posherpética
Crema de capsaicina		2.ª línea en neuralgia posherpética

EFNS, European Federation of Neurological Societies; NeuPSIG, Special Interest Group on Neuropathic Pain; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

dolor crónico, pero no específicamente para el neuropático. El uso fuera de ficha técnica de agentes indicados para la depresión, las convulsiones y las arritmias cardia-

cas es común⁹³⁻⁹⁷, pero, debido a la ausencia de evidencia sobre su eficacia y seguridad, no se encuentran disponibles guías clínicas sobre su uso.

4.1.1. Anticonvulsivantes

En varios estudios preclínicos se ha comprobado que el efecto analgésico de la pregabalina y la gabapentina se debe a la disminución de la sensibilización y de la transmisión nociceptiva a través de la subunidad $\alpha 2\delta 1$ de los canales del calcio^{98,99}. Ambos fármacos han demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático central y periférico, pero en los últimos 5 años el número de ensayos con resultados negativos o escasos se ha incrementado^{100,101}. Por ello se han desarrollado formulaciones de liberación prolongada que incrementan su actividad a largo plazo^{82,102}. Tienen un buen perfil de seguridad y no presentan interacciones farmacológicas. Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, mareos y aumento de peso.

4.1.2. Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos se han estudiado ampliamente en el tratamiento de la neuropatía diabética periférica. Por ejemplo, la amitriptilina y la imipramina son inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina que actúan de forma central disminuyendo la percepción del dolor. Sin embargo, debido a sus efectos sobre los

receptores α -adrenérgicos, H1-histamina, muscarínicos, colinérgicos y N-metil-D-aspartato, presentan una elevada incidencia de efectos adversos, por lo que no son bien tolerados por todos los pacientes^{103,104}. Además, deben emplearse con cautela en pacientes de más de 65 años o con antecedentes de insuficiencia cardíaca, pues algunos de sus efectos adversos incluyen hipotensión ortostática, arritmias cardíacas, mareos y sedación¹⁰⁴.

La duloxetina fue el primer inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina aprobado por la FDA para el tratamiento de la neuropatía diabética periférica. Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos en pacientes con esta patología comparando la eficacia y seguridad de la duloxetina con la de placebo, pregabalina, gabapentina y amitriptilina. En comparación con el placebo, la duloxetina consiguió reducir de forma significativa las puntuaciones del dolor tras 8-12 semanas de terapia¹⁰⁵⁻¹⁰⁸. Respecto a la pregabalina, aunque unos estudios demostraron la no inferioridad de la duloxetina frente a esta, debido a que los resultados ofrecidos por otros estudios son contradictorios, no se puede concluir que un fármaco sea superior al otro¹⁰⁹⁻¹¹¹. Tampoco se ha llegado a demostrar que la duloxetina resulte superior a la amitriptilina, aunque en este caso los estudios se reali-

zaron con tamaños muestrales pequeños^{111,112}. En todos estos estudios se ha evidenciado que la duloxetina solo consigue aliviar el dolor cuando se emplea a dosis superiores a 60 mg^{105,106,108,110,113,114}.

La venlafaxina es otro inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina y un inhibidor débil de la recaptación de dopamina que también actúa de forma central disminuyendo la percepción del dolor. En un estudio aleatorizado controlado con placebo se demostró que la venlafaxina de liberación prolongada aliviaba de forma significativa el dolor en pacientes con neuropatía diabética periférica, especialmente a dosis superiores a 150 mg/día¹¹⁵. Las náuseas y la somnolencia fueron los efectos secundarios más comunes de la venlafaxina y los cambios en la presión arterial y el ritmo cardiaco ocurrieron con más frecuencia durante el tratamiento con venlafaxina que con el placebo.

4.1.3. Opioides

Los opioides potentes, como la oxycodona y la morfina, han mostrado tener una efectividad moderada en el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado¹¹⁶.

Sin embargo, aunque las guías del National Institute for health and Care Excellence (NICE) consideran que hay evidencias de que la morfina reduce el dolor neuropático, se asocia con una tasa significativa de efectos adversos y elevada de abandonos del tratamiento por este motivo. También consideran que existe un riesgo potencial de desarrollar dependencia. Por todo ello no recomiendan su uso en el entorno de atención primaria¹¹⁷. Los efectos adversos más comunes son: estreñimiento, náuseas, vómitos, cansancio, somnolencia, mareos, sequedad de boca y picor. Además, estos fármacos presentan un elevado riesgo de adicción, especialmente a altas dosis y en pacientes jóvenes, así como de inducir un deterioro cognitivo y alteraciones inmunológicas y endocrinas¹¹⁸⁻¹²⁰.

El tramadol es un opioide débil con capacidad de inhibir la recaptación de serotonina y noradrenalina, mientras que el tapentadol, de mayor potencia, puede inhibir también la recaptación de noradrenalina. Ambos fármacos presentan menor riesgo de dependencia que los opioides fuertes. El tramadol ha mostrado una moderada efectividad en el tratamiento del dolor periférico y localizado, aunque se recomienda tener especial cuidado en pacientes ancianos por incrementar el riesgo de confusión y cuando se emplea en combinación con antidepresivos.

Existe evidencia de la efectividad del tapentadol en el tratamiento del dolor neuropático. Se han llevado a cabo cuatro ensayos clínicos de fase IIIb para demostrar su efectividad y seguridad con el de liberación prolongada en 787 pacientes con dolor lumbar crónico con componente neuropático^{121,122}. Dos fueron comparados con pregabalina y oxicodona/naloxona, respectivamente y en el último el tapentadol demostró su superioridad frente a oxicodona/naloxona en el objetivo primario de efectividad en cuanto a relevancia clínica y significación estadística al lograr mayor reducción del dolor^{123,124}.

4.1.4. Cannabinoides

Los fármacos δ -9-tetrahidrocannabinol y cannabidiol han demostrado su efectividad en el tratamiento del dolor asociado a la esclerosis múltiple y el dolor neuropático periférico refractario asociado con alodinia^{125,126}. Sin embargo, otros estudios han sido negativos en las mismas condiciones^{82,127}. En un estudio doble ciego controlado con placebo se demostró una mayor eficacia de este tratamiento para la neuropatía sensitiva asociada al VIH en comparación con el placebo, pero con mayor frecuencia de efectos adversos, la mayoría leves y autolimitados¹²⁸. Los efectos

secundarios más comunes son: mareos, fatiga, somnolencia y náuseas. Además, estos fármacos pueden exacerbar condiciones psiquiátricas, por lo que no se recomienda su uso en pacientes con estos trastornos¹²⁹⁻¹³¹.

4.2. TRATAMIENTOS TÓPICOS

Como alternativa de los fármacos orales, los tratamientos tópicos pueden suponer una opción recomendada para las terapias en primera línea. Su actividad localizada y su baja absorción sistémica consiguen evitar los problemas asociados con la vía oral o intravenosa, como las molestias gastrointestinales y la variación en las concentraciones séricas, así como un menor riesgo de interacciones entre fármacos¹³².

En la actualidad la European Medicines Agency (EMA) ha aprobado dos fármacos para el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado:

- » Apósitos de **lidocaína** al 5 % (700 mg de lidocaína por apósito): están indicados para el alivio sintomático del dolor neuropático asociado a una infección previa por herpes zóster (neuralgia posherpética) en adultos¹³³.

- » Parches de **capsaicina** al 8% (179 mg de capsaicina por parche): se han aprobado para el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado en adultos, solos o en combinación con otros tratamientos para el dolor¹³⁴.

