

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**NOVEDADES FARMACOTERAPÉUTICAS EN EL
MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO, ASÍ COMO LA
EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES
SEGÚN BIBLIOGRAFÍA COMPRENDIDA ENTRE EL
AÑO 2012 Y 2017**

Tesis para optar al grado de Licenciatura en Farmacia

KATHERINE IVANNIA VARGAS QUESADA

Tutor:

DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

Lector:

GERARDO QUIRÓS VENEGAS

**SAN JOSÉ, COSTA RICA
AGOSTO, 2017**

Tabla de contenido

Planteamiento del problema	1
Objetivo General.....	2
Objetivos Específicos	2
Justificación.....	2
Antecedentes	4
Internacionales.....	5
Nacionales	7
Proyecciones.....	9
Capítulo II: Marco referencial.....	10
Generalidades del sistema nervioso.....	10
Definición de dolor	10
Clasificación del dolor.....	11
Según evolución.....	11
Según patogenia.	12
Según curso.....	13
Según intensidad.	14
Escala del dolor según la OMS.....	14
Escala de medición del dolor	16
Escala visual analógica (EVA).	16
Escala de comportamiento.	16
Escala de rostros.	17
Escala de valoración funcional de Karnofsky.....	17
Dolor neuropático.....	18
Definición	18
Mecanismo patológico.....	20
Características.....	20
Causas	21
Diagnóstico	22

Escala de LANSS.....	23
Estudio electrofisiológico.	24
Examen del sistema nervioso autonómico.....	24
Enfermedades que cursan con dolor neuropático.....	24
Esclerosis múltiple.....	24
Neuralgia trigeminal.	25
Neuropatía diabética.	25
Neuralgia pos-herpética.	26
Lesión a la médula espinal.....	26
Dolor fantasma en extremidades.....	27
Neuropatía periférica asociada al VIH.....	27
Dolor neuropático relacionado con cáncer.....	28
Dolor de espalda con componentes neuropáticos.	28
Dolor neuropático en la enfermedad de Parkinson.	29
Tratamiento.....	29
Opioides.	31
Antidepresivos.	31
Anticonvulsivos.	32
Anestésicos locales.	32
Ketamina.....	33
Novedades terapéuticas.....	33
Mentol.....	33
Baclofeno.....	33
Capsaicina.....	34
Ranolazina.....	34
Tapentadol.....	34
Tanezumab.....	35
Hesperidina.....	35
Toxina botulínica.....	35
Alopregnanolona.....	36
Palmitoiletanolamida.....	36

Células madre adultas.....	36
Papel del farmacéutico.....	43
Capítulo III: Marco metodológico.....	45
Criterios de inclusión.....	45
Criterios de exclusión	45
Categorías de análisis	46
Capítulo IV: Análisis de resultados.....	47
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones	69
Conclusiones.....	69
Recomendaciones	70
Referencias bibliográficas	71

Lista de figuras

Figura 1: Escala analgésica de la OMS	14
Figura 2: Escala EVA.....	16
Figura 3: Escala para niños mayores de 5 años.....	17

Lista de tablas

Tabla 1: Escala de Karnofsky.....	18
Tabla 2: Síntomas y signos asociados al dolor neuropático.....	21
Tabla 3: Criterios de diagnóstico.....	22
Tabla 4: Escala de LANSS.....	23
Tabla 5: Líneas de tratamiento en el manejo del dolor neuropático.	29
Tabla 6: Fármacos en el dolor neuropático.....	38

Resumen

La presente investigación aborda el tema del dolor neuropático y el análisis de las nuevas terapias farmacológicas desarrolladas en la industria para su control, así como la eficacia de los tratamientos utilizados actualmente en dicha patología. El dolor de tipo nervioso es una enfermedad crónica grave que afecta la calidad de vida de los pacientes, en donde su terapia actual para el alivio del dolor resulta en ocasiones mínima o ineficaz.

El dolor neuropático se debe a un daño directo sobre el nervio producto de una lesión o indirecto, frente al antecedente de una patología que altera su funcionamiento, evocando una sensación dolorosa, generalmente espontánea, continua y punzante. Se estima que posee una prevalencia hasta del 5 % en la población, y que 15 de cada 100 pacientes que acuden a la consulta, lo presentan, pero su escasa información en cuanto al diagnóstico lo hace ser tratado farmacológicamente como un dolor agudo.

Para el desarrollo de esta investigación, se realizará un análisis de los artículos publicados entre los años 2012 y 2017 sobre el dolor neuropático, resaltando la importancia y curso del estudio planteado, así como sus resultados más relevantes. Se utilizarán artículos de revistas como Redalyc, Scielo, Elsevier, entre otros, así como tesis publicadas en los últimos años.

Las nuevas opciones terapéuticas para el manejo del dolor neuropático brindan efectividad y seguridad a los pacientes con una aparición mínima de efectos secundarios, en comparación con los fármacos cotidianos; además, su sospecha durante el ejercicio farmacéutico debe ser referida a la consulta médica y en conjunto brindar una atención responsable y satisfactoria al paciente, con el fin de garantizar una mejoría en su calidad de vida.

Palabras clave: dolor crónico, dolor neuropático, diagnóstico clínico, tratamiento farmacológico y eficacia.

Capítulo I: Introducción

Planteamiento del problema

El dolor agudo y crónico son los síntomas que más aquejan a la sociedad actualmente; sin embargo, no se debe siempre a la misma causa, por lo que debe ser abordado farmacológicamente de acuerdo con la situación del paciente. El dolor neuropático es un padecimiento crónico que cada día va más en aumento y es cada vez más frecuente en la consulta médica y farmacéutica; este problema afecta la calidad de vida de los pacientes, tanto física, psicológica como socialmente; y puede manifestarse de forma espontánea, es decir, sin que exista un daño ya establecido.

“El dolor afecta al 80% de la población mundial y un 30% lo padece de forma crónica, convirtiéndose en un problema de salud pública” (XV Congreso Mundial del Dolor, 2014, p.1). De acuerdo con lo mencionado anteriormente, se puede afirmar que el dolor es un síntoma que aqueja a gran parte de la población, y que conforme los años avanzan, va en ascenso.

Para un correcto abordaje terapéutico del dolor, es indispensable conocer el mecanismo por el cual se da este proceso; además de las características más importantes que posee para su correcta identificación y tratamiento. Según Álvarez (2017) el desconocimiento con respecto al diagnóstico de un dolor más allá de su origen, conlleva a una terapia farmacológica errónea que compromete la calidad de vida los pacientes.

Los medicamentos empleados actualmente en el dolor neuropático pueden generar para algunos pacientes tolerancia a sus efectos, resultando por lo tanto ineficaces, así como, tomando en consideración las condiciones del paciente, se debe escoger el medicamento idóneo para cada uno de ellos. El descuido por parte de los profesionales en salud con respecto a las actualizaciones farmacológicas y sintomatológicas, en este tipo de dolor, podría limitar su prescripción o recomendación, descartando así la posibilidad de mejorar la calidad de vida del paciente.

Ante la situación expuesta en este trabajo de investigación, se plantea la siguiente interrogante: ¿Existen nuevas terapias farmacológicas en el mercado para el manejo del dolor neuropático, y cuál es la eficacia de los medicamentos actualmente utilizados? Para el presente trabajo de investigación se realizará un análisis exhaustivo de los artículos publicados en los últimos años con respecto al diagnóstico, tratamiento y novedades farmacoterapéuticas en el dolor neuropático.

Objetivos

Objetivo General

Analizar las novedades farmacoterapéuticas en el manejo del dolor neuropático, así como la eficacia de los tratamientos actuales, según la bibliografía comprendida entre los años 2012 y 2017.

Objetivos Específicos

- Mencionar los principales fármacos utilizados en el manejo del dolor neuropático.
- Comparar la eficacia de las nuevas opciones terapéuticas y los medicamentos ya utilizados actualmente, en el tratamiento del dolor neuropático.
- Describir el papel del farmacéutico en el abordaje farmacológico del dolor neuropático.
- Mencionar el mecanismo de acción de nuevas posibles dianas implicadas en el dolor neuropático para el desarrollo de fármacos.

Justificación

El presente tema de investigación posee gran relevancia social, ya que trata del dolor neuropático, una clasificación de dolor crónico muy común hoy en día, en la salud pública, siendo así una de las consultas más frecuentes en las farmacias y consultorios médicos como un dolor exagerado, que en ocasiones es tratado como un dolor agudo. El dolor crónico puede aquejar a la población en general, desde edades tempranas hasta edades adultas, cursando o no con alguna enfermedad o condición. Se estima que en América Latina el dolor neuropático

afecta al 2 % de la población y 15 de cada 100 pacientes que acuden a la consulta médica, por causa del dolor, sufren dolor neuropático. (Guevara, 2006)

El dolor neuropático posee una elevada prevalencia en la sociedad y, por consiguiente, en los servicios de urgencias. Sin embargo, a pesar de la elevada prevalencia y sus manifestaciones clínicas, en muchos de los casos pasa desapercibido, esto porque no se establece la posibilidad diagnóstica para dolor neuropático por su desconocimiento clínico. (Álvarez, 2017) Por lo que se demuestra la importancia de conocer el abordaje diagnóstico y farmacológico en el dolor neuropático, así como los factores que van a permitir individualizar la farmacoterapia en los pacientes, tales como la edad, medicamentos y enfermedades concomitantes, esto con el fin de evitar las posibles interacciones con los fármacos empleados para esta patología.

El desconocimiento en las actualizaciones farmacológicas y sintomatológicas limita en muchas ocasiones la acción y recomendación de los profesionales en salud, por lo que se busca informar a los mismos sobre las pautas a seguir para la sospecha en un diagnóstico por dolor neuropático, así como los beneficios de los medicamentos que ofrece el mercado farmacéutico, para brindarle una atención integral en salud a la población que sufre dolor diario por una lesión a nivel nervioso.

Los medicamentos utilizados en el dolor neuropático no han demostrado efectividad total y exclusiva, los más utilizados son coadyuvantes del dolor, ya que los analgésicos comunes no brindan mayores beneficios (Montes, Quijano y Retamoso, 2010), estos corresponden en su mayoría a los antidepresivos, así como anticonvulsivos y opiáceos; todos estos con efectos adversos importantes que ven involucrada la falta de adherencia a los tratamientos, además del abuso de los mismos para alcanzar mayores concentraciones analgésicas.

Los medicamentos anteriormente mencionados, no son los únicos disponibles para el tratamiento del dolor neuropático, sin embargo, al ser los más conocidos, resultan ser los más prescritos en el ámbito profesional de la salud. Es por este motivo que la presente investigación posee una excelente viabilidad, debido a que busca dar a conocer las nuevas opciones de

tratamiento existentes en el mercado, así como estudios realizados con estos y futuras opciones para su puesta en práctica durante la consulta médica o recomendación farmacéutica.

No obstante, esta investigación, además de informar a los profesionales de la salud, beneficiará a los pacientes y población en general, ya que será una fuente de información para aquellos que padecen de dolor crónico, específicamente, dolor neuropático; informando de qué trata esta patología, su identificación, así como los aspectos farmacológicos de los medicamentos que consumen y las distintas opciones existentes que pueden presentarle los encargados en salud durante la consulta.

De acuerdo con lo mencionado, resulta importante para quienes sean informados con el estudio realizado y el autor de la investigación; ya que como se sabe, los profesionales en salud son de gran importancia para la atención integral de la población en general, en cuanto a salud se refiere. Por lo tanto, se pretende reforzar la información ya conocida y resolver problemas de desconocimiento diagnóstico y farmacológico, por medio de una revisión bibliográfica exhaustiva en lo que compete al tema del dolor neuropático.

Antecedentes

Desde las civilizaciones antiguas, se han registrado en piedra relatos de dolor y tratamientos utilizados como el calor y la presión, relacionando el dolor con el diablo, magia y demonios por la intensidad con que se presentaba; durante 1664, René Descartes describió lo que aún se conoce como la “vía del dolor”, ilustrando su mecanismo a través de partículas de fuego en contacto con partes de la piel, que viajan al cerebro y producen dicha sensación, generando la idea de que el cerebro y el sistema nervioso tienen el papel de producir la percepción del dolor. Con el pasar de los años, se han descrito clasificaciones de dolor, entre ellos el que más afecta la calidad de vida de los pacientes, el dolor crónico, dentro del cual se presenta el dolor neuropático. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2006)

Para la recolección de los antecedentes nacionales e internacionales asociados a esta investigación, se utilizaron bases de datos electrónicas como Binass, Elsevier, Redalyc y Scielo;

en cuanto a bases de datos a nivel nacional, se destacan las bibliotecas de las diferentes universidades de Costa Rica como la Universidad de las Ciencias Médicas, Universidad de Costa Rica, Universidad Iberoamericana, Universidad Internacional de las Américas y Universidad Latina.

Internacionales

De acuerdo con el estudio realizado por Freynhagen, Strojek, y Giesing en el año 2005, titulado *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixeddose regimens (Eficacia de la pregabalina en el dolor neuropático durante 12 semanas por medio de un estudio randomizado, doble ciego multicéntrico, controlados con regímenes de dosis fija y placebo)*, se realizó una evaluación científica, aleatoria y doble ciego, en donde se evaluó la efectividad de la pregabalina en pacientes con neuralgia postherpética o neuropatía diabética periférica dolorosa.

Algunos de los pacientes consumieron placebo y otros pregabalina a dosis de 300 mg/día durante una semana y 600 mg / día durante 11 semanas. Al término de 12 semanas se redujo el dolor y se dio una reducción de la interrupción del sueño provocado por el dolor. La importancia de este estudio refleja que el uso de la pregabalina en el tratamiento del dolor crónico es efectivo, sin embargo, presenta muchos efectos adversos en los pacientes, así como el efecto placebo resultó aliviar el dolor, por lo que se deduce que algunos de los malestares en los pacientes poseen un efecto psicológico.

En su artículo *Tapendalol retard en el dolor crónico intenso*, Torres (2012) expone el Tapendalol como un fármaco analgésico de acción central de última generación, con una acción sinérgica por su agonismo μ -opioide y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. Este medicamento resulta muy efectivo y eficaz en el tratamiento del dolor, principalmente por artrosis, dolor lumbar y por neuropatías diabéticas; así como una ventaja frente a los opioides usuales por sus pocos efectos secundarios.

Este artículo resulta de gran ayuda en la investigación, ya que demuestra que parte de los nuevos medicamentos utilizados para el dolor crónico resultan aún más efectivos a los actuales con un porcentaje mucho menor de efectos adversos, evitándole así inconvenientes a los pacientes en cuanto a la adherencia a su tratamiento. Además, garantiza ser una opción para aquellos pacientes que han demostrado tolerancia a los actualmente utilizados.

Según la Revista Médica Española (ISSST), en su artículo *Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento* (2014), se menciona que una de las causas más comunes del dolor neuropático es la amputación de algún miembro, provocándolo varios días a la semana con una duración de 6-10 horas al día con una intensidad EVA de 3 a 8. Para este trastorno, se menciona que el uso de AINES es muy poco satisfactorio, siendo, por lo tanto, ineficaz como tratamiento.

Lo mencionado anteriormente es importante para la investigación realizada en este trabajo, ya que define los medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento del dolor neuropático, además, demuestra que el uso de AINES resulta ineficaz como tratamiento, ya que causan más efectos adversos que beneficios; esto porque sus efectos farmacológicos no son específicamente a nivel nervioso.

Según Intiso, et al., en su artículo *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation (Toxina botulínica tipo A para el tratamiento del dolor neuropático en neuro rehabilitación)* publicado en el año 2015, se plantea el uso de la toxina botulínica como complemento terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático, ya que ayuda a reducir la espasticidad nerviosa al inhibir sustancias neurotransmisoras hasta por varios meses, reduciendo así la frecuencia de administración en comparación con otros fármacos.

Esta investigación es de gran utilidad para el trabajo, ya que presenta la toxina botulínica como una opción novedosa farmacológica asociada con otros tratamientos para el manejo del dolor ocasionado por una lesión a nivel nervioso, ya que controla distintas sustancias implicadas, describe que su efecto terapéutico se debe a una acción indirecta de toxina en el sistema nervioso.

De acuerdo con el artículo *Therapeutic Strategies for Neuropathic Pain: Potential Application of Pharmacosynthetics and Optogenetics (Terapéuticas estratégicas en dolor neuropático: aplicación potencial de la Farmacosíntesis y Optogenética)* publicado por Gum Lee y Sang Kim en el año 2016 se explica que las expresiones proteicas en las secuencias del ARN complican el alivio del dolor neuropático, así como la expresión de los canales tridopsins y hodopsins inhibitorios en células dañadas podrían atenuar el dolor. Sin embargo, estas estrategias no han sido tan satisfactorias.

Por lo tanto, este estudio es de gran relevancia clínica, ya que explica que a nivel de las secuencias de ARN y canales implicados en el dolor, se podría encontrar una posible solución al manejo y control del dolor neuropático, que aunque, además, explica aún no han sido resultados satisfactorios, son base importante para el descubrimiento de nuevas opciones de tratamiento.

Nacionales

En el año 2009, se realizó la tesis, *Abordaje terapéutico que recomiendan en la actualidad las farmacias comunitarias del Valle Central de Costa Rica, para el tratamiento del dolor neuropático* por parte de Jiménez en la Universidad Iberoamericana (UNIBE). Dicho trabajo abarca, mediante análisis en distintas farmacias cadena del país, las opciones de tratamiento que los profesionales farmacéuticos brindan a los pacientes con dolor neuropático, entre ellos los AINES para un alivio mínimo temporal, ya que no es el tratamiento en estos casos.

Siendo así la recomendación profesional farmacéutica un enlace importante con el paciente para remitir a la consulta médica, con el fin de obtener una opción de tratamiento más centralizada. Por lo tanto, este estudio es de importancia en la investigación, ya que demuestra la acción del farmacéutico durante la recomendación farmacológica en el dolor crónico de tipo nervioso, así como el papel responsable en cuanto a la no dispensación imprudente relacionada con aquellos medicamentos que requieren receta médica.

