

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS  
AMÉRICAS**

**CARRERA DE FARMACIA**

**“COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE  
LOS TRATAMIENTOS TRADICIONALES  
GABAPENTINA Y PREGABALINA VERSUS LAS  
NUEVAS PROPUESTAS FARMACOLÓGICAS:  
LACOSAMIDA, VENLAFAXINA, DULOXETINA  
PARA MANEJO DEL DOLOR NEUROPÁTICO”**

**LLERLANYA WRIGHT RAMÍREZ**

**SAN JOSÉ, COSTA RICA**

**JULIO, 2020**

## Tabla de contenidos

|   |    |
|---|----|
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN .....                      | 10 |
| Planteamiento del Problema.....                     | 10 |
| Objetivos .....                                     | 12 |
| Objetivo general .....                              | 12 |
| Objetivos específicos .....                         | 12 |
| Justificación .....                                 | 13 |
| Proyecciones .....                                  | 14 |
| Antecedentes .....                                  | 15 |
| CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL..... | 21 |
| Generalidades del Sistema nervioso .....            | 21 |
| Definición de dolor .....                           | 25 |
| Anatomía del dolor .....                            | 26 |
| Fisiología del dolor.....                           | 27 |
| Fisiopatología del dolor .....                      | 27 |
| Clasificación del dolor .....                       | 30 |
| Tipos de dolor según duración .....                 | 32 |
| <b>Dolor agudo</b> .....                            | 32 |
| <b>Dolor crónico</b> .....                          | 32 |
| Según patogénesis.....                              | 32 |
| <b>Dolor nociceptivo</b> .....                      | 32 |
| <b>Dolor Somático</b> .....                         | 33 |
| <b>Dolor Visceral</b> .....                         | 34 |
| Escala de evaluación del dolor .....                | 34 |
| <b>Escala visual analógica EVA</b> .....            | 35 |
| <b>Escala numérica verbal (ENV)</b> .....           | 35 |
| <b>Escala descriptiva verbal (EDV)</b> .....        | 36 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Escala de expresión facial (FPS)</b> .....                  | 36 |
| <b>Escala del dolor LANSS</b> .....                            | 37 |
| Dolor neuropático .....  | 39 |
| <b>Incidencia del dolor neuropático</b> .....                  | 39 |
| <b>Fisiopatología</b> .....                                    | 40 |
| <b>Etiopatogenia</b> .....                                     | 40 |
| <b>Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático</b> ..... | 40 |
| <b>Clasificación del dolor neuropático Periférico</b> .....    | 41 |
| Sintomatología.....  | 55 |
| Manifestaciones Clínicas .....                                 | 55 |
| Diagnóstico .....  | 57 |
| Historial del paciente .....                                   | 58 |
| Examen físico .....  | 59 |
| Métodos de diagnóstico del DN .....                            | 59 |
| Escalera analgésica para dolor neuropático .....               | 60 |
| Tratamientos para dolor neuropático .....                      | 60 |
| Primera línea .....  | 62 |
| Anticonvulsivantes .....                                       | 62 |
| <b>Pregabalina</b> .....                                       | 62 |
| <b>Gabapentina</b> .....                                       | 63 |
| <b>Mecanismo de acción de gabapentina y pregabalina</b> .....  | 64 |
| <b>Carbamazepina</b> .....                                     | 64 |
| <b>Mecanismo de acción carbamazepina</b> .....                 | 65 |
| <b>Fenitoína</b> .....   | 65 |
| <b>Lamotrigina</b> .....                                       | 66 |
| <b>Mecanismo de acción de lamotrigina</b> .....                | 66 |
| <b>Lacosamida</b> .....  | 66 |
| <b>Mecanismo de acción lacosamida</b> .....                    | 67 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....                               | 68 |
| Segunda línea .....  | 69 |