La NeuPSIG de la IASP ha actualizado recientemente sus recomendaciones para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático periférico y localizado⁸². Sin embargo, aunque estos tratamientos tópicos siguen figurando como terapias de segunda línea en estas guías, desde su publicación han surgido nuevas evidencias, como la que muestra una no inferioridad de los parches de capsaicina al 8% frente a la pregabalina en primera línea¹³⁵. Por otro lado, la evidencia actual de otro tratamiento tópico, la clonidina, aún es poco concluyente⁸². Gracias a estas nuevas evidencias, Allegri et al. han propuesto un algoritmo de tratamiento farmacológico para el dolor neuropático periférico y localizado⁶². Dicho algoritmo sugiere el empleo de los analgésicos tópicos en primera línea de una forma más general. Además, distingue a los pacientes en función de su respuesta al tratamiento. Aconseja que los pacientes con buena respuesta continúen el tratamiento tópico en primera línea; para aquellos con una respuesta parcial, se recomienda incorporar a la terapia tópica un

tratamiento sistémico, y para los pacientes sin respuesta se aconseja cambiar el tratamiento tópico por uno sistémico⁶². A pesar de todo, los autores de este trabajo insisten en la importancia de una buena educación sobre los tratamientos tópicos para fomentar su uso de forma más generalizada, destacando su eficacia, sus escasos efectos adversos sistémicos y las pocas interacciones entre fármacos. En la **figura 4** se muestra otro algoritmo en el que se sugiere el empleo de fármacos tópicos en primera línea en pacientes vulnerables¹³⁶.

4.2.1. Lidocaína tópica

Aunque aún no se conoce exactamente su mecanismo de acción, se cree que actúa interrumpiendo el potencial de acción de las neuronas Aδ y C, uniéndose y bloqueando los canales del sodio dependientes de voltaje¹³⁷. Su efecto a largo plazo en el alivio del dolor puede deberse tanto a la reducción de la señal de los nervios periféricos (contrarrestando la sensibilidad central) como a la disminución de la densidad de las fibras nerviosas de la epidermis^{138,139}. Gracias a ello el fármaco tiene una acción analgésica no anestésica, con menor riesgo de interacciones y de efectos adversos sistémicos¹⁴⁰⁻¹⁴².

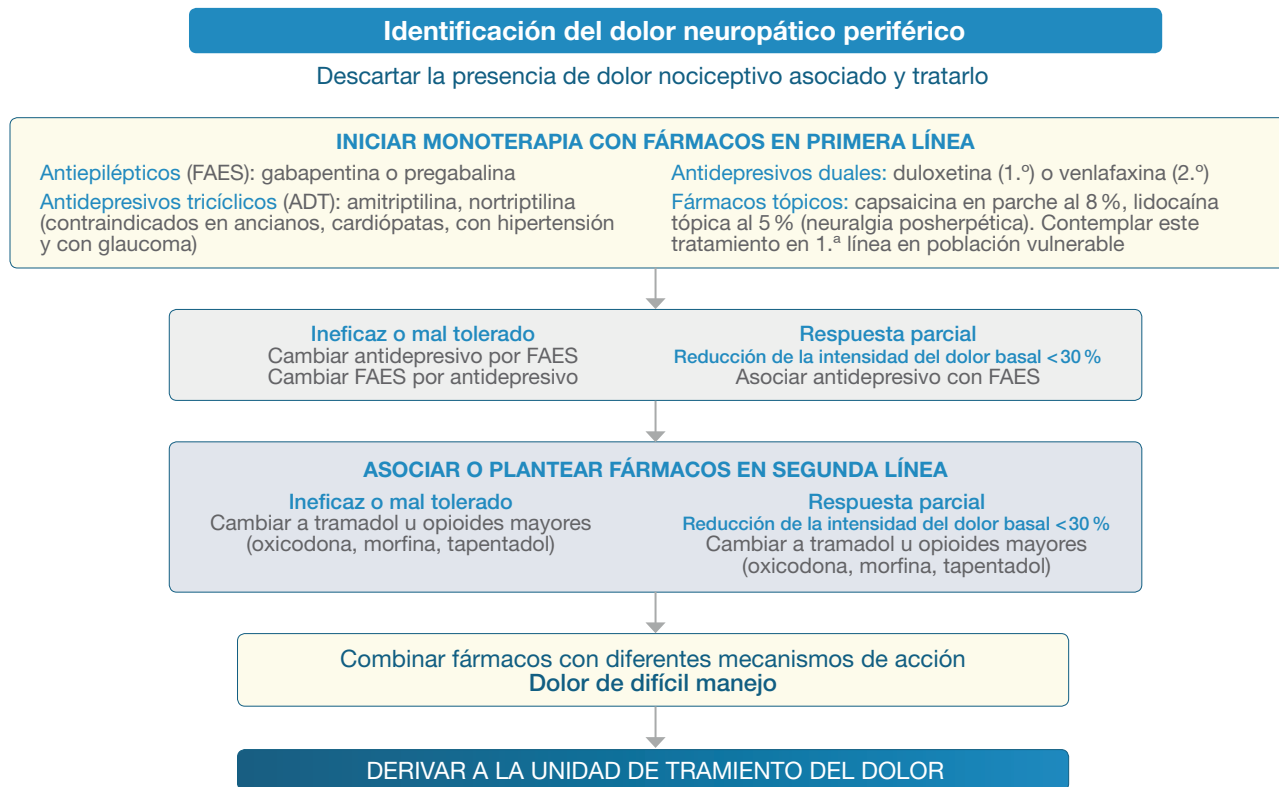


Figura 4. Algoritmo analgésico para el dolor neuropático periférico en atención primaria.

© Reproducido de Rafael Gálvez et al. 2016. con permiso de Master Line y Prodigio SL.¹³⁶

La lidocaína tópica consiste en apósitos adhesivos que contienen 700 mg de lidocaína (un 5% p/p) en una base de hidrogel, lo que permite aplicar un máximo de tres apósitos a la vez cada 12 horas durante un periodo de 24 horas¹³³. Estos apósitos pueden recortarse para ajustarse a la zona dolorosa y aplicarlos el mismo paciente, aunque se recomienda una reevaluación cada 2-4 semanas para comprobar que continúan proporcionando un beneficio analgésico. De toda la lidocaína presente en el apósito, solo un 3% es absorbida de forma sistémica¹³³.

Este fármaco se aprobó tras los resultados positivos obtenidos en varios ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con, principalmente, neuralgia posherpética. En estos estudios se comprobó que la lidocaína tópica era efectiva y bien tolerada¹⁴³⁻¹⁴⁹. En concreto, un estudio aleatorizado controlado con placebo llevado a cabo en 40 pacientes con dolor neuropático periférico demostró que los apósitos de lidocaína al 5% eran capaces de aliviar de forma significativa el dolor ($p=0,017$) y la alodinia ($p=0,023$) 8 horas después de su aplicación y mantenían su eficacia hasta 1 semana después¹⁴⁸. A pesar de estos resultados, la NeuPSIG expuso que el nivel de evidencia era bajo, por lo que el fármaco solo pudo aprobarse en segunda línea⁸².