En diciembre del año 2010, se realizó la tesis *Investigación en pacientes con dolor neuropático y en farmacéuticos en San Vito de Coto Brus, para analizar el uso y conocimiento de los pacientes referente al tratamiento farmacológico*, por parte de Rivera en la Universidad Internacional de las Américas (UIA). Dicho trabajo plantea que existe mucho desconocimiento sobre el dolor crónico, tipo nervioso, por parte de los profesionales en salud, además, tiene como objetivo determinar la adherencia al tratamiento que siguen los pacientes y el grado de conocimiento por parte de los profesionales en salud, mediante consultas y encuestas.

Se concluyó que el 67 % de los encuestados presentan otras enfermedades diferentes al dolor y que, además, el 45 % de los pacientes con dolor neuropático indicaron que su percepción debido al tratamiento utilizado, ha brindado una mejoría mínima; mientras que un 34 % considera que los efectos del tratamiento son más molestos que el dolor que presentan. Este antecedente resulta de mucha importancia para esta investigación, ya que refleja el gran desconocimiento por parte de los profesionales en salud sobre dicha clasificación de dolor, así como la baja eficiencia de los medicamentos utilizados por los pacientes para esta patología.

Para el año 2015, se realizó la tesis *Respuesta del tratamiento farmacológico para el dolor crónico de tipo no oncológico en pacientes atendidos en la Clínica del Dolor de H.N.G.G.R.B.C, (Hospital Nacional de Geriatria y Gerontología Dr. Raúl Blanco Cervantes)*, durante el período de enero del 2014 a enero del 2015, por parte de Vindas en la Universidad de Costa Rica (UCR). Este estudio buscaba conocer la respuesta de los pacientes con dolor crónico frente a los distintos medicamentos existentes utilizados para el manejo del dolor, abarcando analgésicos y antiinflamatorios comunes, así como los antidepresivos.

El estudio anterior es de ayuda para la investigación realizada, ya que permite conocer la respuesta y eficacia de los medicamentos normalmente utilizados para el dolor, en el dolor neuropático, demostrando así las estadísticas de adherencia por parte de los pacientes al tratamiento, de acuerdo con la respuesta que poseen frente a estos. Siendo así importante, la inclusión de una atención integral y la correcta farmacología en cada caso, para mejorar el compromiso con el tratamiento sin afectar la calidad de vida de los pacientes.

Proyecciones

- Con el desarrollo de este trabajo de investigación, se pretende que la información recopilada genere utilidad en el gremio de los profesionales en salud, mediante los descubrimientos acerca de las novedades farmacológicas y diagnósticas referentes al tema de investigación. Estas novedades ya han sido puestas en práctica en países más avanzados y han conseguido el objetivo de minimizar los efectos adversos y mejorar el alivio de los síntomas que esta enfermedad trae consigo.
- Por lo tanto, se pretende que la información sea publicada y llegue al conocimiento de médicos y farmacéuticos, quienes corresponden a la primera línea de consulta, en cuanto a salud se refiere; así como al público en general interesado en conocer más sobre esta patología y a aquellos que tengan como objetivo realizar nuevas investigaciones relacionadas y contribuir con mayor conocimiento acerca de nuevas estrategias de tratamiento, posterior a la publicación de dicha investigación.

Capítulo II: Marco referencial

En el siguiente capítulo, se describirán los conceptos importantes relacionados con el dolor y su mecanismo de acción; así mismo, para la categoría del dolor neuropático, abarcando su clasificación y enfermedades que cursan con este, además de las opciones de tratamiento actuales.

Generalidades del sistema nervioso

Según Porth (2013), el sistema nervioso abarca el sistema nervioso central (SNC) (encéfalo y médula espinal) y el sistema nervioso periférico; este último se encuentra distribuido a lo largo del organismo, llevando así cualquier estímulo o dato al SNC para su procesamiento y transmisión a los órganos efectores. Explica que existen dos tipos de células principales, las neuronas y las células de soporte, quienes ayudan a la transmisión de un estímulo y brindan soporte metabólico y protección. (p.829)

El sistema nervioso periférico abarca el sistema somato sensitivo, el cual proporciona la realidad de las sensaciones corporales, siendo así el sistema principal en el reconocimiento del dolor o trauma. Dicho proceso de nocicepción incluye una serie de elementos electromecánicos entre el sitio del tejido dañado y la percepción del daño, estableciendo un cambio en el potencial eléctrico de la célula, este potencial se traduce a un impulso nervioso que viaja a lo largo de la célula, llegando a la médula espinal para llevar a cabo el proceso de sinapsis.

Definición de dolor

Según distintos autores, como Puebla (2005), Cerveró (2012) y Porth (2013), se puede definir el dolor como un fenómeno consistente con una sensación emocional y sensorial desagradable que indica una lesión en el cuerpo, siendo así, un mecanismo protector del organismo que se va a reflejar siempre que exista un tejido lesionado y obliga a quien lo padece, a suprimirlo. A diferencia de otras modalidades, el dolor origina aspectos psicológicos, sociales, culturales y cognitivos; afectando así, en distintas intensidades a cualquier grupo etario.

La lesión de los tejidos estimula la liberación de mediadores inflamatorios con la posterior estimulación de los nociceptores, dicha estimulación puede ser provocada por señales mecánicas, térmicas, químicas, entre otras. Algunos de los mediadores liberados consisten en prostaglandinas, histamina, serotonina, glutamato, acetilcolina y sustancia P; quienes también estimulan la liberación de otras sustancias químicas capaces de aumentar la respuesta a los estímulos.

Las terminaciones nerviosas envían el estímulo a través de los ganglios de la raíz dorsal hasta el asta dorsal de la medula espinal; esta transmisión del dolor se da mediante dos vías: la vía del dolor rápido o directa, que implica las fibras A mielínicas mediante el tracto neoespinalámico y la vía de conducción lenta, a través de las fibras C amielínicas por medio del tracto paleoespinalámico. Las fibras C amielínicas generan una respuesta denominada *inflamación neurógena*, que provoca vasodilatación y liberación excesiva de neurotransmisores. (Porth, 2013, p.872)

Con lo expuesto anteriormente, se puede sospechar del potencial de acción lento mediado por las fibras C, como el causante de la sensibilización central en el dolor crónico, lo cual va a establecer tiempo después un círculo vicioso caracterizado por dolor persistente, hiperalgesia y otras molestias que aquejan a los pacientes.

Clasificación del dolor

Según evolución.

Dolor agudo.

El dolor agudo refleja la existencia de una lesión tisular, debido a la activación de los mecanismos nociceptivos, su objetivo es servir como un sistema de advertencia, ya que informa la presencia de un proceso maligno. (Grunenthal Pharma, 2017, párr. 3) Este dolor inicia de manera repentina y dura no más de dos semanas, su tratamiento preventivo y multimodal ayuda a prevenir la sensibilización periférica e hiperexcitabilidad central.

Dolor crónico

El dolor crónico tiene una duración ilimitada, capaz de extenderse por meses e inclusive años, se caracteriza por ardor, hiperalgesia y disestesia; el padecimiento de este dolor se vincula con pérdida del apetito, estrés, depresión. (Failde, 2014. p.1) Por lo tanto, en muchas ocasiones se acompaña de un componente psicológico, por lo que el tratamiento de ambos tipos incluye tres vías, la farmacológica, psicológica y rehabilitadora.

Según patogenia.

Neuropático.

El dolor neuropático se refiere al dolor originado por una lesión directa sobre el sistema nervioso, sus características distintivas incluyen un dolor que no puede explicarse por otro motivo, lo que evidencia déficit sensorial o ataques de dolor desencadenados al tacto ligero. Los tratamientos están dirigidos a restaurar o prevenir una futura lesión nerviosa, algunos casos incluyen la neuropatía periférica post-quimioterapia o post-radioterapia y compresión. (Porth, 2013, p.880)

Nociceptivo.

Consiste en aquel dolor producido por la estimulación de los nociceptores, enviando así el mensaje doloroso a través de las vías ascendentes hacia los centros supra espinales, siendo percibido como una sensación dolorosa. (Rolak, 2000, p. 98) El dolor nociceptivo se puede clasificar en dolor somático y visceral.

El dolor somático se puede explicar como la activación de los receptores del dolor distribuidos en la piel, huesos y partes densas; se refiere como un dolor sordo, continuo y bien localizado, mientras que el dolor visceral consiste en aquel ocasionado por lesiones a nivel de vísceras huecas, caracterizándose así por un espasmo de la musculatura lisa; a diferencia del

somático, este se define como un dolor profundo, poco localizado y acompañado de síntomas vegetativos, tales como sudoración, taquicardia y vómitos.

Psicógeno.

Consiste en aquel dolor que no posee una naturaleza orgánica, es decir, que no resulta de la estimulación nociceptiva ni de la alteración neuronal, sino que posee características psicósomáticas, producidas por patologías psiquiátricas. (Porth, 2013, p.874)

Iatrogénico.

También conocido como dolor oncológico, causado por los tratamientos originado por la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia. En ocasiones resulta complejo determinar la incidencia real del dolor producida por los tratamientos de irradiación; sus repercusiones implican principalmente la mucositis, la cual incluye dolor, pérdida de peso que conlleva a gastrostomía o colocación de SNG y la posible interrupción del tratamiento, impidiendo así el control tumoral. (Puebla, 2005, p.3)

Según curso.

Continuo.

“Consiste en aquel dolor que es persistente a lo largo del día y no desaparece” (Puebla, 2005, p.1).

Irruptivo.

“Consiste en la exacerbación transitoria del dolor en pacientes controlados; el dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por movimientos o acciones voluntarias del paciente” (Puebla, 2005, p.1).

Según intensidad.

Leve.

“El paciente es capaz de realizar sus actividades habituales” (Puebla, 2005, p.1).

Moderado.

“Su intensidad interfiere con las actividades habituales y requiere tratamientos con opioides menores” (Puebla, 2005, p.1).

Severo.

“Es aquel que interfiere con el descanso y precisa opioides mayores; además de antidepresivos u otros que actúen a nivel del sistema nervioso central” (Puebla, 2005, p.1).

Escala del dolor según la OMS

De acuerdo con la OMS (2006), se establece una escala analgésica para el tratamiento del dolor y su intensidad, para cada paciente; capaz de controlar cerca del 80 % de los casos. A continuación, se hará mención de algunas normas expuestas según la institución para su aplicación.

Figura 1: Escala analgésica de la OMS

Escala analgésica de la OMS			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides ± Coanalgésicos Paracetamol AINES Metamizol	Opioides débiles ± Coanalgésicos ± Escalón I Codeína Tramadol	Opioides potentes ± Coanalgésicos ± Escalón I Morfina, Oxidona Fentanilo, Metadona, Buprenorfina	Métodos invasivos ± Coanalgésicos

Fuente: Puebla. (2005, p.3)

El análisis de la intensidad del dolor es un factor importante para el correcto tratamiento, por lo que se recomiendan escalas unidimensionales para su identificación; el ascenso a cada escalón depende de la falla del anterior, se ha encontrado que el intercambio en fármacos de un mismo escalón no genera resultados más eficaces a los anteriores. Además, por recomendación de la organización, no se deben combinar opioides débiles con potentes.

El dolor leve tiene como indicación analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), estos fármacos poseen techo terapéutico, es decir, una vez que se alcanza la dosis máxima recomendada, dosis mayores no son capaces de producir analgesia, por lo que sus riesgos superan los beneficios. De acuerdo con la Sociedad Americana del Dolor (2005), se recomienda que todos los regímenes analgésicos deben incluir un fármaco no opioide aunque el dolor sea lo suficientemente intenso como para añadir un analgésico opioide.

Con respecto al dolor moderado, se explica que este puede ser aliviado con un tratamiento de opioides débiles y analgésicos, por su acción sinérgica, ya que el opioide actúa sobre el sistema nervioso central y el analgésico a nivel periférico, generando un alivio del dolor mediante dos mecanismos de acción.

Los pacientes con dolor severo requieren tratamientos con opioides más fuertes, entre ellos, los agonistas puros como la morfina, fentanilo y metadona poseen una ventaja con respecto al resto, esto porque no poseen techo analgésico. Esta ventaja permite aliviar la tolerancia que estos fármacos provocan en el paciente, aumentando las dosis, sin necesidad de recurrir a las medidas del último escalón.

El cuarto y último escalón es utilizado cuando no se obtiene analgesia con los tratamientos indicados anteriormente; estos incluyen procedimientos como la analgesia continua espinal o epidural, bloqueo de nervios periféricos y bloqueo simpático. La eficacia de dicho tratamiento puede ser aumentada con coadyuvantes para el manejo de síntomas que podrían exacerbar el dolor. (Puebla, 2005, p.4)

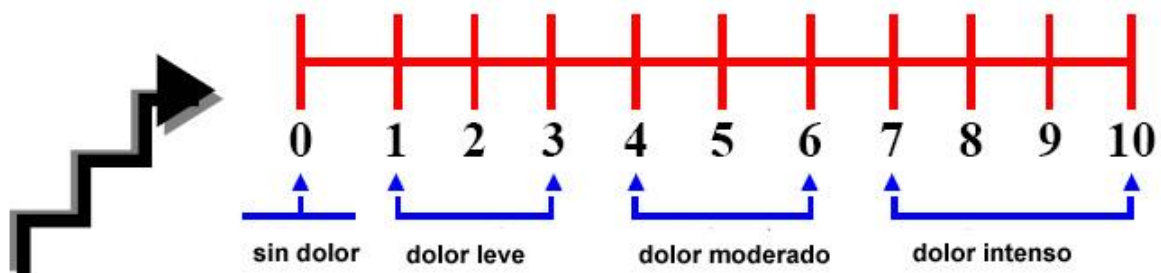
Escalas de medición del dolor

“Son aquellas herramientas que permiten identificar de manera directa e indirecta el grado de dolor que expresa y padece el paciente” (Clarett, 2012, p.8). A continuación, se explicarán las escalas más utilizadas.

Escala visual analógica (EVA).

Consiste en una línea horizontal de 10 centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas, en el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. (Clarett, 2012, p.8) Algunos estudios explican que un EVA mayor a 3, ya indica un dolor leve-moderado, esta herramienta es la más utilizada en el ámbito médico, ya que es fácil de comprender, sin embargo, es una desventaja cuando el paciente no posee una correcta coordinación motora y visual.

Figura 2: Escala EVA



Fuente: Clarett. (2012, p.8).

Escala de comportamiento.

De acuerdo con un estudio realizado en el año 1999, acerca de la evaluación de la percepción del dolor y estudio de los indicadores que mejor reflejan el alivio del dolor, utilizando principalmente la escala analógica verbal y visual para la evaluación del dolor. La conclusión de esta investigación se basó en la necesidad del desarrollo de herramientas de

evaluación basadas en datos fisiológicos y de comportamiento en pacientes con alteraciones del nivel de consciencia.

De este estudio surge la escala de comportamiento, la cual se define como “las acciones que realiza la persona para comunicar (voluntaria o involuntariamente) su dolor a otros. Estas características observables pueden indicar la presencia o aparente ausencia de dolor” (Clarett, 2012, p.10). Algunos de los indicadores citados son la tensión muscular, inquietud, llanto, frotar la zona del cuerpo implicada, náuseas o vómitos, rubicundez, pupilas dilatadas, palidez y sudoración.

Escala de rostros.

Los niños pediátricos poseen dificultad en la expresión de su dolor, para su correcta identificación, los profesionales en salud recurren a pictogramas de caritas con el fin de cuantificar la intensidad del dolor con la que cursa el niño.

Figura 3: Escala para niños mayores de 5 años



Fuente: Eberhard y Mora. (2004, p. 1).

Escala de valoración funcional de Karnofsky.

Tiene como objetivo conocer la capacidad del paciente para realizar sus actividades, es utilizada para la toma de decisiones clínicas y valorar el impacto de los tratamientos y la progresión de la enfermedad. De acuerdo con Puiggròs, Lecha, Rodríguez, Pérez-Portabella y

Planas (2009), un índice de Karnofsky de 50 o inferior a este, indica riesgo de muerte en los próximos seis meses.

Tabla 1: Escala de Karnofsky

Escala de Karnofsky

Asintomático Sin evidencia de enfermedad	100
Capaz de realizar actividad normal Signos o síntomas menores de enfermedad	90
Actividad normal con esfuerzo Algunos síntomas o signos de enfermedad	80
Incapaz de realizar actividad normal o trabajar Se vale por sí mismo	70
Asistencia ocasional. Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades	60
Considerable asistencia; frecuentes cuidados médicos	50
Imposibilitado. Requiere cuidados especiales y asistencia	40
Gravemente imposibilitado La hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente	30
Muy enfermo. Precisa hospitalización Requiere tratamiento de soporte activo	20
Moribundo	10
Éxitus	0

Fuente: Puiggròs, Lecha, Rodríguez, Pérez-Portabella y Planas. (2009, p.2).

Dolor neuropático

Definición

De acuerdo con el Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático (NeuPSIG) de la IASP, en el año 2008, se propuso una nueva definición para el dolor neuropático, que consiste en “el dolor que se origina como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al

sistema somato sensorial”(p.3). El término *enfermedad* se refiere a procesos patológicos específicos, mientras que la palabra *lesión*, se refiere a un daño macro o microscópicamente identificable. (Gómez-Barrios, 2007; Treede, 2008, p.2)

El dolor neuropático no es considerado una enfermedad, sino un síntoma manifestado por una enfermedad diferente o una lesión; sus causas pueden ser conocidas tales como infecciones, tumores, toxinas y desórdenes metabólicos. Consiste en un dolor único, tipo crónico con características clínicas específicas que presentan poca eficacia a los agentes analgésicos y antiinflamatorios usuales.