|   |    |
|---|----|
| Opioides .....  | 69 |
| <b>Tramadol</b> .....   | 70 |
| <b>Mecanismo de acción tramadol</b> .....   | 70 |
| <b>Fentanilo</b> .....  | 70 |
| <b>Mecanismo de acción fentanilo</b> .....  | 71 |
| <b>Ketamina</b> .....   | 71 |
| <b>Mecanismo de acción de la ketamina</b> .....   | 72 |
| <b>Metadona</b> .....   | 72 |
| <b>Mecanismo de acción metadona</b> .....   | 72 |
| <b>Morfina</b> .....  | 73 |
| <b>Mecanismo de acción morfina</b> .....  | 73 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....  | 73 |
| Tercera línea.....  | 74 |
| Antidepresivos.....   | 74 |
| <b>Amitriptilina</b> .....  | 75 |
| <b>Mecanismo de acción de amitriptilina</b> .....   | 75 |
| <b>Duloxetina</b> .....   | 75 |
| <b>Mecanismo de acción de la venlafaxina</b> .....  | 76 |
| <b>Venlafaxina</b> .....  | 76 |
| <b>Mecanismo de acción de los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina</b> .... | 77 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....  | 77 |
| Nuevas combinaciones en los tratamientos del dolor neuropático.....                           | 79 |
| Otras alternativas terapéuticas para dolor neuropático .....                                  | 79 |
| <b>Cannabis</b> .....   | 79 |
| <b>Mecanismo de acción del cannabis</b> .....   | 80 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....  | 80 |
| <b>Baclofeno</b> .....  | 80 |
| <b>Mecanismo de acción del baclofeno</b> .....  | 81 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....  | 81 |
| <b>Capsaicina</b> .....   | 81 |
| <b>Mecanismo de acción de la capsaicina</b> .....   | 81 |
| <b>Reacciones adversas</b> .....  | 82 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Infliximab</b> .....                                  | 82  |
| <b>Mecanismo de acción del infliximab</b> .....          | 82  |
| <b>Reacciones adversas</b> .....                         | 83  |
| <b>Tanezumab</b> .....                                   | 83  |
| <b>Reacciones adversas</b> .....                         | 83  |
| <b>Tapentadol</b> .....                                  | 83  |
| <b>Mecanismo de acción del tapentadol</b> .....          | 84  |
| <b>Reacciones adversas</b> .....                         | 84  |
| <b>Toxina botulínica</b> .....                           | 84  |
| <b>Mecanismo de acción de la toxina botulínica</b> ..... | 85  |
| <b>Reacciones adversas</b> .....                         | 85  |
| Problemas de adherencia de los medicamentos .....        | 87  |
| Tratamiento invasivo del dolor neuropático .....         | 88  |
| Terapia combinada para el dolor neuropático.....         | 88  |
| Tratamiento no farmacológico para dolor .....            | 89  |
| <b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</b> .....            | 94  |
| Enfoque.....   | 94  |
| Diseño de la investigación .....                         | 94  |
| Descriptivo .....  | 94  |
| Correlacional .....                                      | 95  |
| Fuentes de información.....                              | 95  |
| Variables o unidades de análisis.....                    | 105 |
| Criterios de inclusión y exclusión .....                 | 107 |
| <b>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b> .....     | 108 |
| <b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b> .....  | 133 |
| Conclusiones .....                                       | 133 |
| Recomendaciones .....                                    | 134 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....                                | 136 |

|   |    |
|---|----|
| Ilustración 1. Ubicación de los sistemas nervioso periférico y central.....   | 22 |
| Ilustración 2 Estructura de dos tipos de neuronas: A) Motora; B) Sensitiva.....   | 23 |
| Ilustración 3. Visión general del sistema nervioso.....   | 24 |
| Ilustración 4. Anatomía del dolor.....  | 27 |
| Ilustración 5. Representación de cuatro tipos característicos de dolor en gráficas, en donde las ordenadas se sitúan si el dolor se encuentra presente o no. La línea horizontal muestra el punto del umbral. En las abscisas se indica si es inocuo o nocivo. .... | 29 |
| Ilustración 6. Vías principales para la sensación del dolor: A) vía espinotalámica; B) Sistema del dolor que lleva sensaciones a la cara.....   | 30 |
| Ilustración 7. Vías de transmisión medular del dolor.....   | 31 |
| Ilustración 8. Dolor Nociceptivo.....   | 33 |
| Ilustración 9. Escala EVA.....  | 35 |
| Ilustración 10. Escala ENV.....   | 36 |
| Ilustración 11. Escala FPS.....   | 36 |
| Ilustración 12. Tipos de neuropatías.....   | 44 |
| Ilustración 13. Fisiopatología del síndrome del pie diabético o neuropatía diabética.....   | 47 |
| Ilustración 14. Divisiones sensoriales del nervio trigémino.....  | 49 |
| Ilustración 15. Esquema de las vías del nervio trigémino.....   | 50 |
| Ilustración 16. Hombre con síndrome regional complejo.....  | 52 |
| Ilustración 17. Mujer con síndrome regional complejo.....   | 52 |
| Ilustración 18. Diagrama de flujo de sistema de graduación para dolor neuropático.....  | 58 |
| Ilustración 19. Escalera analgésica.....  | 60 |
| Ilustración 20. Manejo del dolor neuropático con el objetivo de una reducción del dolor y mejorar la función.....   | 62 |
| Ilustración 21. Estructura química de la pregabalina.....   | 63 |
| Ilustración 22. Activación e inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.....  | 68 |

|  |    |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación del dolor basado en origen, evolución y mecanismos .....      | 31 |
| Tabla 2. Comparación del dolor somático y neuropático .....                          | 34 |
| Tabla 3. Escalas más utilizadas para la valoración del dolor.....                    | 37 |
| Tabla 4. Clasificación del dolor neuropático .....                                   | 41 |
| Tabla 5. Características de situaciones clínicas frecuentes de dolor neuropático.... | 53 |
| Tabla 6. Síntomas y signos que se relacionan al dolor neuropático.....               | 55 |
| Tabla 7. Métodos de diagnóstico.....   | 59 |
| Tabla 8. Principales RAM provocadas por anticonvulsivantes .....                     | 69 |
| Tabla 9. Reacciones adversas más comunes de los opioides.....                        | 73 |
| Tabla 10. Reacciones adversas asociadas a antidepresivos .....                       | 77 |
| Tabla 11. Interacciones farmacológicas de los tratamientos para dolor neuropático    | 86 |
| Tabla 12. Fármacos utilizados en dolor neuropático.....                              | 89 |

## **Agradecimientos**

Primeramente, quiero iniciar agradeciendo a Dios, por darme la oportunidad de cumplir mi sueño de estudiar farmacia y darme las fuerzas cada día para llegar hasta el final de esta linda carrera.