Hasta la fecha solo un estudio ha comparado la lidocaína tópica con el tratamiento estándar¹⁵⁰, un estudio abierto y multicéntrico en el que 311 pacientes con neuralgia posherpética y neuropatía diabética fueron aleatorizados a recibir pregabalina o apósitos de lidocaína al 5%. La tasa de respuestas a las 4 semanas, definida como una reducción del dolor en los 3 últimos días desde un valor basal de la *Numeric Pain Rating Scale* (NPRS) ≥ 2 y alcanzando un valor inferior a 4 puntos, fue del 66,4% para la lidocaína tópica y del 61,5% para la pregabalina ($p<0,007$), lo que demostró la no inferioridad de la lidocaína tópica. Sin embargo, la tasa de respuestas en 48 pacientes con neuralgia posherpética (para la que el fármaco tiene la aprobación) resultó mucho mayor para la lidocaína tópica que para la pregabalina (62,2 frente al 46,5%, respectivamente)¹⁵⁰. En cuanto a la tolerancia y seguridad, el tratamiento con lidocaína tópica generó menor número de efectos adversos que con la pregabalina, tanto relacionados con el tratamiento (18,7 frente al 46,4%; $p<0,0001$) como con el propio fármaco (5,8 frente al 41,2%; $p<0,0001$). Los efectos adversos más frecuentes con la lidocaína tópica fueron dolor de cabeza (1,3%) e irritación en la zona de aplicación (1,3%) y para la pregabalina mareos (11,8%), fatiga (8,5%) y vértigos (7,8%).

Debido a la escasez de estudios aleatorizados sobre el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado con lidocaína tópica, la base de datos Cochrane hizo una revisión de 12 estudios (508 pacientes) en los que se comparó la lidocaína tópica con el placebo¹⁵¹. Aunque eran estudios con pocos participantes y muchos con enfermedades neuropáticas fuera de indicación, se emplearon distintas formulaciones de lidocaína tópica, como apósitos adhesivos, geles y cremas (con un 5% de lidocaína) y pulverizadores (con un 8%). Además, se trataba de estudios de corta duración, por lo que no serían útiles para determinar el efecto del tratamiento a largo plazo. Sin embargo, los autores concluyeron que los estudios disponibles avalan el uso de apósitos de lidocaína tópica al 5% para el tratamiento de pacientes con neuralgia posherpética, con una buena tolerabilidad a corto plazo¹⁵¹.

Para comprobar la eficacia y tolerabilidad de los apósitos de lidocaína al 5% en la práctica clínica se ha llevado a cabo un estudio observacional en 467 pacientes con dolor neuropático de distintos tipos¹⁵². El 20,6% de los pacientes presentaba neuralgia posherpética y el 76,3% otros tipos de dolor neuropático periférico, como el posquirúrgico o la neuropatía por cáncer. El tratamiento con

lidocaína tópica permitió reducir en más de un 50% la intensidad del dolor en el 46% de los pacientes y el 30% en un 82% de los pacientes. Además, gracias a este tratamiento tópico se consiguió disminuir de forma significativa el consumo de analgésicos y coanalgésicos. Todos estos resultados fueron similares tanto en la población general como en pacientes mayores de 70 años de alto riesgo que reciben habitualmente numerosos fármacos.

Este tratamiento también se ha evaluado a largo plazo. Un estudio fase III multicéntrico incluyó más de 200 pacientes con dolor neuropático posherpético de más de 3 meses de duración y una intensidad basal de 4 en la *Numerical Rating Scale* (NRS, 0-10). Estos pacientes se trataron inicialmente con apósitos de lidocaína al 5% durante 1 año¹⁵³. Posteriormente se evaluó la eficacia y seguridad de este tratamiento en 102 pacientes que decidieron continuar con él 4 años más, con evaluaciones periódicas de 6 meses¹⁵⁴. Tras un periodo total de 5 años, un 80% de los pacientes experimentó alivio del dolor, que fue calificado como «mejorado» o «muy mejorado» tanto por los médicos como por los mismos pacientes. El alivio del dolor conseguido alcanzó un valor de 4,3 según la escala Likert (1 = empeoramiento del dolor, 2 = sin alivio, 3 = ligero alivio, 4 = alivio moderado,

5=gran alivio, 6=alivio completo). Además, al final del estudio el tratamiento fue valorado como «bueno» por el 91 % de los médicos y el 89 % de los pacientes. Solo se notificaron eventos adversos en el 18,6 % de los pacientes, principalmente reacciones leves o moderadas en la zona de aplicación. Aunque un 54,9 % de los pacientes abandonó el estudio por causas ajenas al tratamiento, solo un 9,8 % lo hizo por falta de eficacia y un 8,8 % por eventos adversos relacionados con el tratamiento. El estudio concluyó que el tratamiento del dolor neuropático posherpético con apósitos de lidocaína al 5 % es eficaz y seguro en periodos superiores a 1 año, lo que apoya la recomendación de utilizarlo como tratamiento base del dolor neuropático localizado después de una infección por herpes zóster¹⁵⁴.

4.2.2. Capsaicina tópica

Los parches de capsaicina al 8 % se aprobaron en primer lugar para el tratamiento de pacientes no diabéticos con dolor neuropático periférico y localizado. Sin embargo, posteriormente recibieron la aprobación para su uso en todos los pacientes con esta patología como tratamiento único o en combinación con otros¹³⁴.

El ingrediente activo de los parches de capsaicina es el principal componente de los chiles picantes, un agonista selectivo de los canales TRPV1. El efecto inicial de dicho componente es la activación o sensibilización de los nociceptores cutáneos que expresan TRPV1, lo que libera neuropéptidos vasoactivos que, a su vez, generan ardor y eritema. Sin embargo, la sobreestimulación constante de estos nociceptores da como resultado una reducción reversible de la densidad de las fibras nerviosas epidérmicas y la pérdida de función de los nociceptores, lo que conduce a una disminución del dolor neuropático^{155,156}.

Tras la exposición a la capsaicina, los nociceptores cutáneos pierden parte de su sensibilidad a diversos estímulos. Estos efectos tardíos de la capsaicina se califican a menudo como de «desensibilización» y se cree que subyacen al alivio del dolor. Cabe esperar que las sensaciones de los nervios cutáneos que expresan TRPV1 permanezcan inalteradas, incluida su capacidad para detectar estímulos mecánicos y vibratorios. Las alteraciones de los nociceptores cutáneos inducidas por la capsaicina son reversibles y se ha comunicado y observado que la función normal (detección de sensaciones nocivas) se recupera en unas semanas en los voluntarios sanos¹³⁴.

Cada parche de capsaicina está diseñado para liberar una dosis del fármaco durante 30 minutos (en los pies) o 60 minutos (en otras localizaciones). Tras este periodo el parche se retira. En un solo tratamiento se puede aplicar un máximo de 4 parches y puede repetirse cada 90 días si es necesario. Al contrario que con los apósitos de lido-caína, la localización y aplicación de estos parches solo puede realizarlas personal médico¹³⁴ (figura 5).

La aprobación de los parches de capsaicina al 8% se hizo tras los resultados procedentes de estudios alea-



Figura 5. Parche de capsaicina

torizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con neuralgia posherpética^{157,158}, neuropatía diabética^{159,160} y neuropatía sensitiva asociada al VIH^{48,161} al demostrar un alivio del dolor rápido y mantenido después de una sola dosis^{48,157-159,161}, así como una eficacia y seguridad a largo plazo después de varias dosis y durante 52 semanas¹⁶⁰. El más reciente de todos estos estudios fue el primero en evaluar la eficacia y seguridad de los parches de capsaicina al 8% en pacientes con neuropatía diabética¹⁵⁹. En este estudio, y en comparación con el placebo, los pacientes tratados con capsaicina tópica experimentaron un significativo alivio del dolor ($p=0,025$) y una mejora de la calidad del sueño ($p=0,020$). Además, el tratamiento fue bien tolerado sin efectos adversos sistémicos ni deterioro sensorial¹⁵⁹. A pesar de estos resultados y de que la NeuPSIG expuso que el nivel de evidencia de los resultados era alto, los parches de capsaicina al 8% solo se han aprobado en segunda línea para el tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado⁸².