El dolor puede ser descrito como un dolor continuo o permanente y con exacerbaciones punzantes, lancinantes e intensas, así como la precepción de hormigueos, estos síntomas se describen entre un 48 y 54 % del tiempo. (Montes, Quijano y Retamoso, 2010, p.17) Lo descrito implica alteraciones en la calidad de vida de los pacientes, tanto en su relación personal, profesional, social como emocional; entre ellas se podrían mencionar la depresión, pérdida del apetito, ansiedad, insomnio, entre otras.

Según un estudio naturalístico denominado DONEGA, publicado en el año 2006, se analizó el impacto del dolor neuropático sobre el sueño, ansiedad y depresión. Para el estudio se incluyeron 1.519 pacientes mayores de 18 años y se obtuvieron los siguientes resultados:

La puntuación media del dolor en la semana previa fue $71,2 \pm 18,9$ mm (rango 0 a 100) y la intensidad actual de $2,8 \pm 1,0$ (rango 0-5). El dolor impactó severamente al sueño de forma global en todos sus atributos incluido la arquitectura del mismo; componente resumen de 9-ítems corregido; $47,1 \pm 21,3$ (rango 0 a 100). El 19,7% y el 12,9% de los pacientes mostraron síntomas de depresión y ansiedad, respectivamente. (Gálvez, Marsal, Vidal, Real, Ruiz y Rejas, 2006, p.85)

Con los resultados obtenidos en el estudio descrito, es posible concluir que la intensidad del dolor posee un impacto negativo en las actividades cotidianas y estados emocionales de los pacientes, así también se puede sospechar la afectación de la población que rodea a quienes se

aquejan de esta condición, ya que resulta en un proceso incapacitante para quien lo padece; así también, un impacto en la condición económica referente el tratamiento o terapias para la mejora de su calidad de vida.

Mecanismo patológico

El dolor neuropático se debe a una lesión a nivel del sistema nervioso, de tipo crónico, como se mencionó anteriormente, están implicadas las fibras C amielínicas, responsables del potencial de acción lento del dolor; esto resulta en una sensación que puede manifestarse a largo plazo luego del trauma o enfermedad que generó el impulso de transmisión del dolor. Esta condición resulta en la capacidad de reparación ineficiente y adaptación a la lesión por parte del sistema nervioso, que se va a caracterizar por una sobreexcitabilidad nerviosa; actualmente, se conocen tres mecanismos responsables del desarrollo del dolor neuropático.

El primer mecanismo incluye alteraciones en las propiedades electrofisiológicas de la membrana celular de la neurona, lo que implica cambios en la excitabilidad del nociceptor y la liberación de neurotransmisores, así como en la expresión de los genes del cuerpo neuronal; el segundo mecanismo incluye cambios en el procesamiento de los impulsos en la médula espinal, se ha encontrado un aumento de la transmisión glutaminérgica, disfunción de los sistemas inhibitorios de la médula, activación microglial y cambios en la morfología de la neurona. Por último, el tercer mecanismo explica un desorden a nivel del sistema nervioso central, que se traduce en un desequilibrio entre la actividad excitatoria e inhibitoria, así como una disfunción del sistema autónomo. (Szcudlik, 2014, p.264)

Características

Los pacientes con dolor neuropático expresan síntomas positivos y negativos sensoriales, motores y autonómicos de forma variable, por lo que el examen físico neurológico es importante, sobre todo, el examen de la sensibilidad. La hipoestesia y la hipoalgesia constituyen ejemplos de fenómenos negativos, las parestesias y el dolor son fenómenos positivos. (Pozo, 2015, p.502)

De acuerdo con lo anterior, se podría establecer que el dolor neuropático se acompaña principalmente de las siguientes manifestaciones clínicas:

Tabla 2: Síntomas y signos asociados al dolor neuropático

Término	Definición
Alodinia	Dolor producido por un estímulo que normalmente no es doloroso.
Analgesia	Ausencia de dolor en presencia de un estímulo doloroso.
Hiperalgnesia	Incremento en la respuesta ante un estímulo que generalmente es doloroso.
Hiperestesia	Incremento en la sensibilidad ante un estímulo, excluyendo a los sentidos especiales.
Hiperpatía	Síndrome caracterizado por una reacción dolorosa ante un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como un incremento en el umbral.
Hipoalgnesia	Disminución del dolor ante un estímulo doloroso.
Hipoestesia	Disminución de la sensibilidad ante la estimulación, excluyendo a los sentidos especiales.
Disestesia	Sensación anormal displacentera, no necesariamente dolorosa, la cual puede ser espontánea o provocada por un estímulo externo.
Parestesia	Sensación anormal no dolorosa, la cual puede ser espontánea o evocada.

Fuente: Covarrubias, Guevara, Cantú, Nuche, y Guajardo. (2015, p.267).

Causas

Los eventos que pueden desencadenar una neuropatía son traumas, anormalidades metabólicas, neurotóxicas, radiación, infecciones virales o bacterianas; así también patologías que causan daño neural o en las que intervienen factores físicos, metabólicos y químicos. (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2016) El daño a los nervios producto

de las sustancias químicas, se debe en la mayoría de los casos a la irritación o parálisis de estos; algunos de los productos capaces de afectar los nervios son los solventes orgánicos, sustancias organofosforadas, cloroquinona, óxido de etileno, colchicina, disulfuro de carbono, acrilamida, cloramfenicol, entre algunos metales pesados.

Diagnóstico

El abordaje del paciente con dolor neuropático debe incluir el historial clínico completo, antecedentes, cirugías, enfermedades, entre otras; así como escalas de identificación del dolor cuestionarios y exámenes físicos, cabe resaltar que la presencia de un síntoma positivo no es diagnóstico certero para dolor neuropático. Para el diagnóstico del dolor neuropático, se propone un sistema en función del cumplimiento de los cuatro criterios:

Tabla 3: Criterios de diagnóstico

Criterio	Descripción
I	Dolor con una distribución neuroanatómicamente plausible.
II	Historia sugestiva de una lesión relevante o enfermedad que afecte al sistema somato sensorial periférico o central.
III	Al menos un test que confirme la distribución neuroanatómica plausible.
IV	Al menos un test que confirme una lesión relevante o enfermedad que afecte al sistema somato sensorial periférico o central.
<p>Nota: El diagnóstico de dolor neuropático será: posible: si se cumplen los criterios 1 y 2, sin una confirmación del 3 ni el 4. Probable: si se cumplen los criterios 1 y 2, más cualquiera del 3 o el 4. Definitivo: si se cumplen todos, del 1 al 4.</p>	

Fuente: Szczudlik, et.al. (2014, p.263)

Además, se mencionan otros estudios como:

Escala de LANSS.

A continuación, se ejemplifica el cuestionario de acuerdo con la evaluación Lanss para el posible diagnóstico del dolor neuropático.

Tabla 4: Escala de LANSS

ESCALA DEL DOLOR NEUROPATICO DE LANSS

DESCRIPCION DEL DOLOR

1. ¿Percibe el dolor como sensaciones extrañas y desagradables en su piel? Esas sensaciones podrían describirse con palabras como picazón, hormigueo, pinchazos y agujetas.	
a) NO – El dolor que siento no se parece realmente a eso	0
b) SÍ – Tengo esas sensaciones con frecuencia	5
2. ¿Su dolor hace que la piel de la zona dolorida tenga un aspecto diferente al normal? Ese aspecto podría describirse con palabras como moteado o más rojo o rosa de lo normal.	
a) NO – El dolor que siento no afecta realmente a mi piel	0
b) SÍ – He observado que el dolor hace que mi piel tenga un aspecto diferente al normal	5
3. ¿Hace su dolor que la piel afectada tenga una sensibilidad anormal al tacto? Esa sensibilidad anormal puede describirse como sensación desagradable ante ligeros toques de la piel, o dolor al usar ropa apretada .	
a) NO – El dolor que siento no provoca una sensibilidad anormal de la piel en esa zona.	0
b) SÍ – Mi piel parece tener una sensibilidad anormal al tacto en esa zona.	3
4. ¿Aparece su dolor repentinamente y a ráfagas, sin razón aparente cuando está usted quieto? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como descargas eléctricas, sobresalto y ráfaga.	
a) NO – El dolor que siento no es realmente así.	0
b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo.	2
5. ¿Su dolor le hace sentir como si la temperatura de la piel en la zona dolorida hubiera cambiado de forma anormal? Esas sensaciones pueden describirse con palabras como calor y ardiente.	
a) NO – En realidad no tengo esas sensaciones.	0
b) SÍ – Tengo esas sensaciones bastante a menudo.	1

PRUEBAS SENSORIALES

1. ALODINIA: Se examina la respuesta a ligeros toques con un paño de algodón sobre la zona no dolorida y luego sobre la zona dolorida	
a) NO, sensación normal en las dos zonas.	0
b) SÍ, alodinia sólo en la zona dolorida.	5
2. UMBRAL DE PINCHAZO ALTERADO: Se determina el umbral de pinchazo comparando la respuesta a una aguja de calibre 23 (azul) acoplada al cilindro Vde una jeringa de 2 ml y colocada suavemente sobre la piel en una zona no dolorida y luego en una zona dolorida	
a) NO, la misma sensación en las dos zonas	0
b) SÍ, un UP alterado en la zona dolorida	3

PUNTUACIÓN TOTAL (MÁXIMO 24)

Si la puntuación <12, es poco probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente.

Si la puntuación es >12, es probable que mecanismos neuropáticos contribuyan al dolor del paciente

Fuente: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud, (2010, p.37).

Estudio electrofisiológico.

La electroneuromiografía (ENMG), permite definir el local de la lesión, determinar el mecanismo de la lesión (axonal o desmielinizante), orientar el diagnóstico etiológico y establecer el pronóstico. En presencia de retardo o de bloqueo de conducción motora en áreas de estrechamiento anatómico con espacios de hipersensibilidad a la presión en el examen físico, se sospecha de neuropatía hereditaria, neuropatía desmielinizante. Esas alteraciones, sin embargo, quedan fuera del punto de compresión del nervio, son persistentes y proximales en las neuropatías motoras y transitorias en las polirradiculoneuropatías. (Campos y Kimiko, 2011, p.355)

Examen del sistema nervioso autonómico.

El examen del sistema nervioso autonómico consiste en la evaluación de la función cardíaca, el registro de la función sudomotora puede ser analizado con la utilización de los electrodos de superficie aplicados en la palma de las manos y en las plantas de los pies. Después de la estimulación sonora o eléctrica, se mide la amplitud de la respuesta sudomotora cutánea, si esa respuesta está ausente o si se reduce en un 50%, es porque existe un compromiso de esas fibras del sistema nervioso autonómico. (Campos y Kimiko, 2011, p.355)

Enfermedades que cursan con dolor neuropático

Esclerosis múltiple.

“La esclerosis múltiple consiste en una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central, resultando en problemas motores, sensitivos y cognitivos, esta enfermedad neurológica afecta a más de 2 millones de personas a nivel global” (Khan y Smith, 2014, p.1). Además, se explica que el daño desmielinizante se ve aún más afectado por el aumento de la transmisión glutaminérgica y las alteraciones en su homeostasis.

El dolor es uno de los síntomas más frecuentes y angustiantes en esta patología, siendo poco efectivo el tratamiento con analgésicos, AINES y opioides; por lo cual su alivio radica en el uso de antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes. La inducción del dolor neuropático se cree, es consecuencia de la disfunción del tracto espinotalámico, lo cual afecta la transducción nociceptiva de la información, producto de las lesiones directas e indirectas desmielinizantes, generando dolor persistente, hiperalgesia y alodinia en muchos de los casos.

Neuralgia trigeminal.

Según la Sociedad Internacional de las Cefaleas (IHS), se define la neuralgia trigeminal de la siguiente manera:

...desorden unilateral caracterizado por ataques recurrentes y estereotipados de dolor unilateral, atroz, de carácter lancinante, punzante o eléctrico, de breve duración (de 2 a 32 segundos), con inicio y fin repentinos, en el territorio de distribución de una o más ramas del nervio trigémino. Este trastorno se da principalmente entre los 40 y 60 años de edad, siendo más frecuentes los casos en mujeres y puede ser desencadenado por maniobras como afeitarse, lavarse la cara, sonarse la nariz, masticar, entre otras. (Díaz, 2011, p.195)

La causa de dicho trastorno aún no está clara, sin embargo, la mayoría de los casos se deben a la hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas y compresión del nervio trigeminal, producto de la desmielinización de la raíz del trigémino; lo que resulta en un dolor tipo neuropático. Los medicamentos utilizados para la patología incluyen carbamacepina, baclofeno, topiramato, pregabalina y botox-A, mientras que su respuesta frente a los analgésicos locales y capsaicina no resulta efectiva. (Al- Quliti, 2015, p.109)

Neuropatía diabética.

La neuropatía diabética se caracteriza por una pérdida progresiva de fibras nerviosas que da lugar a síntomas clínicos positivos y negativos tales como dolor,

parestias y pérdida de sensación. Una serie de mecanismos bioquímicos, incluyendo la glicosilación no enzimática, el aumento de estrés oxidativo, la neuroinflamación y la activación de las vías del poliol y la proteína cinasa C (PKC) contribuyen al desarrollo de la neuropatía diabética. (Iglesias, Cervantes, Quiñonez y Granados, 2011, p.99)

Según lo anterior, se explica el proceso por el cual el dolor neuropático se ve involucrado en esta patología, su tratamiento de primera línea consiste en medicamentos como la gabapentina, pregabalina y amitriptilina, además, no se deben olvidar las terapias de recuperación muscular como la cinesiterapia.

Neuralgia pos-herpética.

Según define Cañones (2002), la neuralgia pos-herpética “se caracteriza por un dolor persistente en el territorio de un dermatoma, mantenido durante largo tiempo (más de un mes) tras la curación de una erupción vesiculosa de origen herpético” (p.75), siendo así una complicación tras la activación del virus latente luego de padecer la varicela. Se estima que el herpes zoster afecta cada año a 125 personas por cada 100.000, y que uno de cada 10 pacientes desarrolla una neuralgia pos-herpética. (Cañones, 2002)

El virus del herpes solo afecta los ganglios, causando necrosis focal de todos los cuerpos neuronales y células satélites, además de la degeneración axonal que deteriora los nervios afectados (Iglesias, Cervantes, Quiñonez y Granados, 2011, p.99), es por este motivo que el dolor neuropático que acompaña esta patología se considera el menos paliable, esto, de acuerdo con las opciones terapéuticas existentes en el mundo farmacéutico, siendo así incapacitante para quien lo padece.

Lesión a la médula espinal.

Se cree que los mecanismos implicados en el dolor crónico luego de una lesión a nivel medular incluyen cambios plásticos funcionales y estructurales en el sistema nervioso central,

con cambios en la función de los receptores y la pérdida de la inhibición normal, lo que provoca un aumento de la excitabilidad neuronal. (Iglesias, Cervantes, Quiñonez y Granados, 2011, p.100)

Dolor fantasma en extremidades.

El dolor fantasma es la percepción dolorosa que se origina en el área correspondiente al segmento amputado y que se genera después de una amputación. El 95% de los pacientes amputados reportan experimentar dolor en las primeras semanas posteriores a la amputación, el dolor en el miembro fantasma se presenta hasta en 79.9% de estos pacientes, una gran proporción reportan un dolor de intensidad severa, incluso después de un año de la amputación. El 18% de los pacientes con dolor en el miembro fantasma refieren no poder participar en actividades laborales, 33.5% reportan interferir con su capacidad de trabajo, 82% con trastornos del sueño, 45% en sus actividades de la vida diaria. (Villaseñor, Escobar, Sánchez y Quintero, 2014, p.63)

El dolor se caracteriza por una sensación de hormigueo, ardor, descarga eléctrica con una duración de 6 a 10 horas al día; su mecanismo doloroso aún no se encuentra claro, sin embargo, su explicación está basada en alteraciones de los nervios periféricos, ganglios de la raíz dorsal, médula espinal y corteza cerebral.

Neuropatía periférica asociada al VIH.

De acuerdo con el IASP (2014), se menciona lo siguiente:

...la neuropatía por VIH afecta entre el 30% y el 60% de las personas VIH positivo, lo que significa que una cifra estimada de entre 10,5 y 21 millones de personas padece la neuropatía y presenta un riesgo elevado de sufrir dolor. Entre el 40% y el 90% de los pacientes refieren dolor que muchas veces describen como “quemazón” (p.1).

Se cree que el mecanismo de acción se debe a las interacciones entre el VIH, las moléculas similares a la quimiocina y las células inmunitarias del anfitrión, principalmente macrófagos, que liberan citocinas neurotóxicas, generando una axonopatía por muerte regresiva conocida como *die-back*. (IASP. 2014. p.1)

Dolor neuropático relacionado con cáncer.

El dolor iatrogénico por irradiación es un dolor multifactorial en el que se implican el dolor producido por el tumor y sus metástasis, los tratamientos oncológicos y las patologías asociadas. En el paciente con cáncer avanzado el dolor neuropático tiene un carácter frecuentemente severo e indica mal pronóstico. (Blanco, 2002, p.79)

Según Puebla (2005), existe actualmente una línea de investigación en curso que intenta determinar previamente qué pacientes van a presentar una reacción de hipersensibilidad a la radioterapia y, por tanto, un efecto secundario anormalmente elevado, para ello se estudian cambios polimórficos en genes relacionados con la reparación del ADN.

“Hay varios medicamentos oncológicos que son conocidos por causar neuropatía, incluyendo oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, bortezomib, lenalidomida, talidomida, epotilona, la incidencia y gravedad de la neuropatía depende de los regímenes de combinación, dosis y horario” (Iglesias, Cervantes, Quiñonez y Granados, 2011, p.100).

Dolor de espalda con componentes neuropáticos.