A mi madre Fanny, mi abuelita Sole y mi tía Lali, por ser mis tres pilares y darme siempre apoyo cuando más lo necesité, por nunca dejar que me rindiera de tantas veces que lo pensé, por siempre estar ahí para darme palabras de aliento cuando ya me sentía cansada, a ellas tres solo me queda decirles gracias.

A Eduardo, por no dudar en que podía lograrlo y ayudarme a cumplir ese sueño de terminar mi carrera de farmacia, junto con mi madre brindarme todo el apoyo económico que necesité solo puedo agradecerles tanto cariño y comprensión.

A mi compañero de vida Brayner por darme todo su apoyo cuidando de nuestras hijas mientras yo me iba a estudiar, solo puede agradecerle tanta paciencia y tanto cariño, por ser el sostén de nuestra familia y ayudarme a llegar hasta el final.

A mi amiga Karen, solo puedo agradecer tantos momentos vividos, todo el apoyo que me dio cada día y por convertirse en esa amiga incondicional que estuvo en las buenas y en las malas siempre para darme palabras de ánimo, tantos almuerzos compartidos, tardes de estudio y por tantísimas risas.

Agradezco a la universidad por permitirme conocer tantas personas especiales que se llegaron a convertir en familia, por pasar tantos buenos momentos, como tardes de café, risas, días de muchísimo estudio, en fin, por compartir el mismo sueño, por apoyarme todos los días y hacerme sentir que yo podía, infinitas gracias a Karol, Gaby, Marilys, María, Stef, Abi, Vivi y Yeli.

También quiero agradecer a la profe Meli y al profesor Luis Diego Brenes por tantas enseñanzas que me dejaron en los cursos impartidos.

Y por último a la profe Lexi Chaves por ser una de las mejores profesoras que he conocido, por guiarme con tanta paciencia y darme tanto apoyo en mi trabajo de graduación.

### **Dedicatoria**

Este trabajo de graduación es dedicado a las personas que más amo, a mi madre, que siempre ha luchado por darme lo mejor, por ser una persona maravillosa, la cual nunca me ha dejado sola, siempre ha estado a mi lado para ayudarme a salir adelante. Ella que ha soportado mi estrés, mi ansiedad, mis ganas de llorar, pero siempre estuvo ahí diciéndome sí se puede. A mi abuelita, que siempre me ha dado lo mejor, y me ha llenado de tanto amor y tanto cariño, que siempre ha estado para decirme lo importante que era para ella que yo lograra terminar mi carrera, a ella se lo dedico con todo mi amor. A mis hijas, por ser mis ganas de levantarme cada día a luchar para salir adelante y darles un mejor futuro, por ser los motores de mi vida y llenarme de tanto amor.

Le agradezco tanto a Dios por darme estas personas tan maravillosas que rodean mi vida que tanto me apoyaron y por siempre haberme llenado de tantísimo amor y cariño.

Este triunfo va dedicado a ustedes las personas más importantes en mi vida, solo me queda decirles que lo logré y que los amo mucho.

## **CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN**

### **Planteamiento del Problema**

Puebla (2005), en su artículo Tipos de dolor y escala terapéutica de la Organización Mundial de Salud (OMS) dolor iatrogénico. Este menciona la frecuencia con que las personas van a consulta médica y farmacéutica para tratar el dolor y mucho de ellos no se enteran de que están padeciendo una patología que llega a ser crónica, y puede convertirse en un dolor de tipo neuropático, adquiriendo medicamentos que al final no logran ninguna disminución en el padecimiento.

En su tesis doctoral realizada en el 2017, la estudiante Vargas mencionó cómo el dolor puede afectar a más de un 80% de la población a nivel mundial y el 30 % restante comienza a padecer de manera crónica, lo que para ese paciente resulta un gasto en medicamentos que muchas veces no llegan a solucionar sus problemas de dolor, por lo que se deben tener en cuenta medicamentos que puedan ser recomendados a la hora de que se llegue este tipo de consulta y así poder dar un manejo terapéutico de una manera correcta.

Cascante (2016), refiere las estadísticas mostradas por la Caja Costarricense de Seguro Social en el año 2014, se pudo observar en su apartado de Consultas por Especialistas que tratan la Medicina del Dolor, cómo ha ido en aumento la consulta por este tipo de padecimiento, donde se indica que en el año 2010 los personas consultantes que fueron atendidos por dolor llegó a ser de 3093, mientras que para el 2014 la suma de atenciones aumento considerablemente a 11043 consultas.

Finalmente, como se mencionó en el texto anterior, el dolor en la población ha ido aumentando de manera relevante, por lo cual en menos de un año más de la mitad de la personas va a estar padeciendo dolor crónico, por tal motivo se debe dar un manejo adecuado a los tratamientos para este tipo de paciente, ya que el dolor neuropático confiere muchos tipos, lo que hace complicada la tarea de los médicos que quieran recomendar un tratamiento adecuado, tolerable y eficaz (Cascante, 2016).

Flores, León, Reyes, Ríos, Serpa y Torres (2009) mencionan la eficacia que presentan los antidepresivos en el manejo del dolor neuropático, en donde se mencionan la duloxetina y venlafaxina los cuales no presentan una indicación para esta patología, pero

han comenzado a utilizarse por el buen funcionamiento que presentan con respecto a otros fármacos usados tradicionalmente para dicha patología.

La duloxetina en cuanto eficacia se sabe que es un fármaco muy similar a la gabapentina y pregabalina, también muy utilizada en el dolor neuropático, sobre todo para la neuropatía diabética dolorosa, la única diferencia que esta presenta con los medicamentos mencionados es lo efectiva y tolerable que llega a ser cuando es utilizada en esta patología.