En un estudio aleatorizado reciente se comparó la eficacia y seguridad de los parches de capsaicina al 8% con la terapia oral estándar de pregabalina para el tratamiento en primera línea de pacientes con dolor neuropático pe-

riférico¹³⁵. Dicho estudio incluyó a 559 pacientes adultos no diabéticos con dolor neuropático periférico de distinta etiología que no habían recibido tratamiento previo ni con capsaicina ni con pregabalina ni con gabapentina o que no habían recibido un tratamiento adecuado según el criterio del investigador. El objetivo primario de eficacia fue aliviar en más del 30% el dolor desde el inicio hasta la semana 8 y lo alcanzó el 55,7% de los pacientes tratados con los parches de capsaicina al 8% y el 54,5% de los tratados con pregabalina, lo que indica la no inferioridad de los parches frente al tratamiento oral. Además, el tiempo requerido para aliviar el dolor resultó significativamente inferior con capsaicina que con pregabalina (7,5 frente a 36 días, respectivamente; $p < 0,0001$).

Durante este estudio se empleó un esquema de titulación con pregabalina durante 4 semanas para reflejar al máximo la situación en la práctica clínica y minimizar los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Aunque el número de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue mayor con los parches de capsaicina al 8% que con pregabalina, el tratamiento tópico se asoció con menos efectos secundarios sistémicos. La mayoría de los efectos adversos que aparecieron durante el tratamiento con los parches estaba relacionada con

reacciones de leves a moderadas en la zona de aplicación y no fueron motivo de interrupción del tratamiento en ningún paciente. Por el contrario, un 8,5% de los pacientes tratados con pregabalina tuvo que abandonar el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos relacionados con la terapia. Los efectos adversos más graves fueron quemaduras en un solo caso con capsaicina e insuficiencia cardíaca y lengua hinchada con pregabalina. Por otro lado, se dio mayor abandono del tratamiento debido a su baja eficacia en el grupo tratado con pregabalina (9,7%) que en el tratado con los parches de capsaicina (0,7%). Además, el 78,4% de los pacientes tratados con los parches quería continuar con el tratamiento hasta el final, en comparación con el 66,4% de los tratados con pregabalina¹³⁵.

Del mismo modo que se hizo con los apósitos de lidocaína, la base de datos Cochrane hizo una revisión de seis estudios aleatorizados (1.073 pacientes), doble ciego y controlados con placebo, cuatro en pacientes con neuralgia posherpética y dos en pacientes con neuropatía sensitiva asociada al VIH¹⁶². Tras el análisis de estos estudios se evidenció que el tratamiento de los pacientes con los parches de capsaicina al 8% conseguía alcanzar unos niveles más altos de alivio del dolor

que con el placebo. Por otra parte, los parches lograron que los pacientes con un dolor más intenso mejoraran su calidad de vida, así como la del sueño, la fatiga y la depresión. Respecto a la seguridad de los tratamientos, no se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos terapéuticos, si bien no se disponía de resultados a largo plazo.

Para evaluar la eficacia y tolerabilidad de los parches de capsaicina al 8 % a largo plazo se llevó a cabo un estudio prospectivo durante 52 semanas en el que 306 pacientes con neuropatía periférica de distinta etiología siguieron este tratamiento tópico^{163,164}. A lo largo del estudio se comprobó que el tratamiento repetido con los parches fue bien tolerado y no produjo ninguna alteración sensorial ni incremento de los efectos adversos habituales. Aunque un elevado porcentaje de pacientes abandonó el tratamiento (42,5 %), solo un 1 % lo hizo por causas relacionadas con el fármaco. Además, un 31 % de los pacientes comentó que se sentía mucho mejor al final del estudio.

Uno de los principales estudios observacionales efectuados para comprobar la eficacia y seguridad de la capsaicina tópica en la práctica clínica evaluó a 1.044 pacientes

no diabéticos con dolor neuropático periférico^{155,165}. El tratamiento con los parches de capsaicina al 8 % redujo un 30 % el dolor en un 41 % de los pacientes y el 50 % en el 24 % de los pacientes durante el periodo comprendido entre las semanas 1 y 12 tras el tratamiento. Después de 3 meses también se apreció una disminución del dolor en un 25 % de los pacientes, con una significativa mejora en los ataques dolorosos, los parámetros del sueño, el cansancio diurno y la toma de analgésicos adicionales ($p < 0,001$). La mayor respuesta se observó en pacientes con un historial previo de dolor neuropático periférico en los 6 meses previos al estudio. Un 62 y un 39 % de estos pacientes experimentaron una reducción de la intensidad del dolor del 30 y del 50 %, respectivamente. Este descenso se apreció en el 42 y el 23 %, respectivamente, de pacientes con un historial de dolor de más de 6 meses y en el 32 y el 14 %, respectivamente, de los que sufrieron dolor durante más de 10 años. Estos resultados sugieren que el empleo precoz del tratamiento tópico beneficia a estos pacientes.

En otro estudio observacional prospectivo se evaluó el intervalo de tratamiento, así como la eficacia y seguridad de los parches de capsaicina al 8 %, en 340 pacientes¹⁶⁶. Tras 8 semanas un 42,7 % de los pacientes experimen-

tó una reducción de la puntuación NPRS del 30 % y un 42,7 % del 50 %. La media de tiempo entre el primer y el segundo parche fue de 22 semanas y entre el segundo y tercer parche, de 20 semanas. Los resultados sugirieron que el uso de parches de capsaicina al 8 % y sus intervalos de uso resultan estables a lo largo de todo el tratamiento y mantienen consistencia en la eficacia.

En las guías se indica que el tratamiento de elección en la población anciana es la administración tópica por su mejor perfil de seguridad y menor capacidad de interacciones, por lo que se recomienda considerar el uso de parches de lidocaína, crema de capsaicina o parches de capsaicina.

4.2.3. Clonidina tópica

La clonidina tópica es un antagonista de los receptores α -adrenérgicos que actualmente se encuentra bajo investigación para su empleo como tratamiento tópico del dolor neuropático periférico y localizado^{167,168}. Su potencial para aliviar el dolor se observó por primera vez en unos pequeños estudios en pacientes con dolor simpático-dependiente y neuropatía diabética doloro-

sa^{169,170}. El estudio llevado a cabo en pacientes con neuropatía diabética dolorosa fue un ensayo doble ciego y de dos fases en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir clonidina tópica o placebo¹⁶⁹. Aunque durante la primera semana no se observó diferencia entre las dos ramas de tratamiento, en la segunda fase del estudio 12 de los 41 pacientes incluidos redujeron el dolor un 20 % más que los incluidos en el grupo del placebo ($p=0,015$). Un ensayo posterior a este estudio sugirió que los pacientes que describieron tener un dolor punzante se beneficiaban más del tratamiento con clonidina tópica.

En un pequeño estudio piloto abierto que incluyó a 17 pacientes con dolor orofacial solo se documentó una disminución parcial del dolor con clonidina tópica en 5 de los 10 pacientes que padecían dolor neuropático distinto de la neuralgia del trigémino¹⁷¹. Sin embargo, en 4 de los 7 pacientes con dolor neurálgico el alivio del dolor resultó más acusado, lo que confirmaría el hallazgo del estudio anterior de que la clonidina tópica podría ser más efectiva en el dolor paroxístico.