El dolor lumbar se define como un síndrome musculoesquelético o conjunto de síntomas cuyo principal síntoma es la presencia de dolor focalizado en el segmento final de la columna vertebral (zona lumbar), en el área comprendida entre la reja costal inferior y la región sacra, y que en ocasiones puede comprometer la región glútea, provocando disminución funcional. La principal

diferencia entre la lumbalgia crónica y la aguda, radica en que en la primera los factores cognitivos, emocionales, comportamentales y sociales adquieren una especial importancia en el mantenimiento del dolor. (Casado, Moix y Vidal, 2008, p.381)

Según lo mencionado por los autores, se puede concluir que el dolor lumbar crónico es capaz de generar una situación incapacitante para quienes lo padecen, por el dolor intenso que lo acompaña, así como de los factores emocionales, requiriendo tratamiento para ambos síntomas. Lo recomendable como primera línea de tratamiento es el reposo frente a actividades que requieran gran esfuerzo corporal, así como la terapia farmacológica, si bien este proceso patológico posee una baja mortalidad, representa el 40 % de las enfermedades crónicas.

Dolor neuropático en la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad del Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa acompañada de trastornos cognitivos y motores producida por la pérdida selectiva de neuronas en la sustancia negra. Al ser una patología crónica, que avanza con el tiempo y caracterizada por muerte neuronal, sus síntomas pueden empeorar con el paso del tiempo, entre ellos, la acinesia, el temblor, trastornos posturales, rigidez y dolor. Según plantea García (2002), “el dolor crónico a nivel central se debe a la lesión de las terminales dopaminérgicas nigrotalámicas que regulan los procesos nociceptivos” (p.99).

Tratamiento

Para el manejo farmacológico del dolor neuropático se estudian cuatro líneas de tratamiento, que se exponen a continuación:

Tabla 5: Líneas de tratamiento en el manejo del dolor neuropático.

Línea de tratamiento	Descripción
	Consiste en evaluar el dolor y establecer el

Primera línea	<p>diagnóstico para dolor neuropático, si es necesario, con la ayuda de especialistas.</p> <p>Establecer y tratar la causa de dolor neuropático, además de identificar comorbilidades relevantes que pueden ser aliviadas o exacerbadas por el dolor.</p> <p>Explicar el tratamiento al paciente y hacer el ajuste respectivo de dosis, además de dar seguimiento al paciente.</p>
Segunda línea	<p>Iniciar la terapia farmacológica, además de evaluar la posibilidad de terapia no farmacológica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antidepresivos (nortriptilina, desipramina, duloxetina, venlafaxina). • Anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina). • Lidocaína tópica.
Tercera línea	<p>Reevaluar el dolor y la calidad de vida del paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si el alivio se ha reducido y los efectos adversos son tolerables, (<3/10) continuar tratamiento. • Si el alivio es parcial, es decir, permanece, (>4/20) asociar otro medicamento de la primera línea o segunda línea. • Si no existe alivio de dolor en la dosis máxima (<30% de reducción), cambiar a un medicamento alternativo de primera línea. <p>Otras opciones:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Analgésicos opioides o tramadol solos o en combinación con los anteriores. • Lamotrigina, topiramato, licosamida.
Cuarta línea	Si en combinación o solos, fracasan, acudir a otras opciones de la segunda y tercera línea; o remitir a especialista.

Fuente: Moulin, et al. (2014) y Dworkin, et al. (2010).

Según distintos autores como Szczudlik (2014), Moulin (2014), Campos (2011) y Dworkin (2010); se mencionará la descripción, mecanismo y características importantes de los medicamentos utilizados en el manejo del dolor neuropático.

Opioides.

Su mecanismo de acción se basa en la actividad agonista frente a los receptores opioides μ y κ , además de la inhibición en la recaptura de monoaminas; según un estudio clínico randomizado y doble ciego, se mostró que la eficacia de los analgésicos opioides es similar a la eficacia que muestra la gabapentina y los antidepresivos tricíclicos para el manejo del dolor neuropático.

Se utilizan principalmente cuando los antidepresivos y anticonvulsivantes no poseen efecto o si bien, es mínimo; sin embargo, debe ser empleado con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso de drogas. Los más empleados actualmente son la morfina, metadona, fentanilo, buprenorfina, oxicodona y el tramado; los efectos adversos que acompañan esta terapia son el síndrome serotoninérgico, constipación, náuseas, sedación y dependencia.

Antidepresivos.

Los antidepresivos basan su mecanismo de acción en el bloqueo de la recaptación de norepinefrina y serotonina, en menor o mayor proporción, asimismo, son antagonistas de los

receptores NMDA (N-metil-D-aspartato), bloqueadores de los canales de calcio, sinergistas frente a la actividad de los opioides. Los más utilizados dentro de la categoría tricíclica son la amitriptilina, imipramina y nortriptilina; en la categoría de los SNRIs (Inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina) se encuentran la duloxetina y venlafaxina.

Según los autores Attal y Bouhassira (2015), se reportan estudios en los cuales la duloxetina posee grandes beneficios desde dosis iniciales en el tratamiento de la neuropatía diabética, siendo así el fármaco de elección en estos casos. (p.104) Además, presentan efectos adversos tales como hipotensión, sequedad de boca, retención urinaria y sedación; así mismo está contraindicado en aquellos pacientes portadores de glaucoma, hipertrofia prostática benigna, alteraciones cardiacas y el embarazo.

Anticonvulsivos.

Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la hiperexcitabilidad neuronal, reduciendo la concentración de sodio y calcio en las neuronas, así como el aumento de los niveles de GABA. Los fármacos comúnmente utilizados dentro de esta clasificación son la gabapentina, lamotrigina y pregabalina, por su gran actividad en el descenso de la sensibilización central y transmisión nociceptiva.

Según Campos y Kimiko (2011), la carbamacepina es el fármaco de primera línea en el tratamiento de la neuralgia del trigémino, así como la oxcarbazepina como alternativa frente a la intolerancia del anterior, ya que presenta una actividad analgésica similar con menos efectos adversos. Además, el topiramato, ácido valproico e hidantoína son muy poco utilizados; el mayor problema con respecto a los anticonvulsivos es la tolerabilidad que generan, tales como ataxia, somnolencia, disfunción cognitiva, vómitos y alteraciones cutáneas. (p.358)

Anestésicos locales.

Su mecanismo de acción se basa en el bloqueo de los canales de sodio de los nervios dañados, asimismo, en la inhibición de mediadores nociceptivos por los queratinocitos, quienes

están conectados con las fibras nerviosas. La opción utilizada consiste en parches y geles de lidocaína al 5 %, los cuales han demostrado gran eficacia y excelente tolerabilidad en cuanto a dolor se refiere; su uso es principalmente en el dolor neuropático localizado, neuralgia pos herpética y dolor pos-quirúrgico como la amputación. Los efectos adversos más comunes incluyen reacciones cutáneas locales.

Ketamina.

Consiste en un antagonista de los receptores NMDA y AMPA, además, es un inhibidor de la recaptación de serotonina y dopamina, bloqueador de los canales de sodio y calcio. El principal efecto secundario de la ketamina se ha relacionado con la presencia de cistitis ulcerosa; la dosis usual vía oral es de 0,5 mg/kg antes de ir a dormir e incrementar 0,5 mg/kg según su respuesta y tolerancia. (Flórez, León, Torres, Reyes, Serpa y Ríos, 2010, p.366)

Novedades terapéuticas

Mentol.

Su mecanismo de acción se basa en su actividad sobre los receptores TRPM8, con función de canales iónicos, que al ser activados permiten la entrada de sodio o calcio a la célula, generando la despolarización de la membrana celular y generación de un potencial de acción. (Fallon, et al., 2015, p.2770)

Baclofeno.

“El baclofeno es un medicamento agonista de los receptores inhibitorios GABA-B específicos, la unión de este fármaco al receptor reduce la entrada de calcio a la célula, disminuyendo así la liberación de glutamato, aspartato y monoaminas” (Brown, Baldin y Robles, 2016, p.26). Además, se menciona que su acción específica en el dolor neuropático aún no está definida, sin embargo, se cree que se debe a su acción sobre la médula, bloqueando la vía aferente de la transmisión sináptica espinal.

Capsaicina.

Consiste en un metabolito del chile para uso tópico, autorizado principalmente en neuropatías diabéticas resistentes al tratamiento y la neuralgia pos herpética; además, su respuesta máxima se alcanza entre las 4 y 6 semanas de tratamiento. Su mecanismo de acción se basa en la activación de los ligandos TRPV1 en las fibras nociceptivas, desensibilizando los axones. (Attal y Bouhassira, 2015, p.107)

Ranolazina.

Se basa en un agente inhibidor de los canales de voltaje de sodio, especialmente la isoforma 1.7. (Gould y Diamond, 2016, p.1) Este fármaco es utilizado como antianginoso en patologías cardíacas, sin embargo, su mecanismo de acción ha demostrado eficacia en el tratamiento del dolor neuropático refractado.

Tapentadol.

Tapentadol retard es un fármaco analgésico de acción central de última generación aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos desde el años 2010 para el tratamiento del dolor crónico intenso, incluyendo el dolor neuropático, siendo así administrado vía oral y excretado principalmente vía renal. Este fármaco posee dos mecanismos de acción sinergistas, el agonismo μ -opioide y la inhibición de la recaptación de noradrenalina. (Torres, 2011, p.284) Así también, los estudios realizados demuestran gran tolerabilidad en comparación con otros tratamientos opioides.

La inhibición en la recaptación de noradrenalina aumenta sus concentraciones a nivel medular produciendo antinocicepción mediante la activación de los receptores α_2 adrenérgicos, generando sinergia con el efecto opioide, lo cual ofrece la oportunidad de aumentar la eficacia analgésica.

Tanezumab.

Se ha demostrado que el factor de crecimiento neuronal posee un rol importante en la sintomatología del dolor y es expresado por las células inflamatorias ante un daño, “el Tanezumab consiste en un anticuerpo monoclonal con alta selectividad y especificidad a dicho factor, previniendo así la interacción con los receptores trkA y p75.” (Bramson, et al, 2016, p.1164)

Hesperidina.

Su combinación con diosmina, ambos flavonoides de origen natural, posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas, sedativas y antioxidantes; “la acción central de estos productos está asociado con una actividad gaba, opioide y serotoninérgica, siendo así eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, principalmente aquel relacionado con pacientes diabéticos” (Carballo, González, Pellicer y López, 2016, p.1). Además, se ha reportado que posee un papel importante en la protección cerebral y el nervio ciático.

Toxina botulínica.

La toxina botulínica ha resultado una excelente terapia para el dolor neuropático, principalmente en complemento con otras terapias.

La toxina botulínica A se utiliza para reducir la espasticidad en neuro rehabilitación, en el dolor neuropático su mecanismo de acción no es del todo claro, sin embargo, las teorías incluyen el bloqueo de la transducción nociceptora, reducción de la inflamación neurógena mediante la inhibición de sustancias neuronales y la prevención de la sensibilización periférica y central. (Intiso, Basciani, Santamato, Intiso y Di Rienzo, 2015, p.2456)

Alopregnanolona.

“La alopregnanolona consiste en un neuroesteroide natural que ejerce efectos analgésicos, neuroprotectores, antidepresivos y ansiolíticos, con capacidad de modular el GABA-A, la glicina y canales de calcio tipo L y H” (Patte-Mensah, Meyer, Taleb y Mensah-Myagan, 2013, p.2). Según los estudios y resultados obtenidos, resulta una opción de tratamiento con alto potencial terapéutico y buen perfil toxicológico.

Palmitoiletanolamida.

Consiste en un miembro de la familia N-aciletanolamina que se produce a partir de la bicapa lipídica, el cual ejerce una acción antialodínica y antihiperanalgésica mediante modulaciones a contracorriente, capaces de controlar la respuesta inflamatoria y el dolor crónico. Se considera un agente modificador de la enfermedad y no de los síntomas, ya que ejerce su acción sobre las “raíces del problema”, donde su principal mecanismo de acción se atribuye a la activación de los PPAR- α , activación directa y desensibilizante de TRPV1, síntesis de neuroesteroides y la mediación de los canales de potasio activados por calcio. (Skaper, Facci, Fusco, Valle, Zusso, Costa y Giusti, 2013, p.10)

Células madre adultas.

“Su mecanismo está basado en la capacidad de las células madre para ofrecer una fuente celular totipotente para reemplazar células neurales lesionadas y entrega de factores tróficos en el sitio de la lesión, además de disminuir las interleucinas proinflamatorias, un aumento de la expresión de la proteína antiinflamatoria IL10” (Franchi, 2014, p.2). Existen factores neurotróficos que mantienen la integridad funcional, regeneración, regulación de la plasticidad neural y reparación nerviosa, entre ellos se encuentra el factor de crecimiento nervioso, la neurotrofina 3, factor de crecimiento similar a la insulina.

Las células madre humanas secretan alrededor de 84 factores neurotróficos, entre ellos se pueden resaltar los siguientes: el factor de crecimiento epidérmico, la neurotrofina 3,

el factor de crecimiento fibroblástico básico, el factor de crecimiento hepático y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). De acuerdo con modelos realizados, se ha observado que células madre provenientes del cordón umbilical indican mayor cantidad de factores secretados, sin embargo, las células de médula ósea tienen cantidades suficientes para lograr un alivio del dolor neuropático. (Fortino, Peláez y Cheung, 2013, p.396)

Durante el año 2016, Basbaum y Bráz realizaron una publicación sobre los efectos neuroprotectores de las células madre, y su opción como tratamiento a largo plazo del dolor neuropático; explicando que cuando las fibras lesionadas se entremezclan con las no lesionadas, en estas últimas ocurren cambios en los canales y receptores, contribuyendo al dolor, por lo que es importante protegerlas de la degeneración. Sin embargo, a pesar de las ventajas que este tratamiento posee, aún se debe abordar la dosis óptima y la supervivencia celular, esto, ya que en modelos de animales, cuatro semanas luego de la administración no fueron detectadas.

A continuación se presenta una tabla que resume los fármacos más utilizados en el manejo del dolor neuropático, así también, datos importantes sobre cada uno de ellos.

Tabla 6: Fármacos en el dolor neuropático

Fármaco	Mecanismo de acción	Efectos adversos comunes	Precauciones	Dosis	Recomendaciones
Nortriptilina, desipramina, amitriptilina, clomipramina, imipramina	Inhibidor de la recaptura de monoaminas, bloqueador de canales de calcio y efecto anticolinérgico.	Somnolencia, efectos anticolinérgicos, aumento de peso.	Glaucoma, insuficiencia cardiaca, adenoma prostático, evitar >75 mg en adultos mayores.	10-25 mg de inicio antes de dormir. Máximo 150 mg al día. Vía oral.	Aumentar la dosis de 10-25 mg cada 3 a 7 días.
Duloxetina (Cymbalta [®] , Dulvanex [®])	Inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina.	Náuseas.	Desorden hepático, uso con tramadol, hipertensión.	30 mg de inicio al día. Máximo 60 mg dos veces al día. Dosis efectiva: 60-120 mg al día. Vía oral.	Incrementar 30 mg luego de una semana si es necesario.
Venlafaxina (Efexor XR [®] , Neurosenexon [®])	Inhibidor de la recaptura de serotonina y norepinefrina.	Náuseas, hipertensión a dosis altas.	Enfermedad cardiaca, uso con tramadol, hipertensión.	37.5 mg una o dos veces al día de inicio. Máximo 225 mg al día. Dosis efectiva: 150-225 mg al día. Vía oral.	Incrementar 37.5 mg luego de una semana si es necesario.
Gabapentina	Actúa sobre la	Sedación, discinesia,	Reducir dosis en	100-300 mg una o	Aumentar de 100-300

(Dineurin [®] , Neurontin [®] , Gabapent [®])	subunidad α -2- β de los canales de voltaje de calcio, disminuyendo la sensibilización central.	edema periférico, aumento de peso.	insuficiencia renal.	tres veces al día de inicio. Máximos 1200 mg divididos tres veces al día. Dosis efectiva: 1200-3600 mg al día. Vía oral.	mg tres veces al día, cada 3 a 7 días si es necesario.
Pregabalina (Dium [®] , Lyrica [®] , Neuronal [®])	Actúa sobre la subunidad α -2- β de los canales de voltaje de calcio, disminuyendo la sensibilización central.	Sedación, discinesia, edema periférico, aumento de peso.	Reducir dosis en insuficiencia renal.	25-75 mg una vez al día de inicio. Máximo 300 mg dos veces al día. Dosis efectiva: 150-600 mg al día. Vía oral.	Aumentar 75 mg a día luego de 3 a 7 días y luego 150 mg cada 3 a 7 días si es necesario.
Carbamacepina (Tegretol [®])	Reduce liberación de glutamato, estabilizador de membrana neuronal y depresión de recambio de dopamina y noradrenalina.	Leucopenia, neutropenia, ataxia, mareo, diplopía y boca seca.	Valorar riesgo beneficio en insuficiencia renal, cardiaca y hepática.	100 mg una vez al día. Máximo 1600 mg al día. Vía oral.	Aumentar por semana 200 mg si es necesario.
Levetiracetam (Kopodex [®] , Kepra [®])	Impide impulso de conducción en los	Nasofaringitis, somnolencia,	Antecedentes de suicidio, insuficiencia	250 mg cada 12 horas. Máximo 1000-	Aumentar de 250 a 500 mg cada dos semanas.