En el caso de la venlafaxina también es efectiva en casos de dolor neuropático, esto pudo deberse a que el fármaco descrito es un potente inhibidor de la noradrenalina en dosis altas, por lo que llega a ser más recomendable que otros fármacos que pueden ser prescritos en algún tipo de dolor neuropático.

García, López y Gil (2012), en su estudio, Tratamiento del dolor neuropático con lacosamida. Indica que este es un fármaco antiepiléptico que presenta estudios que lo hacen un medicamento efectivo en el uso del dolor neuropático, por este motivo llega a ser una buena alternativa en las recomendaciones que se hagan a futuro para disminuir el dolor en dicha patología.

Hay medicamentos como la pregabalina y gabapentina que a pesar de ser utilizados frecuentemente como terapia en el manejo del dolor neuropático conllevan muchos efectos secundarios en las personas que los utilizan con frecuencia, por tal motivo, se quiso presentar nuevas propuestas farmacológicas que ayuden a disminuir dichos efectos, que logren ser tolerables y efectivos en su uso por lo que surgió la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es la efectividad que presentan los tratamientos tradicionales como la gabapentina y la pregabalina con respecto a nuevas propuestas farmacológicas que han salido al mercado siendo estas la venlafaxina, duloxetina y lacosamida para ser utilizadas en dolor neuropático?

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Analizar la seguridad y eficacia en los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina versus las nuevas propuestas farmacológicas como lacosamida, venlafaxina y duloxetina en el manejo del dolor neuropático.

### **Objetivos específicos**

Describir la seguridad y eficacia de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina y el de las nuevas propuestas farmacológicas: lacosamida, venlafaxina y duloxetina para tratamiento del dolor neuropático.

Identificar las reacciones adversas que se presentan en las nuevas propuestas farmacológicas lacosamida, venlafaxina y duloxetina en relación con los tratamientos tradicionales, gabapentina y pregabalina.

Comparar la efectividad de los tratamientos tradicionales como gabapentina y pregabalina versus las nuevas propuestas farmacológicas que son lacosamida, venlafaxina y duloxetina para manejo de dolor neuropático.

## Justificación

A nivel mundial más de un 3% de personas padecen dolor neuropático, por lo que se realizan estudios clínicos para conocer más de la eficacia en los tratamientos que pueden ser utilizados de una manera apropiada en el manejo de este dolor, ya que han surgido nuevas propuestas farmacológicas como coadyuvantes los cuales pueden ayudar a disminuir el tipo de dolor que padece la persona (Quijano, Montes y Retamoso, 2010).

Debido a lo anterior se hace reseña en los anticonvulsivantes como pregabalina y gabapentina que funcionan adecuadamente en el tratamiento de dolor neuropático ya que estos fármacos presentan un efecto analgésico muy eficaz. De igual forma se mencionan las nuevas propuestas farmacológicas donde se encuentran la venlafaxina y duloxetina ambos fármacos antidepresivos que han logrado disminuir el dolor neuropático de una manera considerable por lo que han comenzado a hacer medicamentos muy recomendados (Quijano, et al. 2010).

Generalmente el médico de atención primaria es el que atiende a personas con dolor neuropático y el manejo terapéutico que conlleva, y se ha demostrado que una gran cantidad de personas padecen diferentes tipos de etiología del dolor neuropático por lo que visitan los centros de salud, a estas personas se les da de tratamiento inicial analgésicos no opioides, por lo que no logran controlar el dolor, por lo cual deben presentarse nuevas recomendaciones farmacológicas que ayuden a la persona a disminuir los dolores que se pueden presentar con dicha patología (Blanco, Gálvez, Zamorano, López, Pérez, 2011).

Bermejo y Alcántara (2013). Refieren que este dolor es una consulta muy frecuente en los centros de salud, pero a más de un 50% de personas los tratamientos utilizados comúnmente gabapentina y pregabalina resultan ser ineficaces, por lo cual se deseó investigar sobre las terapias farmacológicas como lo es la lacosamida y como esta puede funcionar. Ha crecido el interés de cómo funciona la lacosamida en el manejo del dolor neuropático, este fármaco ha sido considerado en múltiples investigaciones para conocer que el buen funcionamiento que presenta en las personas en donde la terapia farmacológica es ineficaz.

Como menciona Velasco (2014), Al ser un dolor de tipo crónico esta enfermedad hace aún más importante reconocer los nuevos tratamientos farmacológicos que se

encuentran en el mercado, ya que las respuestas individuales de la terapia farmacológica utilizada pueden no ser efectiva, haciendo que las personas no vean mejoría en su dolor, por tal motivo se han buscado fármacos que comprueben ser más efectivos en diferentes presentaciones clínicas.

El dolor neuropático será siempre un problema de salud pública que obliga a seguir desarrollando nuevos tratamientos para hacer mejora de las terapias que son utilizadas normalmente en este tipo de dolor, y por medio de investigaciones se quiere comprobar la eficacia los tratamientos que son relativamente nuevos en el manejo de este dolor, esperando que sean una nueva alternativa de recomendación en los centros de salud para mejorar el dolor (Velasco, 2014).