Uno de los estudios más recientes evaluó el tratamiento con clonidina tópica en 179 pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Fue un estudio aleatorizado, doble

ciego y controlado con placebo en cuyos resultados se documentó que este tratamiento tópico era más eficaz que el placebo ($p < 0,05$) y resultaba bien tolerado, sin ningún efecto adverso destacable¹⁷².

4.2.4. Amitriptilina y ketamina

Como se mencionó en el apartado de tratamientos sistémicos, la amitriptilina es un antidepresivo con una notable actividad en un gran número de canales iónicos y receptores. Debido a este extenso número de dianas presenta numerosos efectos adversos, lo que ha limitado su uso como tratamiento sistémico oral. Sin embargo, se está investigando como posible tratamiento tópico (en diferentes formulaciones) para el dolor neuropático periférico y localizado como agente único o en combinación con ketamina, agente anestésico habitualmente administrado de forma oral o subcutánea.

En un estudio doble ciego 35 pacientes con dolor neuropático posquirúrgico, neuralgia posherpética y neuropatía diabética dolorosa fueron aleatorizados a recibir tres tratamientos tópicos en forma de crema: amitriptilina al 5%, lidocaína al 5% y placebo durante 1 semana¹⁷³.

No se evidenció una diferencia significativa entre las distintas ramas de tratamiento pero los autores aclararon que posiblemente fuera porque la puntuación del dolor al inicio del estudio era muy baja.

En otro estudio se evaluó la combinación tópica de un 1% de amitriptilina con un 0,5% de ketamina¹⁷⁴ y tras 2 días no se apreció ningún efecto significativo. Tras prolongar el estudio a 1 semana, varios pacientes mostraron un alivio significativo del dolor con la combinación de fármacos respecto al placebo.

En otro estudio doble ciego que incluyó a 92 pacientes con dolor neuropático posquirúrgico, neuralgia posherpética y neuropatía diabética dolorosa se evaluó la eficacia de tres tratamientos tópicos respecto al placebo: 2% de amitriptilina, 1% de ketamina o una combinación de un 2% de amitriptilina con un 1% de ketamina¹⁷⁵. Tras 3 semanas de tratamiento no se observó diferencia significativa con ninguna rama de tratamiento y respecto al placebo pero en el estudio de expansión, que alcanzó los 6 meses, 22 pacientes con dolor neuropático posquirúrgico y neuropatía diabética dolorosa disminuyeron el dolor en un 34%, 5 incluso alcanzaron un descenso de un 50% y 1 logró una reducción completa, del 100%¹⁷⁶.

4.2.5. Toxina botulínica tipo A

La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es una potente neurotoxina utilizada habitualmente para el tratamiento de la hiperactividad muscular focal pero se ha visto que también puede tener efectos analgésicos independientes de su acción sobre el tono muscular, posiblemente actuando sobre la inflamación neurogénica¹⁷⁷. Tales mecanismos podrían estar implicados en algunos casos de dolor neuropático periférico y localizado. Asimismo, se ha descrito un estudio en el que tras 12 semanas consiguió aliviar de forma significativa el dolor asociado con la neuropatía diabética¹⁷⁸. Sin embargo, en otro estudio los resultados fueron negativos para la neuralgia posherpética⁸².

4.2.6. Selección de pacientes

Desde un punto de vista clínico siempre resulta útil saber qué pacientes se van a beneficiar más de un tipo concreto de tratamiento pero no siempre resulta fácil hacer esta predicción. Para el caso de los apósitos de lidocaína al 5% se han hecho varios intentos de predecir qué pacientes son los que más se beneficiarían de este fármaco: en unos estudios no ha habido éxito con esta predicción^{179,180} y en

otros solo se ha conseguido averiguar en un pequeño porcentaje de los pacientes incluidos¹⁸¹.

Según los datos mostrados por un estudio retrospectivo sobre 41 pacientes con dolor de espalda con componente neuropático, se identificaron como factores predictivos positivos de respuesta a los apósitos de lidocaína al 5% el dolor localizado, la hiperalgesia y/o alodinia, así como otros síntomas sensoriales positivos, como la disestesia. Por otro lado, se identificaron como factores negativos de respuesta el dolor generalizado y los síntomas sensoriales negativos¹⁸². Otro factor predictivo identificado es no haber recibido tratamiento previo con lidocaína¹⁵⁰. De hecho, las guías de la EFNS y de la NeuPSIG recomiendan la lidocaína tópica en primera línea en pacientes con problemas de tolerabilidad a los tratamientos sistémicos orales, especialmente los frágiles o los de edad avanzada^{82,183}. Sin embargo, se ha de tener especial cuidado en pacientes con daño hepático o renal grave¹³³.

Respecto a los parches de capsaicina de 179 mg (concentración al 8%), se ha comprobado que la respuesta más alta al tratamiento se observó en pacientes con antecedentes de dolor neuropático periférico preexis-

tente de menos de 6 meses, lo que sugiere que podría indicarse este tratamiento de forma precoz¹⁶⁵. En un estudio observacional prospectivo y abierto, pacientes con neuralgia posherpética, lesión nerviosa postraumática o posquirúrgica, polineuropatía sensorial distal asociada al VIH u otro dolor neuropático periférico y una puntuación promedio de dolor diario ≥ 4 recibieron un máximo de 6 parches de capsaicina al 8 % durante 52 semanas, de acuerdo con sus necesidades clínicas, con retratamientos a intervalos de 9-12 semanas¹⁸⁴. En otro estudio 8 semanas después de la aplicación del parche se observó la desaparición o mejora de los síntomas de neuropatía y se redujo al mínimo el entumecimiento (28 %) y al máximo la alodinia (46,6 % de los pacientes)¹⁸⁵. La disminución de la intensidad del dolor se acompañó de una mejora en todos los síntomas de dolor neuropático investigados, en particular de los síntomas de «ganchancia», alodinia, hiperalgesia y parestesia¹⁸⁵.

Otras observaciones sobre el uso en la vida real de los parches de capsaicina, en particular sobre cómo optimizar su aplicación y el manejo apropiado de los pacientes,

ayudará a maximizar su potencial terapéutico¹⁸⁶. En personas con diagnóstico definitivo de dolor neuropático o una condición única de dolor neuropático se han obtenido resultados positivos, con una reducción habitual de los niveles de dolor después del tratamiento con parches de capsaicina al 8 %. Por el contrario, este beneficio no es tan frecuente en pacientes con situaciones complejas de dolor¹⁸⁶.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, el parche de capsaicina al 8 % puede suponer una buena opción en pacientes con insuficiencia renal y hepática, pues este fármaco no tiene ninguna restricción en estas circunstancias. Además, es el único que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la neuropatía en pacientes con VIH¹³⁴. El bloqueo de los canales TRPV1 en este tipo de pacientes constituye la clave para el éxito del tratamiento de las polineuropatías. Además, gracias al tratamiento tópico se pueden reducir al máximo los efectos adversos¹³⁴. El abordaje precoz de estos pacientes con tratamientos tópicos podría ser la primera opción terapéutica.