Ceumid [®])	canales de Ca tipo N.	irritabilidad.	renal y hepática, embarazo.	4000 mg al día. Vía oral.	
Lidocaína tópica (Versatis [®])	Bloqueo de canales de sodio.	Rash, eritema local.	_____	Uno a tres parches al día. Máximo tres parches por 12 horas en el área afectada. Vía transdérmica.	_____
Capsaicina (Qutenza [®])	Agonista TRPV.	Dolor, eritema, comezón.	Evitar aplicación en el rostro.	Uno a cuatro parches en el área, repetir cada tres meses, 30 minutos en pie, 60 minutos en el resto del cuerpo. Vía transdérmica.	_____
Tramadol (Tramal [®])	Agonista μ opioide, inhibidor de recaptura de monoaminas.	Náuseas, vómito, constipación, discinesia y somnolencia.	Historial de abuso, uso de antidepresivos en ancianos.	50 mg una o dos veces al día de inicio. Máximo 400 mg al día. Vía oral.	Aumentar 50-100 mg cada 3 a 7 días si es necesario.
Morfina Oxycodona (Oxycontin [®])	Agonista μ opioide, y oxycodona agonista μ y κ .	Náuseas, vómito, constipación, discinesia y somnolencia.	Historial de abuso, uso de antidepresivos en ancianos, hipotensión, depresión respiratoria.	10-15 mg cada 4 h con la morfina. Se recomiendan dosis mayores a 300 mg al día en el dolor neuropático. 10 mg	_____

				cada 12 h de oxicodona. Máximo 60 mg cada 12h. Vía oral.	
Toxina botulínica A (Botox [®] , Dysport [®])	Agente bloqueador neuromuscular e inhibidor de la liberación de acetilcolina.	Dolor en sitio de inyección, debilidad muscular, alteración visual.	Infección en el área del dolor, hipersensibilidad, miastenia gravis. Puede interactuar con aminoglucósidos.	50-300 unidades vía subcutánea en el área del dolor. Repetir cada seis meses.	_____
Palmitoiletanolamida (Normast [®] , PEA Pure [®])	Modulador de la inmunidad y reactividad de los tejidos.	No posee, sin embargo en caso de sobredosificación, realizar lavado gástrico	No en embarazadas.	300-600 mg una o dos veces al día durante tres semanas. Antes o después de las comidas. Vía oral.	Evaluar la tolerancia al dolor y realizar aumento de dosis o prolongar tratamiento.
Ranolazina (Ranexa [®])	Agente bloqueador de los canales de sodio.	Mareos, cefalea, estreñimiento y vómitos.	No en insuficiencia renal o hepática, ni con inhibidores del CYP344, <18 años. Interacción con atorvastatina, digoxina y ATC.	500 mg una vez al día. Máximo 1000 mg dos veces al día. Con o sin comidas. Vía oral.	_____
Tanezumab	Bloqueador del factor de crecimiento	Cefalea, infección del tracto respiratorio y	_____	20 mg, equivalente a 1ml vía subcutánea	_____

	nervioso.	parestesia.		cada ocho semanas.	
Diosmina/Hesperidina (Daflon [®] , Elatec [®] , Variton [®] , Venadol [®] , Flausiver [®])	Flavonoides con acción sobre los receptores GABA _A , D ₂ , 5-HT _{1A}	Náuseas, diarrea, dispepsia, prurito.	No en embarazo ni lactancia.	150/300 mg cada ocho horas. Administrar con comidas. Vía oral.	_____
Baclofeno (Mylinax [®] , Baclofen [®] , Kemstro [®] , Lioresal [®])	Agonista GABA _B .	Somnolencia, hipotensión, cefalea, hipotonía, hiperglucemia.	Insuficiencia renal, epilepsia, úlcera gástrica, embarazo, antihipertensivos.	5 mg tres veces al día. Máximo 40 a 80 mg al día. Administrar con comidas si es necesario. Vía oral.	Aumentar 5 mg en cada toma cada tres días si es necesario.
Tapentadol retard (Nucynta [®] , Palexia [®])	Agonista opioide e inhibidor de recaptura de noradrenalina.	Insomnio, prurito, mareo, náuseas.	Insuficiencia renal, precaución con IMAO y opioides. No en asma, íleo paralítico, embarazo y lactancia.	100-250 mg dos veces al día. Vía oral.	_____
Mentol	Agonista TRPM8	Irritación.	Evitar contacto con mucosas. No en caso de hipersensibilidad, heridas abiertas y menores de 2 años.	Aplicar crema al 1 % cada 12 horas. Vía tópica.	_____

Fuente: Attal y Bouhassira. (2015, p.105). Paisley y Serpell (2016, p.13).

Papel del farmacéutico

El dolor es motivo del 40% de las consultas de pacientes en la atención primaria cada año y aproximadamente 20% de estos pacientes ha experimentado dolor por más de 6 meses, incluyendo un porcentaje importante de pacientes con dolor neuropático. En promedio en Europa hay un especialista en dolor por cada 140 pacientes con dolor crónico. (Correa, 2014, p.191)

El farmacéutico es el profesional experto en medicamentos, como especialista en la materia, es capaz de brindar información importante sobre temas actuales, nuevas terapias, problemas relacionados con medicamentos, entre otras, para una correcta atención integral del paciente que se encuentra frente al mostrador. El tema del dolor es la condición más frecuente en la consulta farmacéutica, ya que el farmacéutico se busca como el profesional de salud de primera línea ante las inquietudes referente a salud.

Por este motivo, resulta de gran importancia que el profesional ejerza su materia en beneficio del paciente y de manera responsable, tomando en consideración si la ayuda que requiere el usuario se encuentra a su alcance de solución o requiere un diagnóstico y tratamiento más específico por parte del médico. Así también, ofrecer medidas de ayuda para el manejo de la polifarmacia, para evitar complicaciones durante el proceso de intento de recuperación, además de incentivar la participación en campañas o actividades de salud de su conocimiento para con el paciente.

La función del profesional en farmacia destaca por su conocimiento y destreza en el manejo responsable de los medicamentos, siendo así, capaz de brindar una correcta atención farmacéutica en el campo farmacológico que requiera su intervención. Según Álvarez, et al. (2017), se puede definir la atención farmacéutica como "... la participación activa del farmacéutico en la asistencia al paciente, en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando con el médico y otros profesionales a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente." (p.5)

Además la OMS (1993) define la atención farmacéutica de la siguiente manera:

Es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico... Es el compendio de actitudes, comportamientos, compromisos, inquietudes, valores éticos, funciones, conocimientos, responsabilidades y destrezas del farmacéutico en la prestación de la farmacoterapia, con objeto de lograr resultados terapéuticos definidos en la salud y calidad de vida del paciente. (p.1)

Dentro de la atención farmacéutica se distinguen actividades que podrían agruparse en el ámbito de la clínica por estar orientadas a la asistencia del sujeto en el manejo de los medicamentos antes que al medicamento en sí, siendo actuaciones como: la indicación de medicamentos que no requieren prescripción médica, prevención de la enfermedad, educación sanitaria, farmacovigilancia, seguimiento farmacoterapéutico personalizado y todas aquellas otras que se relacionan con el uso racional del medicamento (Val Díez, M y Sobrino, 2001).

La atención farmacéutica es la respuesta sanitaria a la necesidad social de ayudar a los pacientes para obtener el máximo beneficio de sus medicamentos; dentro de sus objetivos destacan la responsabilidad con el paciente de que el medicamento le va a hacer el efecto deseado; además, estar atento para que a lo largo del tratamiento no aparezcan o aparezcan los mínimos problemas no deseados, y si aparecen, resolverlos entre los dos o con la ayuda del médico.

El médico, por otra parte, debe contribuir con el paciente para, junto con el farmacéutico, garantizar una mejora en la calidad de vida. Dentro de sus acciones a considerar, el médico debe (Correa, 2014, p. 191): diagnosticar el tipo de dolor (nociceptivo, neuropático, combinación, ninguno de ellos), diagnosticar la enfermedad que causa el dolor, aliviar el dolor y tratamiento de la enfermedad causal, evaluar la capacidad de trabajo, apoyar el enfrentamiento del dolor crónico por parte del paciente y organizar la rehabilitación cuando es necesario.

Capítulo III: Marco metodológico

En el siguiente capítulo, se expondrá el tipo de investigación realizada, los criterios de inclusión y exclusión, fuentes de información utilizadas y las categorías de análisis.

La investigación expuesta, correspondiente a novedades farmacoterapéuticas en el manejo del dolor neuropático, así como la eficacia de los tratamientos actuales según bibliografía comprendida entre el año 2012 y 2017, se inclina por un enfoque cualitativo. Según distintos autores, tales como Smith (2014), Morse (2012) y Marshall (2011); se puede definir la investigación cualitativa como el estudio que proporciona profundidad y expansión de los datos, riqueza interpretativa, así como un punto de vista natural y holístico de fenómenos, además, como aquel que permite la recolección y análisis de datos para afinar preguntas de investigación o revelar interrogantes. Por último, se basa en un diseño fenomenológico; de acuerdo con Creswell (s.f), este fenómeno se enfatiza en aspectos individuales y subjetivos de la experiencia.

Para la revisión bibliográfica expuesta, se recopiló información de guías internacionales, libros, artículos y tesis, recolectados de bibliotecas y revistas médicas como el BINASS, SciELO, Elsevier y Redalyc. Así también, para dicha investigación sobresalieron 118 artículos relacionados, de los cuales 38 fueron seleccionadas para este trabajo.

Criterios de inclusión

- ✓ Eficacia de tratamientos para el dolor crónico.
- ✓ Métodos diagnósticos para el dolor neuropático.
- ✓ Dolor neuropático en pacientes mayores de 12 años.
- ✓ Nuevas opciones de tratamiento para el dolor neuropático.
- ✓ Publicaciones del dolor neuropático comprendido entre los años 2011 al 2017.

Criterios de exclusión

- ✓ Tratamientos neuro-invasivos en el dolor neuropático.

- ✓ Artículos relacionados con el dolor neuropático inferiores al año 2011.

Categorías de análisis

Categoría	Definición
Dolor	“Fenómeno consistente con una sensación emocional y sensorial desagradable que indica una lesión en el cuerpo” (Porth, 2013, p.871).
Dolor neuropático	“Dolor que es consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato sensorial” (IASP, 2008, p.1).
Escala analgésica	“Sistema internacional para el tratamiento del dolor, capaz de controlar cerca del 80% de los casos” (OMS, p.3)
Tratamiento farmacológico	Consiste en antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes, anestésicos locales y opioides fuertes. (Covarrubias-Gómez, et al, 2015, p.273)

Capítulo IV: Análisis de resultados

En el siguiente capítulo, se describirán los aspectos más relevantes de los estudios encontrados acerca de las novedades farmacológicas en el dolor neuropático; así también, ensayos que demuestran una alternativa para la inhibición del dolor endógeno basado en la genética del cuerpo humano.

Un artículo publicado por Torres en Europa sobre el uso del Tapentadol en el dolor neuropático, revela la eficacia del fármaco en pacientes con artrosis, dolor lumbar y neuropatía diabética, con mayor acción y menores efectos secundarios que opioides como el tramadol y codeína. Se presenta un análisis para pacientes con artrosis y lumbalgia, aleatorio, doble ciego durante 15 semanas de 100-250 mg bid de Tapentadol comparado con 50 mg de oxicodona y placebo a un total de 2.973 pacientes en ensayos de fase III para evaluar seguridad; y 2.968 pacientes para la evaluación de la eficacia.

Los resultados demostraron una disminución del dolor con ambos fármacos, sin embargo, un 60 % de los pacientes tratados con oxicodona discontinuó el tratamiento por efectos secundarios como vómitos y estreñimiento, donde el Tapentadol arrojó menor incidencia de efectos adversos. Además, se menciona un estudio aleatorio, controlado por placebo en pacientes con neuropatía diabética periférica con dosis de 100-250 mg bid, en donde se demostró una mejoría del 30 y 50 % en el alivio del dolor; así también explica que existen estudios en curso para evaluar su porcentaje de eficacia en dolores neoplásicos y posquirúrgicos.

De acuerdo al artículo anterior se podría realizar una comparación en cuanto a la seguridad y eficacia del Tapentadol, la oxicodona, el tramadol y la morfina, ya que comparten similitud en su mecanismo de acción y que además podrían generar a largo plazo, dependencia a sus efectos en el paciente. En cuanto a seguridad se refiere, el Tapentadol posee menos efectos secundarios a nivel gastrointestinal que los fármacos anteriormente mencionados, por lo tanto la ausencia de estos efectos puede mejorar la adherencia del paciente al tratamiento que se le prescribe; además, su frecuencia de administración cada doce horas, podría ser otro factor que demuestre ventaja con respecto a la morfina y oxicodona. Así también posee ventaja en personas

adultas mayores, quienes siempre y cuando no cursen con una insuficiencia renal o hepática grave, no requerirían ajuste de dosis; lo cual en las medicaciones anteriores es una limitante.

Según el artículo *Potential role of allopregnanolone for a safe and effective therapy of neuropathic pain* (Potencial papel de la alopregnanolona para una terapia segura y eficaz en el dolor neuropático) publicado en el 2013, se explica el potencial rol terapéutico de la alopregnanolona en el tratamiento del dolor neuropático. Varias investigaciones dirigidas a desarrollar nuevas terapias eficientes y seguras revelaron que la alopregnanolona (AP), un neuroesteroide natural, ejerce efectos analgésicos, neuroprotectores, antidepresivos y ansiolíticos; se ha demostrado que la modulación de la enzima productora de AP, la 3^a-hidroxiesteroide óxido-reductasa (3^a-HSOR) en la médula espinal, regula los umbrales térmicos y mecánicos de los nervios periféricos lesionados.

Su uso se basa en el rol de los esteroides, quienes reducen la inflamación, además de su efecto antiinflamatorio al tener la capacidad de inhibir la colagenasa, una enzima implicada en la degeneración de los tejidos durante un proceso inflamatorio, así también, la estimulación de la síntesis de lipocortina que bloquea la producción de eicosanoides. La AP consiste en un metabolito de la progesterona, además, se puede sintetizar a partir del colesterol y la pregnanolona, capaz de regular receptores de membrana que controlan la nocicepción y el dolor. Según investigaciones, los efectos farmacocinéticos y conductuales en mujeres con alopregnanolona revelaron únicamente efectos adversos como fatiga y náuseas leves con dosis de 0.09 mg/kg, además de demostrar un alto potencial terapéutico y buena toxicidad.

La AP resulta una terapia muy viable para el manejo del dolor neuropático, sobre todo en mujeres por su componente hormonal, ya que, al ser un componente derivado de una sustancia natural que es producida por el organismo, no generaría efectos adversos importantes que conlleven al abandono de la terapia farmacológica; mejorando así, la adherencia con respecto a los medicamentos actualmente utilizados.

Según el artículo *Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain* (Palmitoiletanolamida, un agente natural modificador en el dolor

neuropático), publicado en el año 2013, se busca demostrar mediante un estudio, el efecto antihiperalgésico de la Palmitoiletanolamida, así como su capacidad de controlar la inflamación y respuesta al dolor crónico y neuropático, al mantener la homeostasis celular frente a los estímulos estresores.

Se basó en un estudio multicéntrico, doble ciego, randomizado en pacientes crónicos, utilizando dosis de 300 mg/día o 300 mg bid por tres semanas versus un placebo; obteniendo alivios importantes en el dolor, así como la reducción de consumo de antiinflamatorios no esteroideos en cada caso. Se ha demostrado una reducción del dolor en más de 600 pacientes con distintas etologías como la compresión de nervio, osteoartritis, neuralgia posherpética y diabética, síndrome de túnel carpal, entre otras, así como una mejora parcial de la función neurofisiológica de fibras mielinizadas.

La sustancia descrita anteriormente, posee un papel fisiológico importante en la inmunidad y regeneración del organismo, por lo tanto su uso desde años atrás se basó como suplemento alimenticio y preventivo ante condiciones como resfriados, sin embargo, los nuevos estudios han destacado su papel en el manejo del dolor neuropático. La ventaja de esta nueva alternativa, es su naturaleza química, que forma parte del organismo y de algunos alimentos, por el momento sin efectos secundarios e interacciones farmacológicas, lo cual proporciona la eficacia y seguridad terapéutica que se busca brindar al paciente.

Según Intiso, Basciani, Santamato y Di Rienzo en su publicación *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation (Toxina botulínica A como tratamiento del dolor neuropático en neuro-rehabilitación)*, realizada durante el año 2015; explican el potencial terapéutico de la toxina, la cual causa una denervación temporal en la unión neuromuscular al bloquear la liberación de acetilcolina, y un bloqueo de la transmisión nociceptora con una reducción en la respuesta inflamatoria.

Se realizaron varios estudios, uno para cada tipo de neuropatía que presentaban los pacientes, aplicando una dosis de 100 a 200 unidades de botox en la zona afectada, demostrando una efectividad en el alivio de la intensidad del dolor, vía intramuscular, subcutánea o

intraarticular, según fuese el caso del paciente; mejorando la funcionalidad del lugar afectado, hasta por 12-24 semanas, sin efectos adversos importantes. Así también, menciona que las limitaciones del uso de la toxina se basan en su alto costo y su naturaleza como toxina, además de posibles efectos secundarios a largo plazo como alteraciones visuales y debilidad muscular.

El tratamiento con la toxina botulínica A, generalmente conocido como “Botox”, es utilizado principalmente en estética para eliminación de arrugas, entre otras imperfecciones; sin embargo, en los últimos años se ha destacado por su papel en el alivio de dolor neuropático. La desventaja que posee frente a otros tratamientos actualmente utilizados es su alto costo, que ronda aproximadamente entre los 500 y 1.000 USD por sesión, según el centro clínico de aplicación, que a pesar de sus mínimas intervenciones anualmente, continúa siendo una terapia con un costo elevado.

De acuerdo con un estudio publicado en el 2015, denominado *Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist (Dolor neuropático relacionado con el cáncer: estudio con mentol-un agonista TRPM8)*, se demuestra la efectividad tópica de la crema de mentol al 1 % aplicada dos veces al día. El objetivo de dicho estudio se basa en identificar evidencia preclínica del mentol, un agonista TRPM8 capaz de desensibilizar las neuronas sensoriales, impidiendo la transmisión de estímulos del dolor.