Muchos de los estudios realizados son para encontrar una terapia farmacológica más eficaz en el manejo del dolor neuropático, ya que los tratamientos existentes ayudan a aliviar el dolor, sin embargo, hay personas a las que no les surge mucho efecto el tratamiento tradicional, se ha podido observar con estos artículos que la amitriptilina y lamotrigina son los fármacos utilizados que resultaron ser eficaces, aun así suelen presentar muchos efectos secundarios que limitan a la persona que los toma (De Alba, Guzmán, Mora, Soriano, 2014).

### **Proyecciones**

- Se desea detallar la seguridad y eficacia que presentan los tratamientos farmacológicos tradicionales como la gabapentina y pregabalina en relación con las nuevas propuestas lacosamida, duloxetina y venlafaxina.
- Se quiere conocer las reacciones adversas que presentan las nuevas propuestas farmacológicas con respecto a los tratamientos tradicionales.
- Se pretende conocer cual medicamento funciona de la mejor manera comparando las nuevas propuestas farmacológicas con los tratamientos tradicionales para dolor neuropático.

## **Antecedentes**

### **Antecedentes históricos**

Menciona López (1996), en su artículo “Definición y clasificación del dolor”, siglos atrás era un completo dilema tratar de describir el dolor ya costaba comprender en un solo punto la complejidad y la cantidad de aspectos que puede generar el termino dolor, se vuelve complicado, si bien cada persona sabe que es dolor, esto no significa que todos logren percibirlo de la misma manera.

Antiguamente, la manera en que se percibía el dolor era distinta, en ese momento lo hacían por medio del estado de ánimo, así era como las personas lo calificaban como un signo de alerta que hacía ver el dolor de una manera diferente de como lo conocemos actualmente, esto se daba en esa era para no calificar el dolor como un padecimiento negativo que pudiese perjudicar la salud (López, 1996).

Como mencionan los doctores, Chinchilla, Haylook y Izaguirre (1997) en su estudio “Uso de Gabapentina en el dolor neuropático y cefaleas intratables”. En el año 1994 antes de que comenzara a ser utilizado en Costa Rica, la gabapentina empezó a incorporarse como una nueva propuesta antiepiléptica para pacientes adolescentes y adultos en los cuales no se lograba controlar dicha enfermedad. Este fármaco es un análogo estructural de GABA que funciona de manera diferente y donde aún no se tiene claro su mecanismo de acción.

Chinchilla et al. (1997), menciona que este análogo comenzó a ser utilizado como tratamiento del dolor neuropático, donde se pudo observar el buen rendimiento en la mejora de los pacientes que presentaban esta patología. Dentro de este estudio se experimentó en 12 pacientes en los cuales no se encontraba ningún manejo para el dolor neuropático difícil, por lo que se comenzó a administrar gabapentina y se logró encontrar un beneficio en estos pacientes sin presentar efectos secundarios relevantes.

### **Antecedentes internacionales**

Según mencionan Sumpton y Moulin (2001) en su artículo científico, “Tratamiento del dolor neuropático con venlafaxina”. El objetivo de este estudio fue conocer lo efectiva que puede ser la venlafaxina, donde se realizó un seguimiento de personas y se observó que utilizando este medicamento el dolor disminuyó un 50% y presentó menos efectos adversos que otros medicamentos usados en el manejo farmacológico para este tipo de dolor.

Se realizó un caso de una mujer adulta a la cual, para no utilizarle antidepresivos tricíclicos, utilizaron venlafaxina que es un inhibidor de re-captación de serotonina y noradrenalina, este medicamento logró disminuir el dolor que presentó esta paciente, dejando de lado el anticolinérgico adverso, por lo que se concluyó la eficacia de la venlafaxina en el tratamiento de dolor neuropático, obteniendo muy buenos resultados en la paciente a la que se le administró (Moulin y Sumpton, 2001).

Como menciona Gonzales (2005) en su artículo “pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico”.

En esta revisión se evalúan los resultados de cinco estudios en neuralgia post-herpética (NPH), en un total de 1.034 pacientes y otros seis en pacientes portadores de neuropatía diabética dolorosa (NDD) que incluyeron 1.628 pacientes. En todos ellos, PGBB en dosis de 150 mg.día-1 o superiores, ha demostrado eficacia frente a placebo de una forma dosis dependiente para controlar el dolor, mejorar el sueño y mejorar muchos de los parámetros de la calidad de vida de los pacientes. La dosis más eficaz demostró ser 600 mg ( $p < 0,001$  vs. placebo) y en dosis flexible, con una dosis media de 457 mg.día-1 manifestó también alta eficacia ( $p = 0,002$  vs. placebo). PGBB en dosis terapéuticas ha demostrado altos índices de seguridad, con efectos adversos leves, reversibles y con baja incidencia. La presencia de efectos adversos graves (p. 170).

Según Del Real, Gálvez, Marsal, Rejas, Ruíz, Vidal (2006) en su estudio científico “El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA”. El objetivo del análisis es hacer notar cómo funciona el dolor en el sueño, en síntomas de ansiedad y en personas que padecen depresión. Este fue realizado por medio de

cuestionarios del dolor, ansiedad, depresión y escalas, en donde se concluyó que el DN tiene un impacto negativo en personas con trastornos de sueño, síntomas de ansiedad y depresión.