Capítulo 5

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonica JJ. Definitions and taxonomy of pain. Bonica JJ (ed.). Philadelphia: Lea & Febiger; 1991. p. 18-27.
2. Anand KJ, Craig KD. New perspectives on the definition of pain. Pain. 1996;67(1):3-6;discussion 209-11.
3. Kantar Health. National Health and Wellness Survey. The Global Health and Wellness Report. 2014:[261 p.]. Disponible en: www.KantarHealth.com.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006;10(4):287-333.
5. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology. 2008;70(18):1630-5.
6. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. Arch Neurol. 2003;60(11):1524-34.
7. Glynn C. An approach to the management of the patient with deafferentation pain. Palliat Med. 1989;3(1):13-21.
8. Wall PD. Neuropathic pain and injured nerve: central mechanisms. Br Med Bull. 1991;47(3):631-43.
9. Bennett G. Chronic pain due to peripheral nerve damage: an overview. 3rd ed. Fields H, Liebeskind J (eds.). Edinburg, UK: Churchill Livingstone; 1994. p. 201-23.
10. Portenoy RK. Cancer pain: pathophysiology and syndromes. Lancet. 1992;339(8800):1026-31.
11. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. 2nd ed. Seattle, WA: IASP Press; 1994.
12. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, et al. Towards a mechanism-based classification of pain? Pain. 1998;77(3):227-9.
13. Hansson P, Kinnman E. Unmasking mechanisms of peripheral pain in a clinical perspective. Pain Rev. 1996;3:272-92.
14. Serra J. Tratamiento del dolor neuropático. Es necesario un paso adelante. Rev Soc Esp Dolor. 2002;9:59-60.
15. Gilron I, Jensen TS, Dickenson AH. Combination pharmacotherapy for management of chronic pain: from bench to bedside. Lancet Neurol. 2013;12(11):1084-95.
16. Rodríguez AC, Kang PB. Neuropathic and myopathic pain. Semin Pediatr Neurol. 2016;23(3):242-7.
17. Choi L, Vernon J, Kopach O, Minett MS, Mills K, Clayton PT, et al. The Fabry disease-associated lipid Lyso-Gb3 enhances voltage-gated calcium currents in sensory neurons and causes pain. Neurosci Lett. 2015;594:163-8.
18. Jeong NY, Shin YH, Jung J. Neuropathic pain in hereditary peripheral neuropathy. J Exerc Rehabil. 2013;9(4):397-9.
19. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. Lancet. 2016;388(10045):717-27.
20. Kumar M, Aroor S, Mundkur S, Kumar S. Guillain-Barré syndrome: a clinical study of twenty children. J Clin Diagn Res. 2015;9(1):SC09-12.
21. Borucki AN, Greco CD. An update on complex regional pain syndromes in children and adolescents. Curr Opin Pediatr. 2015;27(4):448-52.
22. Weissmann R, Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review. Pediatr Rheumatol Online J. 2016;14(1):29.
23. Smith BH, Lee J, Price C, Baranowski AP. Neuropathic pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. Br J Anaesth. 2013;111(1):73-9.
24. Centner CM, Bateman KJ, Heckmann JM. Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system. Lancet Neurol. 2013;12(3):295-309.
25. Park HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. Korean J Anesthesiol. 2014;67(1):4-7.
26. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. Annu Rev Neurosci. 2009;32:1-32.
27. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. Pain Pract. 2006;6(1):22-6.
28. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(3):191-8.

29. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3(2):108-19.
30. Ziegler D, Hidvegi T, Curieva I, Bongardt S, Freynhagen R, Sen D, et al. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care.* 2010;33(4):839-41.
31. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2002;18(6):350-4.
32. Shipton E. Post-surgical neuropathic pain. *ANZ J Surg.* 2008;78(7):548-55.
33. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Mico JA, Barutell C, Faile D, et al. High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain.* 2013;17(3):347-56.
34. Davies HTO, Crombie IK, Macrae WA, Rogers KM. Pain clinic patients in northern Britain. *Pain Clinic.* 1992;5:129-35.
35. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain.* 2006;7(4):281-9.
36. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136(3):380-7.
37. Yawn BP, Wollan PC, Weingarten TN, Watson JC, Hooten WM, Melton 3rd LJ. The prevalence of neuropathic pain: clinical evaluation compared with screening tools in a community population. *Pain Med.* 2009;10(3):586-93.
38. Scholten PM, Harden RN. Assessing and treating patients with neuropathic pain. *PM R.* 2015;7(11 Suppl):S257-69.
39. Gilron I, Baron R, Jensen T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(4):532-45.
40. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30(2):191-7.
41. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353(9168):1959-64.
42. Ochoa JL, Torebjörk HE. Paraesthesiae from ectopic impulse generation in human sensory nerves. *Brain.* 1980;103(4):835-53.
43. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(14):7723-30.
44. Siddall PJ, Cousins MJ. Spinal pain mechanisms. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22(1):98-104.
45. Kim HY, Park CK, Cho IH, Jung SJ, Kim JS, Oh SB. Differential changes in TRPV1 expression after trigeminal sensory nerve injury. *J Pain.* 2008;9(3):280-8.
46. Caterina MJ. Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. *Pain.* 2003;105(1-2):5-9.
47. Davis JB, Gray J, Gunthorpe MJ, Hatcher JP, Davey PT, Overend P, et al. Vanilloid receptor-1 is essential for inflammatory thermal hyperalgesia. *Nature.* 2000;405(6783):183-7.
48. Simpson DM, Brown S, Tobias J; NGX-4010 C107 Study Group. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology.* 2008;70(24):2305-13.
49. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011;152(3 Suppl):S2-15.
50. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain.* 2000;16(2 Suppl):S12-20.
51. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1999;173:12-24;discussion 48-52.
52. Mannion RJ, Woolf CJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain.* 2000;16(3 Suppl):S144-56.
53. Delagay JM. *Electrologie. Encycl. Méd. Chir. Kinésithérapie.* 26145 A10. Paris, France: Elsevier; 1989. p. 4.
54. Jones RC, Backonja MM. Review of neuropathic pain screening and assessment tools. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(9):363.
55. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57.
56. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain.* 2005;6(3):149-58.
57. Krause SJ, Backonja MM. Development of a Neuropathic Pain Questionnaire. *Clin J Pain.* 2003;19(5):306-14.
58. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. 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):29-36.
59. Freynhagen R, Baron R, Cockell U, Tölle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin.* 2006;22(10):1911-20.
60. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med.* 2009;6(4):e1000047.
61. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans C, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(7):1357-66.
62. Allegri M, Baron R, Hans C, Correa-Illanes G, Mayoral Rojals V, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):377-84.

63. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997;48(2):332-8.
64. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*. 2004;108(3):248-57.
65. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, et al. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain*. 2009;144(1-2):35-42.
66. Borsook D, Becerra L. How close are we in utilizing functional neuroimaging in routine clinical diagnosis of neuropathic pain? *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(3):223-9.
67. Rosen BR, Buckner RL, Dale AM. Event-related functional MRI: past, present, and future. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998;95(3):773-80.
68. Turner R. Magnetic resonance imaging of brain function. *Am J Physiol Imaging*. 1992;7(3-4):136-45.
69. Fomberstein K, Qadri S, Ramani R. Functional MRI and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(5):588-93.
70. Davis KD. Neuroimaging of pain: what does it tell us? *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(2):116-21.
71. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron*. 2008;60(4):570-81.
72. Sundgren PC, Dong Q, Gómez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. *Neuroradiology*. 2004;46(5):339-50.
73. Tung KW, Behera D, Biswal S. Neuropathic pain mechanisms and imaging. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2015;19(2):103-11.
74. Ross MA. Electrodiagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Clin*. 2012;30(2):529-49.
75. Lauria G, Lombardi R. Skin biopsy in painful and immune-mediated neuropathies. *J Peripher Nerv Syst*. 2012;17 Suppl 3:38-45.
76. Wang L, Hilliges M, Jernberg T, Wiegleb-Edstrom D, Johansson O. Protein gene product 9.5-immunoreactive nerve fibres and cells in human skin. *Cell Tissue Res*. 1990;261(1):25-33.
77. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):903-12, e44-9.
78. Buonocore M. Unilateral peripheral neuropathic pain: The role of neurodiagnostic skin biopsy. *World J Clin Cases*. 2014;2(2):27-31.
79. Argoff CE. Pharmacologic management of chronic pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2002;102(9 Suppl 3):S21-7.
80. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118(3):289-305.
81. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-888.
82. 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(2):162-73.
83. Gilron I. Treatment of neuropathic pain: antiepileptic and antidepressant drugs educational objectives. En: Sommer C, Raja SN (eds.). *Pain*. Washington: IASP Press; 2014. p. 225-37.
84. Freynhagen R, Serpell M, Emir B, Whalen E, Parsons B, Clair A, et al. A comprehensive drug safety evaluation of pregabalin in peripheral neuropathic pain. *Pain Pract*. 2015;15(1):47-57.
85. Hansson PT, Attal N, Baron R, Cruccu G. Toward a definition of pharmacoresistant neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2009;13(5):439-40.
86. Torrance N, Ferguson JA, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Neuropathic pain in the community: more under-treated than refractory? *Pain*. 2013;154(5):690-9.
87. Ficha técnica pregabalina (Lytrica® Pfizer Ltd.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf.
88. Ficha técnica gabapentina (Neurontin®, Parke Davis, S.L.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/60621/FichaTecnica_60621.html.
89. Ficha técnica duloxetine (Cymbalta®, Eli Lilly Nederland B.V.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000572/WC500036781.pdf.
90. Ficha técnica venlafaxina (Zaredrop®, Italfarmaco, S.A.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73903/FichaTecnica_73903.html.
91. Ficha técnica tramadol (Tioner®, Grünenthal Pharma, S.A.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/62016/FichaTecnica_62016.html.
92. Ficha técnica tapentadol (Palaxia®, Grünenthal Pharma, S.A.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/73239/FichaTecnica_73239.html.
93. Benbow SJ, MacFarlane IA. Painful diabetic neuropathy. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1999;13(2):295-308.

94. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med*. 1996;335(1):32-42.
95. Karlsten R, Gordh T. How do drugs relieve neurogenic pain? *Drugs Aging*. 1997;11(5):398-412.
96. Carter GT, Galer BS. Advances in the management of neuropathic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2001;12(2):447-59.
97. Ross EL. The evolving role of antiepileptic drugs in treating neuropathic pain. *Neurology*. 2000;55(5 Suppl 1):S41-6;discussion S54-8.
98. Li CY, Zhang XL, Matthews EA, Li KW, Kurwa A, Boroujerdi A, et al. Calcium channel $\alpha 2\delta 1$ subunit mediates spinal hyperexcitability in pain modulation. *Pain*. 2006;125(1-2):20-34.
99. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME, et al. Upregulation of dorsal root ganglion ($\alpha 2\delta$) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci*. 2001;21(6):1868-75.
100. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain*. 2011;152(5):1018-23.
101. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-de Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010;74(5):413-20.
102. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, et al. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2013;13(6):485-96.
103. Stevens MJ, Li F, Drel VR, Abatan OI, Kim H, Burnett D, et al. Nicotinamide reverses neurological and neurovascular deficits in streptozotocin diabetic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(1):458-64.
104. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: advantage of novel drugs over old drugs? *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 2:S414-9.
105. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2005;116(1-2):109-18.
106. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med*. 2005;6(5):346-56.
107. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the $\alpha 4\beta 2$ neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012;153(4):862-8.
108. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology*. 2006;67(8):1411-20.
109. Tanenberg RJ, Irving CA, Risser RC, Ahl J, Robinson MJ, Skljarevski V, et al. Duloxetine, pregabalin, and duloxetine plus gabapentin for diabetic peripheral neuropathic pain management in patients with inadequate pain response to gabapentin: an open-label, randomized, noninferiority comparison. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(7):615-26.
110. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The «COMBO-DN study»-a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2013;154(12):2616-25.
111. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012;35(12):2451-8.
112. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care*. 2011;34(4):818-22.
113. Raskin J, Wang F, Pritchett YL, Goldstein DJ. Duloxetine for patients with diabetic peripheral neuropathic pain: a 6-month open-label safety study. *Pain Med*. 2006;7(5):373-85.
114. Skljarevski V, Desai D, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, Gross JL, et al. Evaluating the maintenance of effect of duloxetine in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(7):623-31.
115. 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(3):697-706.
116. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(24):3043-52.
117. NICE Clinical Guideline. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings [citado en enero de 2017]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>.
118. Buss T, Leppert W. Opioid-induced endocrinopathy in cancer patients: an underestimated clinical problem. *Adv Ther*. 2014;31(2):153-67.
119. Edlund MJ, Martin BC, Russo JE, DeVries A, Braden JB, Sullivan MD. The role of opioid

- prescription in incident opioid abuse and dependence among individuals with chronic noncancer pain: the role of opioid prescription. *Clin J Pain*. 2014;30(7):557-64.
120. Schiltenswolf M, Akbar M, Hug A, Pfüller U, Gantz S, Neubauer E, et al. Evidence of specific cognitive deficits in patients with chronic low back pain under long-term substitution treatment of opioids. *Pain Physician*. 2014;17(1):9-20.
 121. Steigerwald I, Müller M, Davies A, Samper D, Sabatowski R, Baron R, et al. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(6):911-36.
 122. Gálvez R, Schäfer M, Hans C, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: results of an open-label, phase 3b study. *Adv Ther*. 2013;30(3):229-59.
 123. Baron R, Likar R, Martín-Mola E, Blanco FJ, Kennes L, Müller M, et al. Effectiveness of tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR for the management of severe chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 study. *Pain Pract*. 2016;16(5):580-99.
 124. Baron R, Jansen JP, Binder A, Pombo-Suárez M, Kennes L, Müller M, et al. Tolerability, safety, and quality of life with tapentadol prolonged release (PR) compared with oxycodone/naloxone PR in patients with severe chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. *Pain Pract*. 2016;16(5):600-19.
 125. Nurmikko TJ, Serpell MG, Höggarb B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007;133(1-3):210-20.
 126. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(6):812-9.
 127. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013;260(4):984-97.
 128. Ellis RJ, Toperoff W, Vaida F, van den Brande G, Gonzales J, Gouaux B, et al. Smoked medicinal cannabis for neuropathic pain in HIV: a randomized, crossover clinical trial. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(3):672-80.
 129. Davis GP, Compton MT, Wang S, Levin FR, Blanco C. Association between cannabis use, psychosis, and schizotypal personality disorder: findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Schizophr Res*. 2013;151(1-3):197-202.
 130. Hall W, Degenhardt L. Cannabis and the increased incidence and persistence of psychosis. *BMJ*. 2011;342:d719.
 131. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol*. 2005;19(2):187-94.
 132. Zur E. Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *Clin J Pain*. 2014;30(1):73-91.
 133. Ficha técnica apósito adhesivo de lidocaína al 5 % (Versatis®. Grünenthal Pharma, S.A.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/71848/FichaTecnica_71848.html.
 134. Ficha técnica parche cutáneo de capsaicina 179 mg (Qutenza®. Astellas Pharma Europe, B.V.) [citado en enero de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000909/WC500040453.pdf.
 135. Haanpaa M, Cruccu G, Nurmikko TJ, McBride WT, Docu Axelrad A, Bosilkov A, et al. Capsaicin 8 % patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2016;20(2):316-28.
 136. Gálvez Mateos R, Ribera Canada MV, Pérez Hernández C, Micó Segura AA. Guía de práctica clínica sobre el tratamiento farmacológico del dolor neuropático periférico en Atención Primaria: Master Line y Prodigio SL; 2016.
 137. Cummins TR. Setting up for the block: the mechanism underlying lidocaine's use-dependent inhibition of sodium channels. *J Physiol*. 2007;582(Pt 1):11.
 138. Wehrfritz A, Leffler A, Namer B, Müller C, Koppert W. Topical lidocaine in a human pain model reduces pain sensation and quantity of epidermal nerve fibres. *Eur J Pain*. 2009;13(Suppl):S128 (Abstract 425).
 139. Bhaskar A, Mittal R. Local therapies for localised neuropathic pain. *Rev Pain*. 2011;5(2):12-20.
 140. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3 Suppl):S3-14.
 141. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(3):237-51.
 142. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16(8):445-67.

143. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bosl I, Baron R. Topical 5 % lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig.* 2009;29(6):393-408.
144. Bischoff JM, Petersen M, Uceyler N, Sommer C, Kehlet H, Werner MU. Lidocaine patch (5 %) in treatment of persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology.* 2013;119(6):1444-52.
145. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden III JD, et al. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer.* 2009;17(4):451-60.
146. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. 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 Neuropathic Pain Scale. *Clin J Pain.* 2002;18(5):297-301.
147. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80(3):533-8.
148. Meier T, Wasner G, Faust M, Kuntzer T, Ochsner F, Hueppe M, et al. Efficacy of lidocaine patch 5 % in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain.* 2003;106(1-2):151-8.
149. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1996;65(1):39-44.
150. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5 % lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(7):1663-76.
151. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD010958.
152. Delorme C, Navez ML, Legout V, Deleens R, Moysé D. Treatment of neuropathic pain with 5 % lidocaine-medicated plaster: Five years of clinical experience. *Pain Res Manag.* 2011;16(4):259-63.
153. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boels I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5 % lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(5):1295-305.
154. Sabatowski R, Hans G, Tacken I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long-term treatment up to 4 years with 5 % lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(8):1337-46.
155. Wagner T, Poole C, Roth-Daniek A. The capsaicin 8 % patch for neuropathic pain in clinical practice: a retrospective analysis. *Pain Med.* 2013;14(8):1202-11.
156. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain.* 2010;11(6):579-87.
157. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Jr, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1106-12.
158. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* 2011;12(1):99-109.
159. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8 % patch in painful diabetic peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Pain.* 2017;18(1):42-53.
160. Vinik AI, Perrot S, Vinik EJ, Pazdera L, Jacobs H, Stoker M, et al. Capsaicin 8 % patch repeat treatment plus standard of care (SOC) versus SOC alone in painful diabetic peripheral neuropathy: a randomised, 52-week, open-label, safety study. *BMC Neurol.* 2016;16(1):251.
161. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8 % dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59(2):126-33.
162. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(2):CD007393.
163. Gavale R, Moyle G, Nurmiikko T (eds.). Capsaicin 8 % patch (Qutenza™) repeat treatment reduced pain and improved PGIC in a broad range of peripheral neuropathic pain aetiologies (Abstract EFIC5-0887). 9th Congress of the European Pain Federation (EFIC); 2015 September 2-5; Vienna, Austria.
164. Gavale R (ed.). Safety, tolerability and sensory perception following capsaicin 8 % patch (Qutenza™) repeat treatment in peripheral neuropathic pain: STRIDE study

- (Abstract EFIC5-1232). 9th Congress of the European Pain Federation (EFIC); 2015 September 2-5; Viena, Austria.
165. Maihofner CG, Heskamp ML. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain*. 2014;18(5):671-9.
 166. Chambers C, Poole C, Berni E, Odeyemi I, Thomas R, Currie CJ. Treatment of neuropathic pain with the capsaicin 8 % patch QutenzaTM: evaluation of time to retreatment, patch usage and pain alleviation. *Value Health*. 2014;14(3):A224.
 167. Li C, Sekiyama H, Hayashida M, Takeda K, Sumida T, Sawamura S, et al. Effects of topical application of clonidine cream on pain behaviors and spinal Fos protein expression in rat models of neuropathic pain, postoperative pain, and inflammatory pain. *Anesthesiology*. 2007;107(3):486-94.
 168. Romero-Sandoval A, Bynum T, Eisenach JC. Analgesia induced by perineural clonidine is enhanced in persistent neuritis. *Neuroreport*. 2007;18(1):67-71.
 169. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain*. 1995;60(3):267-74.
 170. Davis KD, Treede RD, Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*. 1991;47(3):309-17.
 171. Epstein JB, Grushka M, Le N. Topical clonidine for orofacial pain: a pilot study. *J Orofac Pain*. 1997;11(4):346-52.
 172. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, et al. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(9):1815-23.
 173. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2008;24(1):51-5.
 174. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J. A pilot study examining topical amitriptyline, ketamine, and a combination of both in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2003;19(5):323-8.
 175. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2 % amitriptyline and 1 % ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology*. 2005;103(1):140-6.
 176. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain*. 2005;6(10):644-9.
 177. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*. 2008;64(3):274-83.
 178. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology*. 2009;72(17):1473-8.
 179. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: topical lidocaine is effective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol*. 2005;252(6):677-86.
 180. Herrmann DN, Pannoni V, Barbano RL, Pennella-Vaughan J, Dworkin RH. Skin biopsy and quantitative sensory testing do not predict response to lidocaine patch in painful neuropathies. *Muscle Nerve*. 2006;33(1):42-8.
 181. Demant DT, Lund K, Finnerup NB, Vollert J, Maier C, Segerdahl MS, et al. Pain relief with lidocaine 5 % patch in localized peripheral neuropathic pain in relation to pain phenotype: a randomised, double-blind, and placebo-controlled, phenotype panel study. *Pain*. 2015;156(11):2234-44.
 182. Nicolaou A, Nicholson B, Hans G, Brasseur L. Outcome predictors for treatment success with 5 % lidocaine medicated plaster in low back pain with neuropathic components and neuropathic pain after surgical and nonsurgical trauma. *J Pain Res*. 2011;4:25-38.
 183. Attal N, Bouhassira D, Baron R, Dostrovsky J, Dworkin RH, Finnerup N, et al. Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome? *Eur J Pain*. 2011;15(5):441-3.
 184. Gálvez R, Navez ML, Moyle G, Maihofner C, Stoker M, Ernault E, et al. Capsaicin 8 % patch repeat treatment in non-diabetic peripheral neuropathic pain: A 52-week, open-label, single-arm, safety study. *Clin J Pain*. 2016:[Epub ahead of print].
 185. Maihofner C, Heskamp ML. Prospective, non-interventional study on the tolerability and analgesic effectiveness over 12 weeks after a single application of capsaicin 8 % cutaneous patch in 1044 patients with peripheral neuropathic pain: first results of the QUEPP study. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):673-83.
 186. Wagner T, Roth-Daniek A, Sell A, England J, Kern KU. Capsaicin 8 % patch for peripheral neuropathic pain: review of treatment best practice from 'real-world' clinical experience. *Pain Manag*. 2012;2(3):239-50.



Producido por:



Content Ed Net®
INTERNATIONAL MEDICAL PUBLISHING SOLUTIONS