El ensayo se realizó con 51 pacientes de 20 a 89 años, a los cuales se le administró una crema de mentol tópica al 1 % bid durante seis semanas; el tratamiento terminó con 40 pacientes, donde el 82 % registró una intensidad de dolor breve, mejor humor y capacidad de desplazamiento; probando así el mentol como un potencial terapéutico analgésico en los pacientes con cáncer, tanto como tratamiento individual o concomitante.

El mentol a pesar de no ser comparado en el estudio con otras opciones terapéuticas, se puede señalar su acción natural y sin efectos adversos importantes que conlleven al abandono de la terapia, dentro de las opciones tópicas presentes en el mercado, en donde además generó resultados satisfactorios. La terapia con mentol podría ser aplicada como tratamiento concomitante en el alivio de dolores que no ceden solamente con tratamientos orales, sin

embargo, no como terapia única. Actualmente en el mercado costarricense contamos con ungüentos, geles, entre otras presentaciones con mentol en su formulación, tales como Zepol, Vick VapoRub y Bio Gel.

Un artículo publicado en el 2016, denominado *Antihyperalgesic Effect of Hesperidin Improves with Diosmin in Experimental Neuropathic Pain (Efecto antihiperalgésico de la Hesperidina con diosmina en el dolor neuropático)*, plantea la actividad antinociceptiva sinérgica en modelos de animales. Explica que ambos flavonoides generan una respuesta antihiperalgésica mecánica y térmica, donde implica una actividad central parcialmente modulada por receptores D2, GABA-A y opioides; además, se considera un protector del cerebro y nervio ciático.

El estudio consistió en la administración intraperitoneal de una dosis de diosmina y Hesperidina 10/100 mg por kg de peso, en donde según sus alteraciones conductuales y pruebas cerebrales, se obtuvieron los resultados, los cuales fueron positivos al tratamiento, estableciendo relación con informes recientes que demuestran que la Hesperidina es capaz de revertir el dolor neuropático, un control en estados de hiperglicemia e hiperlipidemia, además de regular la producción de radicales libres, así como la liberación de citoquinas, TNF- α . También menciona la eficacia antihiperalgésica de otros modelos con quercetina, luteolina, entre otros que refuerzan el potencial terapéutico de dichos compuestos naturales.

Dicho estudio resulta de gran importancia, ya que si bien, las sustancias naturales no implican ausencia de efectos secundarios, estos no se comparan con los generados por terapias actuales como lo son los antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivantes y opioides. Dentro de los efectos secundarios que presentan están náuseas y diarreas, situaciones que podrían ser controlables o deberse a estadios iniciales del tratamiento que no conlleven al abandono de la terapia.

Según una investigación publicada en el 2016 titulado *Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas*, se presenta como objetivo determinar su efecto como analgésico luego de su administración en ratas.

Explica su inhibición presináptica mediante el bloqueo de los canales de calcio, inhibiendo la tensión sináptica al impedir el flujo de potasio en la neurona, incluyendo la adenilato ciclasa; suprimiendo así los neurotransmisores excitatorios liberando reflejos polisinápticos y monosinápticos. Además, demostró que su mecanismo antinociceptivo ocurre por inhibición del glutamato liberado en las terminales aferentes neuronales, disminuyendo la expresión del receptor NK-1 en el asta de la médula espinal.

El modelo experimental consistió en aislar el nervio ciático derecho y, posteriormente, medir la respuesta al baclofeno intraperitoneal en distintas dosis, obteniendo resultados satisfactorios en aquellos según dosis crecientes del fármaco, una de las complicaciones detectadas consistió en edema, sin embargo, resultó temporal. Se menciona, además, un estudio realizado en el 2012, que propone el mecanismo del baclofeno como un inhibidor de la transmisión del impulso a través de vías que actúan como inductores, hiperpolarizando los nervios terminales y la inhibición de los neurotransmisores excitatorios; el ensayo generó la depresión del sistema nervioso central con dosis de más de 6 mg/kg.

Actualmente el baclofeno está siendo utilizado internacionalmente bajo denominaciones como Lioresal® y Baclofen®, en terapia oral, siendo efectivo en el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo se evitan terapias concomitantes con antidepresivos tricíclicos y anestésicos generales, además de un uso controlado con la ingesta de alcohol, ya que estos aumentan su actividad depresora sobre el sistema nervioso central.

De acuerdo con el artículo *Cost-Effectiveness of Capsaicin 8% Patch Compared with Pregabalin for the Treatment of Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Scotland (Costo-eficacia de parches de capsaicina 8% comparado con pregabalina para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático periférico en Escocia)*, publicado en el año 2016, se realizó un estudio randomizado y multicéntrico, en el cual los pacientes participantes se clasificaron como respondedores y no respondedores durante el curso del tratamiento. La clasificación mencionada se basa en quiénes responden al tratamiento y resultan capaces de tolerar o no, los efectos secundarios de cada uno de ellos; para los parches de capsaicina se menciona el eritema,

mientras que el tratamiento de pregabalina, presenta vómitos, somnolencia, discinesia, entre otros.

El estudio se basó en la administración de parches de capsaicina al 8 % (QUTENZA) y 150 mg de pregabalina con un máximo de 600 mg al día durante ocho semanas a diferentes pacientes, con el fin de medir su efectividad; se demostró que el parche de capsaicina logró un alivio del dolor en más del 30 % en un tiempo aproximado de 7.5 días, mientras que la pregabalina no arrojó resultados satisfactorios en seis de los siete escenarios. Además, se realizó la proyección de costo basada en un año de tratamiento, en el cual, el análisis de probabilidad sensitiva demostró un costo por parche de 1,31 USD y de tratamiento total asumiendo un comprimido cada 12 horas de pregabalina de 26,266 USD ; siendo así el parche de capsaicina un 97% más rentable que el tratamiento oral de pregabalina.

La aplicación de parches de Capsaicina poseen ventajas importantes frente a los tratamientos usuales, entre ellos los parches de lidocaína; esto se debe a su efecto analgésico a corto y largo plazo, en comparación con otras terapias. Además no requiere una aplicación prolongada y continua para un efecto terapéutico satisfactorio para el paciente.

Según el estudio *Ranolazine: A potencial treatment for refractory neuropathic pain (Ranolazina: un potencial tratamiento en el dolor neuropático)*, publicado en el año 2016 en Luisiana, se consigue estudiar la eficacia de un tratamiento utilizado en problemas cardiacos, en el dolor neuropático. Se describe la ranolazina como un fármaco no narcótico, bloqueador de los canales de sodio voltaje-dependientes, utilizado en un estudio en el cual se administró una dosis de 500 mg al día, aumentando la dosis hasta un máximo de 1000 mg bid en pacientes con polineuropatía diabética, dolor lumbar, síndrome de túnel carpal, entre otros.

La mayor parte de los pacientes utilizados en el estudio redujeron la intensidad del dolor entre un 25-33 %, además de su frecuencia de aparición y un aumento en la percepción de su calidad de vida, tal como una mejora en su actividad diaria, el sueño y la reducción del uso de opioides para la analgesia; sin embargo, algunos optaron por discontinuar el tratamiento debido a efectos secundarios como náuseas, pérdida de memoria y agitación utilizando las dosis máximas,

mientras que aquellos que no abandonaron el tratamiento, optaron por continuarlo, aún luego de la finalización del ensayo.

El tratamiento con ranolazina es una alternativa a tomar en consideración como terapia en el dolor neuropático, cuando terapias anteriores no han generado resultados eficientes en el paciente. La administración de ranolazina debe ser iniciada con dosis bajas para medir su efectividad, ya que a dosis máximas se deben tomar en consideración los efectos secundarios ya mencionados, así como medicamentos concomitantes como la digoxina y antidepresivos que alteran su actividad.

Una investigación publicada durante el 2016 en Minnesota, por Bramson, et al.; describe el rol del Tanezumab como tratamiento en el alivio del dolor neuropático. El ensayo consistió en un estudio randomizado, doble ciego, placebo controlado el primer día de evaluación y en la semana ocho, para evaluar la eficacia y seguridad del Tanezumab, un anticuerpo monoclonal aplicado vía subcutánea en pacientes con neuropatía diabética periférica y neuralgia posherpética.

El método aplicado se basó en la administración de 20 mg de Tanezumab o placebo, obteniendo resultados de reducción del dolor entre un 30 y 50 % con la sustancia medicamentosa desde la semana cuatro posterior a la administración del tratamiento. Durante el estudio, se documentaron eventos adversos, tales como sensación quemante, edema periférico y artralgia, así como la evaluación de exámenes neurológicos y signos vitales.

A pesar de los resultados satisfactorios obtenidos con el Tanezumab, se debe tomar en cuenta la posibilidad de efectos secundarios sistémicos importantes como la estenosis aórtica, que podrían también derivarse de antecedentes patológicos en los pacientes. El Tanezumab como novedad farmacológica representa una alternativa a la terapia que puede ser tomada en consideración ante fallas con tratamientos anteriores, sin embargo su costo y reacciones adversas podrían limitar su prescripción y adherencia.

En el año 2016, se publicó en Holanda el artículo *The Treatment of Chronic Neuropathic Pain: Bio Regenerative Pain Treatment through Lipofilling (Tratamiento Bio Regenerativo del dolor a través del Lipofilling)* sobre un nuevo enfoque para abordar el dolor crónico, basado en la regeneración y la inmunomodulación, mediante adipocitos, quienes son fuente prometedora de células madre. Las células progenitoras (ASC) pueden diferenciarse en linajes celulares como los osteogénicos, condrogénicos, adipogénicos, cardiomiogénicos y neurogénicos, varios estudios *in vivo* sugieren la regeneración nerviosa luego de la introducción de ASC y sus efectos inmunomoduladores en la cascada neuroinflamatoria.

El tratamiento consiste en la recolección de una lipoaspiración utilizando una cánula de recolección, se debe realizar una centrifugación a una velocidad de 3000 rpm durante 2.5 minutos, descartando la capa superior oleosa y la capa de suero, preservando los gránulos ricos en preadipositos. El estudio se realizó en dos mujeres que habían experimentado una cirugía cosmética, en donde el dolor neuropático se desarrolló en relación con la cicatriz quirúrgica. Dichas pacientes consumieron analgésicos para el alivio, sin embargo, una de ellas optó por el uso de antidepresivos, corticosteroides e inyecciones de toxina botulínica.

El motivo por cual se podría describir el fracaso de una terapia con los analgésicos comunes, es la naturaleza del dolor neuropático, en el cual tratamientos analgésicos y antiinflamatorios usuales no generan respuestas satisfactorias ni tolerables en los pacientes que cursan con este.

En el caso de la primera paciente, quien mostraba un índice de respuesta al dolor en 9, aún luego de las dosis de amitriptilina, que resultaron eficaces por dos semanas, y la posterior aplicación de triamcinolona y lidocaína en la zona de la cicatriz. Se optó por un tratamiento lipofilling bajo anestesia general, en donde se inyectaron 12 ml de una lipoaspiración, observándose una mejoría tras una semana pasada la cirugía y un alivio sostenido de dolor a grado 2 luego de tres meses.

La segunda paciente mostraba una escala de dolor entre 8-9 posterior a una cirugía de aumento de mamas, aun con analgésicos, AINES y tramadol; su médico optó por un tratamiento

de lipofilling de 80 ml, una semana después su escala de dolor bajó a cero, sin embargo, tres meses luego aumentó a 5. Se planificó un segundo tratamiento con 50 ml en donde una semana después de finalizada la cirugía, la respuesta al dolor bajó a cero y luego de 28 meses el dolor no ha sido repetido.

Actualmente no se han reportado estudios en otros tipos de neuropatías, más sin embargo se ha realizado en aquellas situaciones derivadas de cirugías, tal y como se describen los dos casos anteriores. Su práctica ya está siendo aplicada en lugares de Europa, sin embargo no existen datos de su experiencia en lugares de América Latina.

Según un artículo publicado en el año 2014 por Villaseñor, Escobar, Sánchez y Quintero sobre el dolor de miembro fantasma, se mencionan estudios sobre el tratamiento de este tipo de dolor, dichos autores refieren que, en Estados Unidos son amputados alrededor de 185.000 miembros al año y de estos, el dolor fantasma se presenta hasta en un 79.9 % con gran intensidad, incluso después de un año de la amputación. Algunos estudios lograron demostrar que esta condición es resistente a la acción de la amitriptilina, mientras que la duloxetina y pregabalina resultan tratamientos efectivos.

Las dosis utilizadas se evaluaron hasta su rango máximo al día, el caso de la amitriptilina no demostró eficacia en su dosis máxima de 150 mg, la cual se utilizó en el estudio y concuerda con la teoría farmacológica. La administración de pregabalina y duloxetina se podría considerar más efectiva en el tratamiento del dolor del miembro fantasma, ya que han demostrado buena respuesta como terapia farmacológica en dosis bajas, 300 mg/día para pregabalina y 60 mg/día para la duloxetina, lo cual es de gran importancia tanto en el manejo del dolor, como en una minimización de los efectos secundarios que caracterizan a los antidepresivos tricíclicos.

Así también se podría considerar la posibilidad del uso de parches de capsaicina como terapia farmacológica en los casos del dolor fantasma, ya que este dolor se centra en una extremidad en específico que aqueja al paciente; por lo tanto esta opción reduciría efectos secundarios sistémicos que generan las terapias orales y como bien se explicó anteriormente, ha

sido una alternativa efectiva y segura en el dolor neuropático, con una acción tanto a corto como largo plazo.

Además, una revisión realizada en el 2012 que evaluaba la efectividad de la gabapentina en este tipo de dolor incluyó estudios con una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de dicha sensación al comparar con placebo; y un reporte sobre la efectiva respuesta de la pregabalina en dosis de 50-300 mg al día y 30 mg de duloxetina. Así también, un estudio con antagonistas NMDA como el dextrometorfano, disminuyó el dolor en un 50 % en 10 días con dosis de 120-180 mg comparados con placebo.

El resultado del dextrometorfano en el ensayo, da indicios de otra posible indicación como medicación en el área de la salud, ya que se encuentra dentro de las dosis máximas establecidas en la literatura para su administración oral; por lo tanto da pie para el desarrollo de nuevos estudios para medir su efectividad en el dolor neuropático.

De acuerdo con un artículo publicado en el 2014, titulado *Pathophysiology and treatment of phantom limb pain (Fisiopatología y tratamiento del dolor fantasma)*, se describen revisiones sobre estudios realizados para evaluar la eficacia de tratamientos en esta clasificación de dolor. Un estudio doble ciego, randomizado y controlado con placebo demostró que dosis orales de morfina de hasta 300 mg/día redujeron el dolor del 42 % de los pacientes en un 50 %. Otro estudio de comparación entre 125 mg de amitriptilina versus benzotropina durante seis semanas, no demostró diferencias significativas en el alivio del dolor, mostrando deficiencia como tratamiento del miembro fantasma.

Dicho estudio permite concluir que la terapia de amitriptilina no es una opción en el manejo del dolor del miembro fantasma, ya que todos los estudios al respecto no han generado resultados eficaces; además la benzotropina, un neuroléptico utilizado en el manejo de los síntomas del Parkinson no demuestra efectividad, lo que permite concluir que no precisamente todos los fármacos por su propiedad neuroléptica y efectiva en otras patologías, son capaces de aliviar los síntomas del dolor neuropático.

Una revisión titulada *Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain* (Revisión sistemática de la amitriptilina tópica para el tratamiento del dolor neuropático) durante el año 2015 en USA, presenta como objetivo medir la eficacia de la amitriptilina tópica como alternativa a la presentación oral, la cual posee efectos anticolinérgicos importantes que han reducido la adherencia al tratamiento en los pacientes. Se realizó un ensayo controlado, randomizado, doble ciego y placebo controlado pacientes con neuralgia posherpética, neuropatía diabética y postraumática.

La reducción de la adherencia al tratamiento es un punto importante a destacar y por lo tanto a comparar con otras alternativas del mercado, dejando a un lado los tratamientos usuales para ajustarlos a la necesidad del paciente, para el correcto cumplimiento de la terapia farmacológica. Algunos efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos, en este caso, la amitriptilina oral, afectan la calidad de vida del paciente provocando abandono de la terapia, entre ellos se puede mencionar la resequedad de boca, retención urinaria, arritmias y pensamientos suicidas; por este motivo se plantea la alternativa de una terapia tópica.

Se administraron cuatro cremas, entre ellas una de amitriptilina, una de ketamina, una de amitriptilina y ketamina y una de placebo, se solicitó a cada paciente una aplicación cada seis horas en la zona durante dos días. No se obtuvieron diferencias significativas entre las cremas utilizadas con sustancias activas y el placebo, además, se presentaron efectos secundarios tales como rash y sensación de quemazón.

A pesar de la inclusión de la ketamina en la evaluación de su efectividad en el dolor neuropático, este fármaco posee una única indicación según la FDA, que describe su uso exclusivo como anestésico en procedimientos quirúrgicos; además, como método de comparación en el estudio con otros medicamentos, se concluye que su efectividad en el dolor neuropático es nula y que su uso innecesario podría generar repercusiones en la salud del paciente como alucinaciones, confusión y aumento de la tensión arterial.

Así también se concluye que la terapia tópica de amitriptilina, no es una alternativa a la administración oral con resultados analgésicos satisfactorios, por lo cual se podría comparar la

actividad demostrada en estudios con parches o ungüentos tópicos a base de capsaicina que se ha demostrado, poseen un efecto analgésico importante.

Un estudio doble ciego, randomizado y placebo controlado en 35 pacientes con dolor neuropático de distintas etiologías, comparó la eficacia de un preparado tópico de amitriptilina al 5 %, lidocaína al 5 % y un placebo durante una semana, aplicado dos veces al día. Los resultados obtenidos demostraron que la lidocaína tópica redujo la intensidad del dolor, mientras que la amitriptilina tópica y el placebo no tuvieron efecto alguno.