Como mencionan Covarruvias, Hernández, García y Guevara (2006), en su artículo “Parámetros de práctica para manejo del dolor neuropático” al ser el dolor neuropático una entidad con sintomatología diversa esto conlleva a intentar por medio de investigaciones encontrar el manejo adecuado para el dolor, por lo que el objetivo de este artículo fue la creación de recomendaciones médicas para esta patología, esto se llevó a cabo por medio de una búsqueda de datos electrónicos y fueron evaluadas evidencias científicas sobre los diagnósticos y tratamientos. Sin embargo, se concluyó que aún se deben realizar más estudios para comprobar la efectividad de muchos de los fármacos.

Según hacen mención, Flores et al (2009) en su artículo llamado “Manejo Farmacológico del dolor Neuropático”. Los autores de este artículo tuvieron como objetivo el estudio de nuevas propuestas farmacológicas donde se diera un adecuado manejo del dolor, esto se realizó por medio del conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, por lo que debieron buscar las guías más actualizadas que se utilizaban en el tratamiento del dolor.

Como mencionan Cruciani y Nieto (2006), en su artículo, “Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático”. En este artículo se quiso observar lo complejo que es el dolor neuropático por medio de revisiones bibliográficas, y a pesar de la gran cantidad de estudios farmacológico y no farmacológicos de esta patología siguió presentando mucho sufrimiento en las personas que lo padecían, por tal motivo esto provocó que se diera un mal tratamiento.

Con relación a lo anterior, fueron realizaron muchos estudios a través de los años para lograr determinar de la manera correcta el tipo de dolor que se padecía, también pudo comprenderse mucho mejor el conjunto de síntomas que se presentaban, lo cual permitió crear nuevas estrategias farmacológicas que llegaron a ser muy efectivas para el tratamiento y así ayudar a disminuir el dolor en aquellos que no lo lograron con el tratamiento convencional (Cruciani y Nieto, 2006).

Flore et al (2009), Hace referencia a estudios realizados con duloxetina y venlafaxina los cuales son antidepresivos que lograron manejar el dolor neuropático, ambos mostraron buena eficacia y tolerabilidad cuando fueron administrados en dosis altas, según este artículo esto pudo darse en el caso de la venlafaxina por presentar un potencial alto al inhibir la noradrenalina en dosis mayores.

Según Camba, Gonzáles, López, Portolés y Rodríguez (2009), en su estudio “Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático”.

Con la introducción y el desarrollo de nuevos productos que han demostrado ser eficaces en el dolor neuropático (DN), se ha generado una clara necesidad de tener un algoritmo basado en la evidencia para tratar las diferentes condiciones del DN. El objetivo de este artículo es elaborar unas recomendaciones para el tratamiento del DN que estén avaladas por la evidencia científica y que estén consensuadas por un grupo multidisciplinar de expertos en metodología y en tratamiento del dolor. La evidencia se ha obtenido de estudios de meta-análisis que recogen la mayor información disponible para cada tipo de DN. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo por 5 revisores, que se centraron individualmente en las diferentes formas de presentación del DN. Las bases de datos consultadas fueron la Cochrane Library, EMBASE (año 2000 en adelante) y PUBMED (año 2000 en adelante), y se seleccionaron meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Finalmente, los autores, especialistas en dolor, evaluaron e hicieron las recomendaciones clínicas para el tratamiento del DN (p 445).

Este estudio fue realizado por medio de un meta-análisis recopilando la información importante, donde se logró alcanzar parámetros cuantificables en cuanto se refería a eficacia y seguridad de los tratamientos que fueron analizados, con el fin de obtener un manejo terapéutico indicado para tratar los distintos tipos de dolor neuropático, este estudio sirvió a las personas ya que se pudo dar un diagnóstico puntual del tipo de dolor neuropático que padecía, y así recomendar el manejo farmacológico más conveniente (Gonzales, et al., 2009).

Según mencionan Harris y Murphy (2009), en su artículo “Lacosamida: Un agente adyuvante para las convulsiones de inicio parcial y la terapia potencial para el dolor neuropático. El objetivo del estudio fue realizar por medio de una revisión la farmacología, farmacocinética, la eficacia y seguridad que este medicamento pudiese presentar en el manejo farmacológico de lo dolor neuropático, por lo que se realizó una búsqueda de artículos donde se pudiera obtener mucha información sobre la lacosamida.

Haciendo referencia a lo dicho anteriormente, se determinó que la lacosamida es un anticonvulsivante que disminuye de manera significativa el dolor neuropático cuando se está al inicio de una crisis, a pesar de que no existen estudios que expliquen el mecanismo de acción exacto, se pudo saber que este medicamento resulto eficaz en terapia de dolor neuropático (Harris y Murphy, 2009).

### **Antecedentes nacionales**

Rivera (2010) hace mención en su tesis de grado llamada “Investigación en pacientes con dolor neuropático, y en farmacéuticos en San Vito de Coto Brus, para analizar el uso del conocimiento de los pacientes referentes al tratamiento farmacológico”. El objetivo de la investigación fue determinar el conocimiento que los pacientes presentaban de los tratamientos farmacológicos en la patología del dolor y por medio de una revisión se quiso realizar un estudio que les fuera útil en cuanto a información requerida tanto a los farmacéuticos como las personas que presentaban dolor neuropático.

Según menciona Cascante (2016) en su tesis de grado “Evaluación de grado de conocimiento en los regentes farmacéuticos acerca del manejo terapéutico del dolor neuropático en la farmacia comunitaria en el cantón central de Heredia en el primer cuatrimestre de 2016”. Este trabajo se realizó con el fin de observar el poco conocimiento terapéutico en muchos de los fármacos como es el caso de la venlafaxina y lacosamida que pueden ser utilizados para esta patología dentro de la farmacia comunitaria.

Como fue mencionado anteriormente por Cascante (2016), se habló del alto grado del conocimiento por parte de los farmacéuticos cuando se trataba de tratamientos tradicionales como la pregabalina y gabapentina que son los más utilizados para manejo del dolor neuropático, lo que los convierte primera línea de manejo del dolor junto con otros

fármacos que los acompañan, siendo efectivos en una parte de la población estudiada e ineficaces para muchos otros.

Según mencionó Vargas (2017), en su trabajo de graduación, “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”. El objetivo de estudio era observar que la pregabalina y la duloxetina actuaban de manera similar a la hora de manejar el dolor neuropático, esto se hizo por medio de recolección de datos electrónicos donde se buscó información de los fármacos utilizando las dosis mínimas, donde se concluyó que la duloxetina fue el medicamento que presentó menos efectos secundarios.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO O MARCO REFERENCIAL.**

### **Generalidades del Sistema nervioso**

Grossman y Mattson (2014), el sistema nervioso se parte en dos puntos, el sistema nervioso central (SNC), el cual se encuentra conformado por el encéfalo y de la médula espinal, y el sistema nervioso periférico (SNP) que no se localiza dentro de estas estructuras ya que se distribuye por todo el organismo. Este sistema contiene dos grupos de células principales, las neuronas que actúan de manera funcional en el SN, y las neurogliales su función el proteger al sistema nervioso y dar apoyo metabólico.

Dentro del grupo de células que forman parte del SN se encuentran las neuronas y las células de sostén, en donde las neuronas son componentes estructurales y funcionales simples que presenta el sistema nervioso, estas se dedican a responder estímulos ya sean físicos o químicos, conducen impulsos electroquímicos y liberan reguladores químicos, con las actividades mencionadas las neuronas logran percibir los estímulos sensoriales, aprendizaje, memoria y control de músculos y glándulas (Ira, 2014).

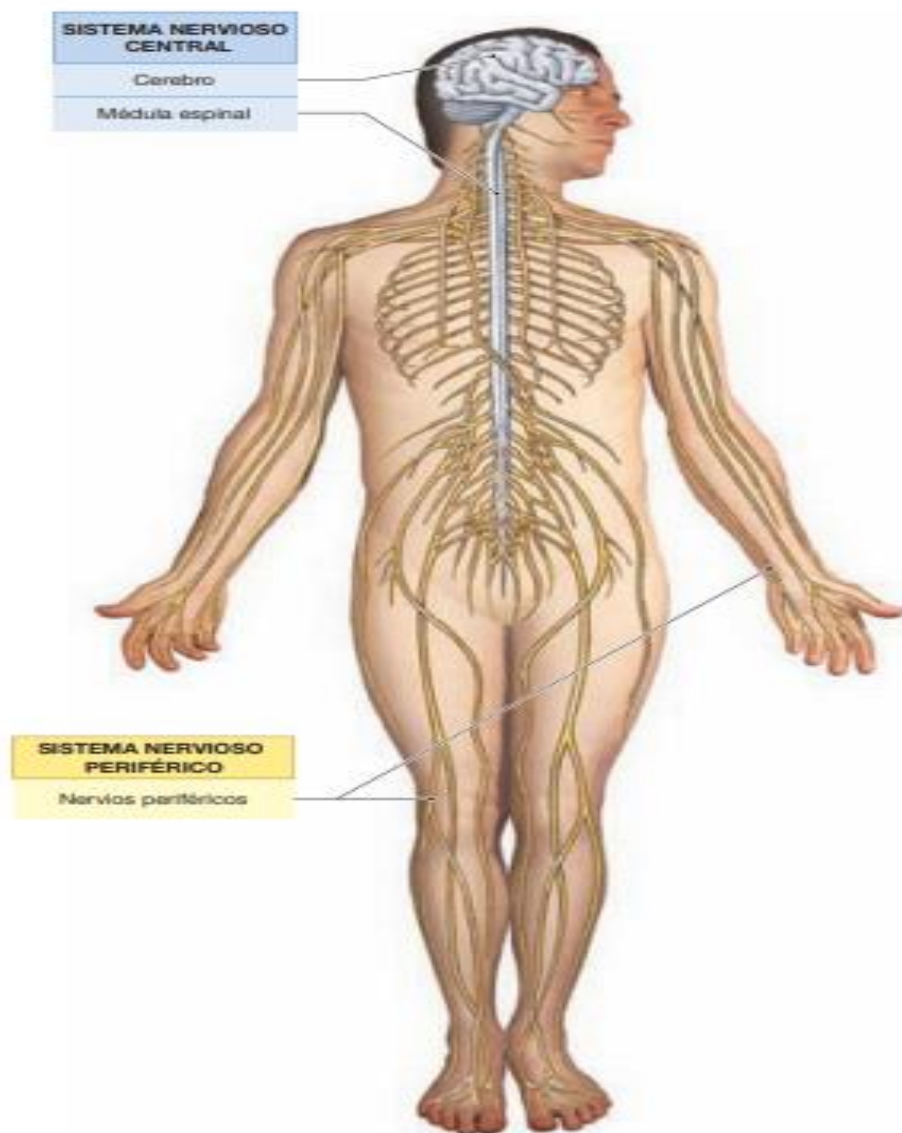
Mientras que las células de sostén lo que hacen es ayudar a las funciones realizadas por neuronas, y son más abundantes. A este grupo de células también son llamadas como neuroglia o comúnmente como células gliales, al tener la capacidad de dividirse por mitosis, logran a explicar porque se pueden dar los tumores cerebrales en personas adultas los cuales generalmente están más compuestos por células gliales que por las neuronas (Ira, 2014).