Con dicha revisión, se concluye que la amitriptilina tópica según la evidencia de estudios clínicos controlados, no controlados y evidencia por informes de casos, resulta indiferente frente a los placebos, siendo así un tratamiento tópico ineficaz en el tratamiento del dolor neuropático de cualquier tipo de etiología. Por otro lado, se demuestra que preparados tópicos de lidocaína son efectivos para el manejo del dolor a corto plazo, sin embargo no existen estudios que demuestren una efectividad continua y en la misma proporción, posterior a un período prolongado de la lidocaína.

De acuerdo con el artículo *Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia (Actualización sobre en tratamiento del dolor en la neuralgia trigeminal)* publicado en el 2015, se menciona el tratamiento para el dolor neuropático por neuralgia trigeminal. Según Khalid, existe evidencia de como la carbamacepina ha demostrado eficacia frente a dicha patología con dosis de 100-200 mg dos veces al día, hasta una dosis de mantenimiento máxima de 1200 mg al día, siendo así capaz de controlar alrededor del 75 % del dolor. Un estudio placebo controlado, doble ciego en 14 pacientes, reveló un alivio del dolor con dosis de hasta 400 mg al día, sin embargo, del 7 al 10 % de los pacientes presentaron rash durante el primer y segundo mes de tratamiento.

Del estudio anterior se puede concluir la eficacia de la carbamacepina, un medicamento utilizado actualmente en el manejo del dolor neuropático, siendo así una alternativa a medicaciones usuales que han demostrado efectos adversos importantes, entre ellos, los antidepresivos tricíclicos. Además se puede comparar la eficacia de este tratamiento en cuanto a

los nuevos existentes en el mercado, tal como la Palmitoiletanolamida, que por el momento no demuestra efectos secundarios que afecten al paciente, ni requiere dosis máximas de tratamiento para el control del dolor de una manera eficaz, según sea el caso específico del paciente.

Además, un ensayo abierto con 53 pacientes, durante un año de tratamiento con pregabalina, resultó aliviar el dolor en el 50 al 70 % de los pacientes del estudio. Así también, se menciona un estudio que plantea como objetivo medir la eficacia y tolerancia al levetiracetam en 23 pacientes, en donde se reportó una reducción del 62 % de los ataques de dolor durante el día, con dosis de 1000 a 4000 mg al día, siendo así otra opción favorable en el manejo del dolor neuropático.

En el año 2015, se publicó el artículo *Efficacy of pregabalin in the treatment of prediabetic neuropathic pain (Eficacia de la pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático prediabético)*, en el cual se describe un estudio placebo controlado, randomizado, simple y doble ciego. El método inicial utilizado se clasificó en dos etapas, la fase A consistió en la administración de cápsulas de 75 mg bid por una semana de placebo, en el cual, quienes respondían a un alivio del dolor en más del 30 % fueron excluidos del estudio. La fase B se realizó en aquellos que desde el inicio del estudio respondieron al tratamiento; se administró un máximo de 300 mg al día durante tres semanas y se recopilaron los datos correspondientes al dolor cada noche.

Posteriormente, se realizó el estudio doble ciego con aquellos pacientes que durante la fase A obtuvieron una respuesta inferior al 30 % y en la fase B una reducción ≥ 30 %; el cual consistió en la administración de placebo o pregabalina a dos grupos de pacientes durante cuatro semanas, seguido de una semana de lavado gástrico y otro período de cuatro semanas con la sustancia contraria al primer periodo. Los resultados obtenidos concluyeron que, en el estudio doble ciego, los pacientes con una reducción del dolor inferior al 30 % poseen un daño nervioso severo incapaz de responder al tratamiento usual del dolor neuropático prediabético.

Según este estudio se puede concluir que la percepción del dolor en los pacientes no se debe precisamente a una alteración que les genera dicha sensación, sino que algunos casos poseen un factor psicológico importante, en el cual la administración de una sustancias neutra, es

decir, sin una propiedad activa en el manejo del dolor, es capaz de generarles alivio en pequeña o gran proporción. Por lo tanto la división del ensayo en dos fases permite evaluar de una mejor manera, la eficacia de los tratamientos a estudiar, en pacientes que cursan con dolor sin una influencia psicológica importante que desvíe los resultados obtenidos.

De acuerdo con el artículo publicado el año 2016, por el Grupo de Interés Especial de Dolor Neuropático (NEUPSIG), se mencionan revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados doble ciego de farmacoterapias orales y tópicos para este tipo de dolor. Se contó con 18 estudios placebo controlados con antidepresivos tricíclicos, en donde se observó una respuesta positiva a dosis de amitriptilina de 25-150 mg al día en 16 de los casos; mientras que en un total de 13 estudios con inhibidores de la recaptura de serotonina, nueve de ellos con duloxetina de 20-120 mg y cuatro con venlafaxina de 150-225 mg al día, donde siete y dos de ellos, respectivamente respondieron de forma positiva.

Las terapias mencionadas son los tratamientos actualmente utilizados en el manejo del dolor neuropático, lo que demuestra que son efectivas administrando la terapia hasta su dosis máxima, según lo que plantea la teoría farmacológica. Un punto importante a comparar en este estudio, es la evaluación de la eficacia analgésica, mas sin embargo, no su seguridad y reacciones adversas posteriores a la medicación, en este caso, se podría concluir que la duloxetina es el medicamento más efectivo en el manejo del dolor, esto, por estudios que han demostrado su efectividad a dosis bajas y por el número de casos en los cuales obtuvo resultados positivos.

Estudios con opioides demostraron que siete de los ensayos encontrados con tramadol resultaron positivos con dosis de 400 mg diarios; mientras que 13 casos con opioides fuertes con morfina en dosis de 90-240 mg al día y oxicodona con dosis de 10-120 mg al día, 10 resultaron con evidencia moderada en donde la eficacia de la morfina apareció con dosis de 180 mg. El punto importante a destacar con el uso de opioides es el control en su administración, iniciando con dosis bajas y efectivas, mas sin embargo, no prolongadas, esto por su capacidad farmacológica de generar una posible dependencia en el paciente.

Otro estudio con un *spray* de cannabinoides para uso en la mucosa oral demostró que solamente dos de nueve ensayos fueron positivos. Además, se encontró que cinco de siete estudios con parches de capsaicina resultaron eficaces con una sola aplicación, durante 60 minutos en la neuralgia posherpética y 30 minutos en neuropatías por VIH.

El artículo *HMGB1 as a potential Therapeutic Target for Neuropathic Pain (HMGB1 como potencial terapia en el manejo del dolor neuropático)* publicado en el año 2013, en Japón, explica una posible diana para el control del dolor neuropático, este trata de la HMGB1, una proteína nuclear ubicua que se libera extracelularmente, la cual se ha observado que juega, además, un papel importante en la neuroinflamación como mediador proinflamatorio. Inicialmente, se descubrió como una molécula no histona que permanece unida al ADN, encargada de estabilizar los nucleosomas y permitir la flexión del ADN para facilitar la transcripción; posteriormente, se describió su función para reclutar, alertar y activar células inmunes innatas para sostener una respuesta inflamatoria perjudicial durante una lesión.

Se explica que la HMGB1 es secretada mediante dos vías, la liberación pasiva involucra su secreción a partir de células infectadas por organismos patógenos o células necróticas, mientras que la liberación activa ocurre por la transducción de señales celulares a través de la interacción de los receptores de la membrana plasmática con productos extracelulares. La secreción activa aún resulta un poco compleja, ya que su secuencia de aminoácidos no responde a una péptido señal, donde su liberación es posible que ocurra por una acetilación de sus residuos de lisina que conducen a su secuestro dentro de vesículas y su posterior liberación.

Estudios han demostrado que los TLR, quienes se creen son receptores para la HMGB1, amplifican las respuestas inflamatorias, luego de su inhibición de receptores como el TLR2 y TLR4, han logrado un deterioro del dolor. Así también, se mencionan los RAGE, proteínas de las membranas integrales de las inmunoglobulinas que poseen un amplio rango en la vía sensitiva, donde, además, se cree que la HMGB1 es un ligando, ocasionando la activación de RAGE y por ende del sistema inmune, el estrés oxidativo y la activación de las caspasas, componentes importantes en el desarrollo del dolor crónico.

Según Velasco, O' Sullivan y Sheridan, en el año 2016, describen los receptores de ácido lisofosfatídico como dianas potenciales para el tratamiento del dolor neuropático. Posterior a una lesión nerviosa, neurotransmisores como el glutamato y la sustancia P conducen la síntesis de lisofosfatidilcolina, un precursor de la producción del ácido lisofosfatídico (LPA), mediante la autotaxina, activando macrófagos y la vía microglial, contribuyendo a la inflamación y desmielinización de los axones; además, se ha estudiado que el LPA puede unirse a los PPAR γ y los TRPV1, que desempeñan un papel importante en la regulación genética y nociceptiva, por lo que concluye su posible aplicación como estrategia para el desarrollo de fármacos.

Un artículo denominado *Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway (Reducción del dolor neuropático e inflamatorio mediante la inhibición de la vía de la tetrahidrobiopterina)*, durante el 2015, explica la aplicación clínica de la genética en el manejo del dolor. Se ha demostrado que el gen GCH1 codifica para la enzima GTP ciclohicolasa, encargada de regular la producción de BH4, un modulador del dolor inflamatorio y neuropático capaz de elevarse posterior a la inflamación de los nervios periféricos.

La publicación valida la ruta de expresión de BH4 en la hipersensibilidad, identificando una diana en la ruta de síntesis, en donde el tratamiento no ocasionaría efectos secundarios. De acuerdo con algunos modelos, se observó que el GCH1 se expresa en células cercanas a la lesión y un aumento del BH4, planteando su bloqueo mediante la inhibición de la sepiapterina reductasa (SPR), la última enzima de la cascada de producción de BH4. Pese a todo esto, algunos ensayos clínicos en humanos no han sido del todo efectivos, siendo así aún, una alternativa de tratamiento.

La importancia de los estudios anteriores basados en la genética es su capacidad de conocer y adaptar nuevas vías a partir de las cuales se genera el dolor, permitiendo así, tener una visión futura en el desarrollo de nuevos fármacos que bloqueen o activen la función específica de un componente propio del organismo, capaz de regular la forma en la cual se expresa el dolor.

De acuerdo con la publicación *Adult Stem Cell as New Advanced Therapy for Experimental Neuropathic Pain Treatment (Células madre adultas como nueva terapia avanzada para el tratamiento experimental del dolor neuropático)* realizada durante el 2014, se establece la terapia de células madre, no solo por su efecto regenerativo, sino también por su interacción bidireccional entre las células madre y las células residentes del microambiente dañado. Existen tres tipos de células madre usadas en el dolor neuropático: neuronales, mesenquimales y mononucleares de la médula ósea; se ha observado que las neuronales estimulan la reparación fisiológica de la lesión siendo capaces de generar células funcionales maduras. Un ensayo en ratones demostró reducir la alodinia e hiperalgesia luego de tres días de su administración y su efecto tardó alrededor de 28 días, mostrando un proceso reparador y mejora en la morfología del nervio.

Las células mesenquimales pueden aislarse de la médula ósea, cordón umbilical, placenta, pulpa dental, tejido adiposo e hígado fetal y pulmones, las obtenidas del tejido adiposo se pueden aislar fácilmente, caracterizándose por una baja inmunogenicidad y altas propiedades inmunomoduladoras, importantes cuando existe, además, un componente neuroinflamatorio. El cordón umbilical posee dos arterias y una vena, ambas dentro de un tejido conectivo mucoso cubierto por epitelio amniótico de donde se pueden aislar. Las mononucleares fueron capaces de mejorar la hiperalgesia mecánica y la disminución de la velocidad de conducción nerviosa ciática. Concluye que la ventaja de su uso no es solo su inicio rápido, sino también su efecto duradero hasta por 90 días y reducción de efectos secundarios.

Según el artículo *Cell transplants to treat the "disease" of neuropathic pain and itch (Trasplante de células para tratar el dolor neuropático)* publicado en el año 2016, se explica la posibilidad de una terapia con células madre, la revisión menciona que una lesión nerviosa da como resultado una reducción de los controles inhibidores gabaérgicos en la médula espinal, lo que aumenta la sensibilización de los circuitos de transmisión del dolor, hipersensibilidad y dolor continuo. Se menciona que una alternativa para interferir con la transmisión del dolor es abordar el propio sistema nervioso dañado.

El estudio *Concise Review: Stem Cell Therapies for Neuropathic Pain (Revisión: Terapia de células madre en el dolor neuropático)* demostró que el trasplante de células embrionarias humanas en ratones reduce las convulsiones y teniendo en cuenta su similitud en el sistema gabaérgico, podría ser una opción de tratamiento del dolor. Así mismo, se encontró que existe una conexión sináptica entre las neuronas trasplantadas y el huésped, siendo estas conexiones funcionales, los estudios que demuestran que los trasplantes no funcionan como bomba gabaérgica, sino que modifican el proceso de la enfermedad, es decir, la pérdida de la inhibición.

Con respecto a la terapia con células madre, se puede establecer que al existir un daño en el organismo producto de una lesión o enfermedad, una alternativa eficaz, es tratarla o regenerarla, con mecanismos fisiológicos y componentes propios del organismo. Actualmente en Costa Rica, existen bancos de células madre, como PROVIDA; se menciona que según el caso del paciente, los tratamientos rondan a partir de los \$4.000. Además se indica que la terapia con células madre puede invertir el curso de muchas condiciones patológicas y no posee la capacidad de generar rechazo por parte del paciente, siendo así una excelente alternativa para su aplicación en el control del dolor neuropático.

De acuerdo al estudio *Intervención farmacéutica y percepción del paciente sobre su dolor*, publicado en Sevilla, se busca evaluar la efectividad de la intervención farmacéutica sobre la percepción dolorosa del paciente. Dicho estudio consistió en ofrecer la participación voluntaria en aquellos pacientes que acudían a la farmacia a retirar medicación para el dolor con una prescripción médica, posterior a su aceptación, el siguiente paso consistió en reunir toda la información posible del paciente y su dolor, para el análisis profesional farmacéutico. (Doukkali, Murillo, Motilva y Lacalle, 2010, p.94)

La razón del estudio se basó en ofrecer información verbal sobre la enfermedad y los posibles consejos o estrategias terapéuticas que le pudieran ayudar a mejorar o aliviar el dolor, así como normas sobre como tomar su medicación, estableciendo tablas de control y seguimiento terapéutico que facilitaran su adherencia al tratamiento, lo cual menciona, puede ser aplicado para cualquier tipo de afectación dolorosa.

Los resultados más importantes a destacar del estudio se centran en la percepción inicial y posterior a la intervención farmacéutica, en la cual, el paciente durante la entrevista inicial percibía su enfermedad con miedo y desesperación mientras que en el transcurso de la atención personalizada la percepción y la adherencia al tratamiento mejoró. Un aspecto relevante que con lleva al resultado descrito, es el número de palabras que escoge el paciente para describir su enfermedad, es decir, la cantidad de adjetivos que utiliza para detallar el dolor que presenta, entre menos utilice significa que siente menos dolor. (Doukkali, Murillo, Motilva y Lacalle, 2010, p.97)

La atención farmacéutica en el manejo del dolor neuropático no ha sido muy estudiada, por lo tanto una descripción específica para su intervención podría resultar compleja de establecer, sin embargo, un seguimiento personalizado ante un dolor de esta categoría puede mejorar la calidad de vida del paciente, brindando toda la información relevante de su situación, como debe consumir su tratamiento, la importancia de su cumplimiento, además de consejos y terapias que le ayudarían a aliviar su dolor.

Según un estudio realizado en Costa Rica durante el 2012, por Vargas y Sánchez; se explica como la visita domiciliar farmacéutica en conjunto con otro equipo interdisciplinario del área de la salud, ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes que cursan con una enfermedad o condición que les impide realizar actividades cotidianas. El objetivo del estudio consiste en presentar la labor farmacéutica en la visita domiciliar, identificación de problemas relacionados con medicamentos y sobre todo su impacto sobre la adherencia en el tratamiento de los pacientes, como profesional especialista en medicamentos.

La farmacia del Hospital de Turrialba busca cambiar la visión del farmacéutico institucional, incorporando actividades que se le permiten para mejorar la calidad de vida de los pacientes, su psicología y entorno, satisfaciendo la necesidad social basada en el uso racional de los medicamentos, control de la morbi-mortalidad provocada por estos, para asegurar una farmacoterapia apropiada, efectiva y segura. (Vargas y Sánchez, 2012, p.44)

Se logra demostrar que la atención farmacéutica no debe ser llevada a cabo precisamente en la farmacia de comunidad, es un proceso que puede ser llevado más allá de un establecimiento; además pretende que la llegada del paciente o familiar a la farmacia del hospital para retirar sus tratamientos, sirva también de enlace para indagar sobre la efectividad del tratamiento, nuevos medicamentos o patologías, efectos adversos, entre otros. (Vargas y Sánchez, 2012, p.45)

Un plan presentado por el Ministerio de Sanidad en España, durante el 2014, describe que el dolor agudo asociado a intervenciones quirúrgicas, lesiones y otras condiciones puede producir complicaciones, incluida la progresión a un dolor crónico, siendo así importante, un correcto abordaje del dolor biopsicosocial y centrado en cada persona, a través de información y formación de pacientes, profesionales y la promoción del auto cuidado.

Dentro de sus recomendaciones se encuentra el abordaje de estrategias y planes de salud, sensibilización a la población acerca de la necesidad de una adecuada valoración y tratamiento del dolor, así como de su adherencia. También busca fomentar la creación de comisiones clínicas con la participación de profesionales para favorecer un manejo integral e interdisciplinar del dolor, independientemente de su naturaleza. (Ministerio de Sanidad, 2014, p.22)

Según los autores March, et al. durante el 2010, para un abordaje del dolor desde la farmacia, el profesional farmacéutico debe de conocer los diferentes tipos de dolor y su duración, y deberá actuar de manera responsable para un correcto abordaje del mismo. Se refiere que a la llegada de un paciente con receta médica, se debe dispensar la medicación y realizar una correcta recomendación farmacéutica, así como, un seguimiento terapéutico, si considera necesario; sin embargo, si se presenta sin receta debe basar su consejo profesional o derivación al médico según la duración del dolor, sospecha clínica y edad.

Además, la automedicación responsable, es decir, aquella asistida por un profesional de la salud, en este caso, farmacéutico; debe ser basada en la administración de medicamentos como AINES, analgésicos, relajantes y corticoesteroides que le permitan un control del dolor. En el caso de condiciones crónicas algunos fármacos deberán ser prescritos por el médico según se

crea necesario, sin embargo, el conocimiento en cuanto a materia de medicamentos se refiere, por parte del farmacéutico, le puede permitir un control del dolor temporal o total; esto mediante un seguimiento de la farmacoterapia del paciente y opciones analgésicas farmacológicas y no farmacológicas. (March, et al, 2010, p.10)

La atención farmacéutica en el manejo del dolor agudo es uno de los temas más frecuentes en las farmacias de comunidad, ya que es la consulta más común día con día; en el caso específico del dolor neuropático, a pesar de que no existen estadísticas sobre el conocimiento de los profesionales farmacéuticos dirigidos específicamente a la materia, el abordaje para una correcta adherencia a los tratamientos, se podría realizar de la misma manera en la cual se maneja el dolor agudo. Así también, se podrían recomendar terapias tanto farmacológicas como no farmacológicas en conjunto con la opinión del médico de cabecera para mejorar la calidad de vida del paciente, ya que si bien, al ser un dolor tipo crónico, estará presente a lo largo de su vida pero un correcto abordaje puede permitirle ser un síntoma tolerable para el paciente.

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

- El dolor neuropático no es una enfermedad, sino un síntoma generado por una lesión del sistema nervioso somato sensorial, que debe ser aliviado con medicamentos acordes a su naturaleza como lesión; por ende es importante su identificación por parte de los profesionales.
- Fármacos como la pregabalina y duloxetina poseen efectos satisfactorios en gran parte de las neuropatías en sus dosis mínimas, con reacciones adversas mínimas que no afectan la adherencia al tratamiento.
- La amitriptilina resulta eficaz como terapia oral, mas sin embargo, no en otras presentaciones; además posee efectos secundarios que superan la eficacia del tratamiento provocando abandono de la terapia.
- Las nuevas opciones terapéuticas para el manejo del dolor neuropático poseen efectividad y seguridad a los pacientes con una aparición mínima de efectos secundarios, en comparación con los fármacos cotidianos.
- Alternativas tópicas como la capsaicina resultan muy eficaces por su fácil aplicación y sus efectos prolongados, proporcionando seguridad y alivio de los síntomas con un inicio rápido y una larga duración.
- Las nuevas alternativas del mercado poseen efectos adversos mínimos o ausentes que mejorarían la calidad de vida de los pacientes, al tratarse de terapias seguras y eficaces tales como la capsaicina, palmitoiletanolamida, células madre.
- El descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas da paso al desarrollo de medicamentos que amplíen las opciones farmacológicas posibles para un paciente, sin la presencia de efectos secundarios o situaciones que afecten la adherencia al tratamiento.

- El papel del farmacéutico en el programa de atención farmacéutica del manejo del dolor, es indispensable para una correcta eficacia, seguridad y adherencia al tratamiento, quien además de dar pautas para la correcta administración de la terapia analgésica, maneja la polifarmacia del paciente, identificando posibles problemas relacionados con medicamentos que puedan afectarle.

Recomendaciones

Las siguientes recomendaciones van dirigidas a los profesionales en salud que durante la consulta se enfrentan ante un posible caso de dolor neuropático.

- Promover charlas de actualización médica y farmacéutica con respecto a la identificación, manejo y tratamiento del dolor neuropático.
- Realizar una atención integral del paciente con tratamientos acordes a su condición fisiológica, patológica, psicológica y económica.
- Brindar información a los pacientes acerca de su padecimiento con un lenguaje que pueda ser comprensible, enfatizando además, la importancia de la adherencia a su tratamiento.
- Referir todo caso de sospecha durante el ejercicio farmacéutico a la consulta médica y en conjunto brindar una atención responsable y satisfactoria al paciente, con el fin de garantizar una mejoría en su calidad de vida.
- Implementar las nuevas alternativas a la farmacoterapia aplicada en el país, para mejorar la calidad de vida de los pacientes que se ven afectados por la eficacia y seguridad que le brindan sus tratamientos actuales.

Referencias bibliográficas

- Al-Quliti, K. (2015). *Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia*. *Neurosciences Journal*; Vol. 20 (2): 107-114. Doi: 10.17712/nsj.2015.2.20140501
- Attal, N. y Bouhassira, D. (2015). *Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms* *International Association for the Study of Pain. PAIN* 156 (2015) S104–S114. <http://dx.doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15>
- Basbaum, A. y Bráz. J. (2016). *Cell transplants to treat the “disease” of neuropathic pain and itch*. San Francisco, USA. *Pain* 2016 February; 157(Suppl 1): S42–S47. doi:10.1097/j.pain.0000000000000441.
- Basciani, M., Di Rienzo, F., Intiso, D., Intiso, M. y Santamato, A. (2015). *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation*. Doi: 10.3390
- Blanco, E., et al. (2002). *Dolor Neuropático: Reunión de expertos. Cátedra Extraordinaria del Dolor de la Universidad de Salamanca*. Fundación Grunenthal. Recuperado de http://www.google.com.mx/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0ahUKEwjqr6m3rfzSAhWLxIQKHxjfBVAQFggZMAA&url=http%3A%2F%2Fwww.fundaciongrunenthal.es%2Fcms%2Fcd%2Ffile%2FDolor%2BNeurop%25C3%25A1tico.pdf%3FfileID%3D58100207%26cacheFix%3D1238142918000%26__k%3Dbc267e2a7aa24f483b71449b7cc474c8&usg=AFQjCNEGnQEIfxGy1pcUcudDbRywSsEw&bvm=bv.150729734,bs.1,d.eWE
- Bramson, C., et al. (2016). *Exploring the role of Tanezumab as a novel treatment for the relief of neuropathic pain*. *Pain Medicine* 2015; 16: 1163–1176
- Brown, D., Baldin, A. y Robles, M. (2016). *Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas*. *Medigraphic*. Vol. 39. No. 1 Enero-Marzo 2016 pp 20-29. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/rma>

- Campos, D. y Kimiko, R. (2011). *Neuropatías Periféricas Dolorosas*. Revista Brasileña de Anestesiología. 61: 5: 351-360
- Carballo, A., González, M., Pellicer, F. y López, F. (2016). *Antihyperalgesic Effect of Hesperidin Improves with Diosmin in Experimental Neuropathic Pain*. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. Volume 2016, Article ID 8263463, 12 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8263463>
- Casado, M., Moix, J. y Vidal, J. (2008). *Etiología, cronificación y tratamiento del dolor lumbar*. Revista Redalyc. Clínica y Salud, vol. 19, núm. 3, 2008, pp. 379-392 Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid. Madrid, España. Recuperado de <http://www.redalyc.org/pdf/1806/180617473007.pdf>
- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. (2010). *Tratamiento farmacológico del Dolor Neuropático en mayores de 18 años*. Mexico. Recuperado de http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/441_GPC_DolorNeuropatico/GER_Dolor_Neuropatico.pdf
- Chen, et al. (2010). *The relationship between average daily dose, medication adherence, and health-care costs among diabetic peripheral neuropathic pain patients initiated on duloxetine therapy*. World Institute of pain, Pain Practice, Volume 10. DOI. 10.1111/j.1533-2500.2010.00372.x.
- Covarrubias, A., Guevara, U., Cantú, C. Nuche, E. y Guajardo, J. (2015). *Recomendaciones de práctica clínica para el manejo del dolor neuropático: Grupo de interés en dolor neuropático de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor*. Revista Mexicana de Anestesiología. Medigraphic. Vol. 38. No. 4 Octubre-Diciembre pp 264-276. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/rma>
- Correa, G. (2014). *Neuropathic pain, clasifcation and management for general practitioners*. Revista Médica Clínica Condes 189-199.

- Díaz, S. (2011). *Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Sociedad Española de Neurología N° 10. Recuperado de http://www.ihs-headache.org/binary_data/1473_spanish-headache-guidelines.pdf
- Doukkali A., Murillo, MD., Motilva, V. y Lacalle, JR. (2010) *Intervención farmacéutica y percepción del paciente sobre su dolor*. Universidad de Sevilla. Recuperado de <http://www.farmaceuticoscomunitarios.org/system/files/journals/66/articles/02-3-93-99.pdf>
- Dworkin, R., et al. (2010). *Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update*. Mayo Clinic Proceedings 2010; 85(3) (suppl):S3-S14. Doi: 10.4065/mcp.2009.0649
- Eberhard y Mora. (2004). *Manejo del dolor en el paciente pediátrico*. Revista Chilena pediátrica. v.75 n.3. ISSN 0370-4106.
- Failde, I. (2014). *El dolor crónico, algo más que un problema de quien lo padece*. Revista de la Sociedad Española del Dolor 2014; 21(1): 1-2
- Fallon, M., Storey, D., Welr, C., Mitchell, R., Fleetwood, S., Scott, A y Colvin, L. (2015). *Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol-a TRPM8 agonist*. Springer. Support Care Cancer 23:2769–2777. DOI 10.1007/s00520-015-2642-8
- Finnerup, N., et al. (2016)- *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations*. Lancet Neurology. Doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- Flórez, S., León, M., Torres, M., Reyes, F., Serpa, J. y Ríos, A. (2010). *Manejo farmacológico del dolor neuropático*. Elsevier. Revista Colombiana de Anestesiología. Vol. 37- No. 4: 356-372. [https://doi.org/10.1016/S0120-3347\(09\)74011-0](https://doi.org/10.1016/S0120-3347(09)74011-0)

- Fortino, V., Peláez, D. y Cheung H. (2013). *Concise Review: Stem Cell Therapies for Neuropathic Pain*. Florida, USA. Stem Cells Translational Medicine. Tissue Engineering and Regenerative Medicine. AlphaMed Press. <http://dx.doi.org/10.5966/sctm.2012-0122>
- Franchi, S., et al. (2014). *Adult Stem Cell as New Advanced Therapy for Experimental Neuropathic Pain Treatment*. Hindawi Publishing Corporation. BioMed Research International. Volume 2014, Article ID 470983, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/470983>
- Freyenhagen, R.; Strojek, K. y Giesing, T. (2005). *Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens*. Instituto de Salud de los Estados Unidos. Recuperado de www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15911152
- Gálvez, R., Marsal, C., Vidal, J., Real, M., Ruiz, M. y Rejas J. (2006). *El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA*. Revista de la Sociedad Española del Dolor 81-95. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000200003
- González, A., Lem, M., Díaz, E., Castillo, C. y Cárdenas K. (2015). *Efficacy of pregabalin in the treatment of prediabetic neuropathic pain*. The Clinical Journal of Pain Publish Ahead of Print. Volumen 32 – Número 11 –pág 927-932. DOI:10.1097/AJP.0000000000000339
- Gould, H. y Diamond, I. (2016). *Ranolazine: A potential treatment for refractory neuropathic pain*. Elsevier. Journal of the Neurological Sciences 369 (2016) 310–311. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.08.047>

- Grunenthal Pharma. (2017). *Dolor agudo: una función protectora*. Madrid, España. Recuperado de https://www.grunenthal.com/grtweb/Grunenthal_Pharma_S.A./Pacientes/Definicion_d_el_dolor/Duracion_/Dolor_Agudo/es_ES/284800410.jsp
- Gum, L. y Sang K. (2016). *Therapeutic Strategies for Neuropathic Pain: Potential Application of Pharmacosynthetics and Optogenetics*. Hindawi Publishing Corporation. Mediators of Inflammation. Volume 2016, Article ID 5808215, 11 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/5808215>
- Halco de Gast, MD., et al. (2016). *The Treatment of Chronic Neuropathic Pain: Bio (Regenerative) Pain Treatment through Lipofilling. A Short Communication Case Series*. Pain Physician Journal. ISSN 2150-1149
- Iglesias, P., Cervantes, C., Quiñonez, G. y Granados, V. (2011). *Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento*. Medigraphic. Vol. VI Número 2-2011: 96-104. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2011/rr112f.pdf>
- Intiso, D., Basciani, M., Santamato, A., Intiso, M. y Di Rienzo, F. (2015). *Botulinum Toxin Type A for the Treatment of Neuropathic Pain in Neuro-Rehabilitation*. Toxins 2015, 7, 2454-2480; doi: 10.3390/toxins7072454
- Khan, M. y Smith, M. (2014). *Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models*. Inflammopharmacol 22:1–22. DOI 10.1007/s10787-013-0195-3
- Latremoliere A, et al. (2015). *Reduction of Neuropathic and Inflammatory Pain through Inhibition of the Tetrahydrobiopterin Pathway*. Neurology. Revista Genética Médica. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.05.033.

- Maedal, T., Ozaki, M., Kobayashi, Y., Kiguchi, N. y Kishioka S. (2013). *HMGB1 as a potential Therapeutic Target for Neuropathic Pain*. Japón. The Japanese Pharmacological Society. Doi: 10.1254/jphs.13R08CP
- Malavera, M., Carrillo, S., Gomezese, O., García, R. y Silva, F. (2014). *Pathophysiology and treatment of phantom limb pain*. Elsevier. Colombian Journal of Anesthesiology. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2256208713000850>
- Mankowski C, Patel S, Trueman D, Bentley A, Poole C. (2016). *Cost-Effectiveness of Capsaicin 8% Patch Compared with Pregabalin for the Treatment of Patients with Peripheral Neuropathic Pain in Scotland*. PLoS ONE 11(3): e0150973. Doi:10.1371/journal.pone.0150973
- March, M., et al. (2010) *Que hay que saber para implementar el servicio de atención farmacéutica al paciente con dolor*. Universidad de Barcelona. Recuperado de <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/27506/1/aula%20dolor.pdf>
- Ministerio de Sanidad (2014) *Marco para la mejora del abordaje del dolor en el SNS*. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. España. Recuperado de http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/CISNS_DocumentoMarcoDolor.pdf
- Montes, M., Quijano, A. y Retamoso, I. (2010). *Tratamiento del dolor neuropático*. Archivo Médico Interno; XXXII (1): 17-21. ISSN 0250-3816
- Moulin, MD., et al. (2014). *Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society*. Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014; 19(6):328-335.

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2016). *Neuropatía periférica*. National Institutes of Health. Bethesda, MD 20892. Recuperado de https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/neuropatia_periferica.htm.
- Paisley, P. y Serpell, M. (2016). *Tailor treatment to the pain with neuropathic pain*. The Practitioner. Symposium Neurology. Glasgow, UK. September 2016 - 260(1796):1T15
- Patte-Mensah, C., Meyer, L., Taleb, O. y Mensah-Myagan, A. (2013). *Potential role of allopregnanolone for a safe and effective therapy of neuropathic pain*. Elsevier. Progress in Neurobiology xxx (2013) xxx–xxx. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.07.004>
- Porth, M. (2013). *Fundamentos de Fisiopatología: alteraciones de la salud, conceptos básicos*. Lippincott. Williams & Wilkins. 3º edición. ISBN: 9788416004768
- Pozo, A. (2015). *Aspectos clínicos y tratamiento farmacológico del dolor neuropático*. Revista Cubana de Pediatría 87(4):499-506
- Puebla, F. (2005). *Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico*. SciELO. Oncología Radioterápica. Instituto Madrileño de Oncología San Francisco de Asís. Madrid. Oncología (Barc.) vol.28 no.3. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S037848352005000300006&script=sci_arttext&tlng=en
- Puiggròs, Lecha, Rodríguez, Pérez-Portabella y Planas. (2009). *El índice de Karnofsky como predictor de mortalidad en pacientes con nutrición enteral domiciliaria*. Nutrición Hospitalaria 2009; 24(2):156-160. ISSN 0212-1611.
- Rivara, M y Zuliani V. (2015). *Novel sodium channel antagonists in the treatment of neuropathic pain*. Expert Opinion on Investigational Drugs. Doi: 10.1517/13543784.2016.1121992

- Skaper, S., Facci, L., Fusco, M., Valle, M., Zusso, M., Costa, B. y Giusti, P. (2013). *Palmitoylethanolamide, a naturally occurring disease-modifying agent in neuropathic pain*. Springer Basel. Inflammopharmacology. DOI 10.1007/s10787-013-0191-7
- Szczudlik, A., et al. (2014). *Diagnosis and management of neuropathic pain: Review of literature and recommendations of the Polish Association for the Study of Pain and the Polish Neurological Society – Part one*. Polish Neurological Society. Published by Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.07.011>
- Thompson, D y Brooks, K. (2015). *Systematic review of topical amitriptyline for the treatment of neuropathic pain*. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2015, 40, 496–503. Doi: 10.1111/jcpt.12297
- Torres, M. (2012). *Tapentadol retard en el dolor crónico intenso*. Revista de la Sociedad Española del Dolor 2011; 18(5): 283-290
- Vargas, G. y Sánchez, J. (2012) *El farmacéutico en una unidad de cuidados paliativos. Experiencia de 10 años de visita domiciliar farmacéutica*. Turrialba, Costa Rica. Binass. Recuperado de <http://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v21n1/art05.pdf>
- Velasco, M., O'Sullivan, C. y Sheridan, G.K. (2016). *Lysophosphatidic acid receptors (LPARs): potential targets for the treatment of neuropathic pain*. Neuropharmacology. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2016.04.002.
- Villaseñor, J., Escobar, V., Sánchez, A. y Quintero, I. (2014). *Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento*. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas 2014; 19:62-68.