Según Correa (2014) el sistema nervioso y el dolor se relacionan de la siguiente manera.

El sistema nervioso es la estructura anatómica y funcional encargada de relacionar la conciencia humana con su entorno y de interpretar la realidad externa en conjunto con los estímulos provenientes de esta. El dolor es uno de los estímulos más importantes desde el punto de vista adaptativo y evolutivo. Se puede entender con facilidad por qué el dolor derivado de alteraciones estructurales y funcionales del

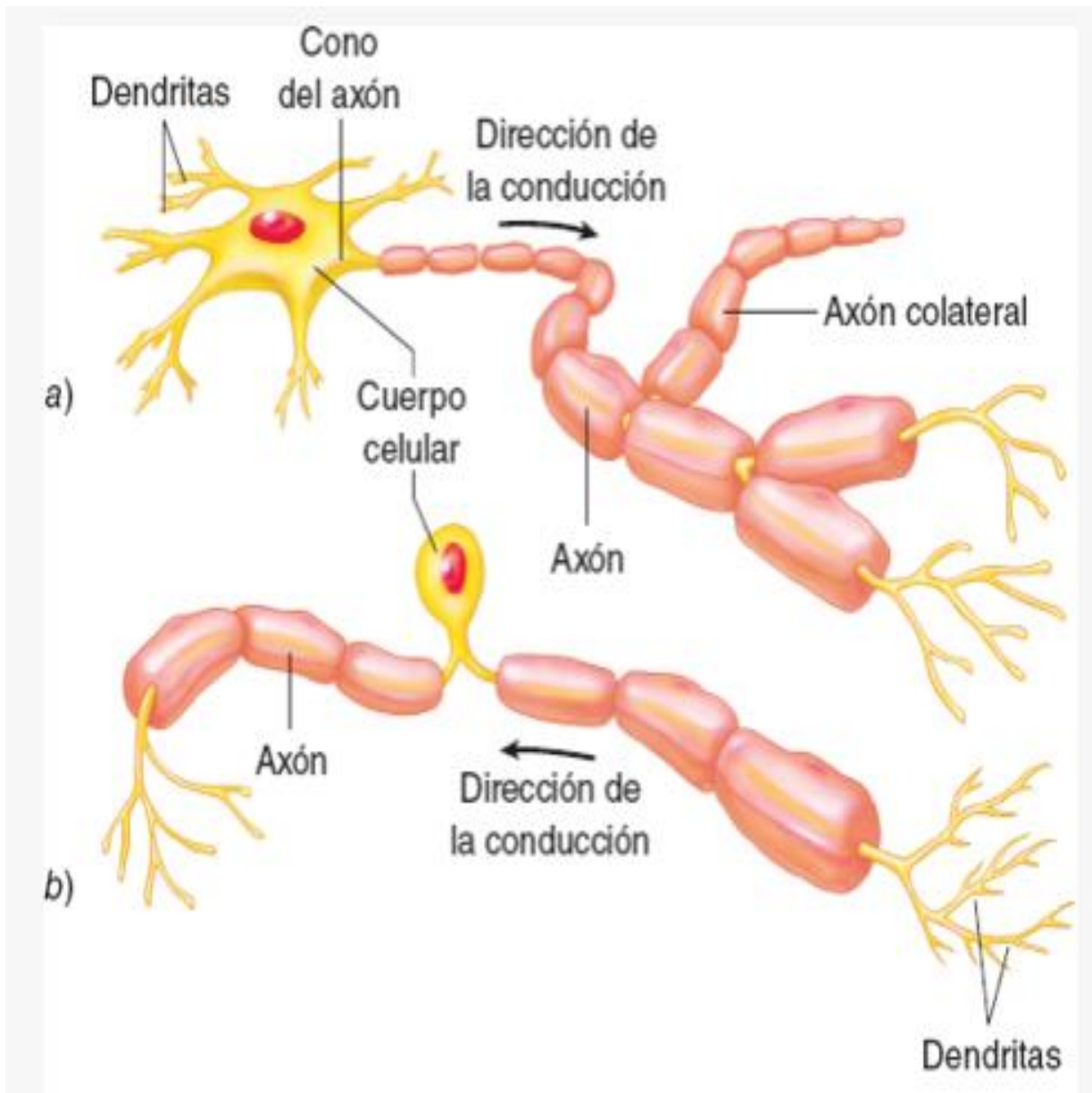
sistema nervioso es inevitablemente crónico y lo que es peor, no está necesariamente relacionado con los estímulos externos. El dolor originado en el sistema nervioso es frecuente y particularmente difícil de manejar desde el punto de vista social y terapéutico. En algunas ocasiones, el curso natural lleva a la curación o se dispone de técnicas quirúrgicas correctivas; pero, en la mayoría de los casos, debemos contentarnos con lograr un control sintomático que permita una adecuada calidad de vida (p. 37).

Ilustración 1. Ubicación de los sistemas nervioso periférico y central



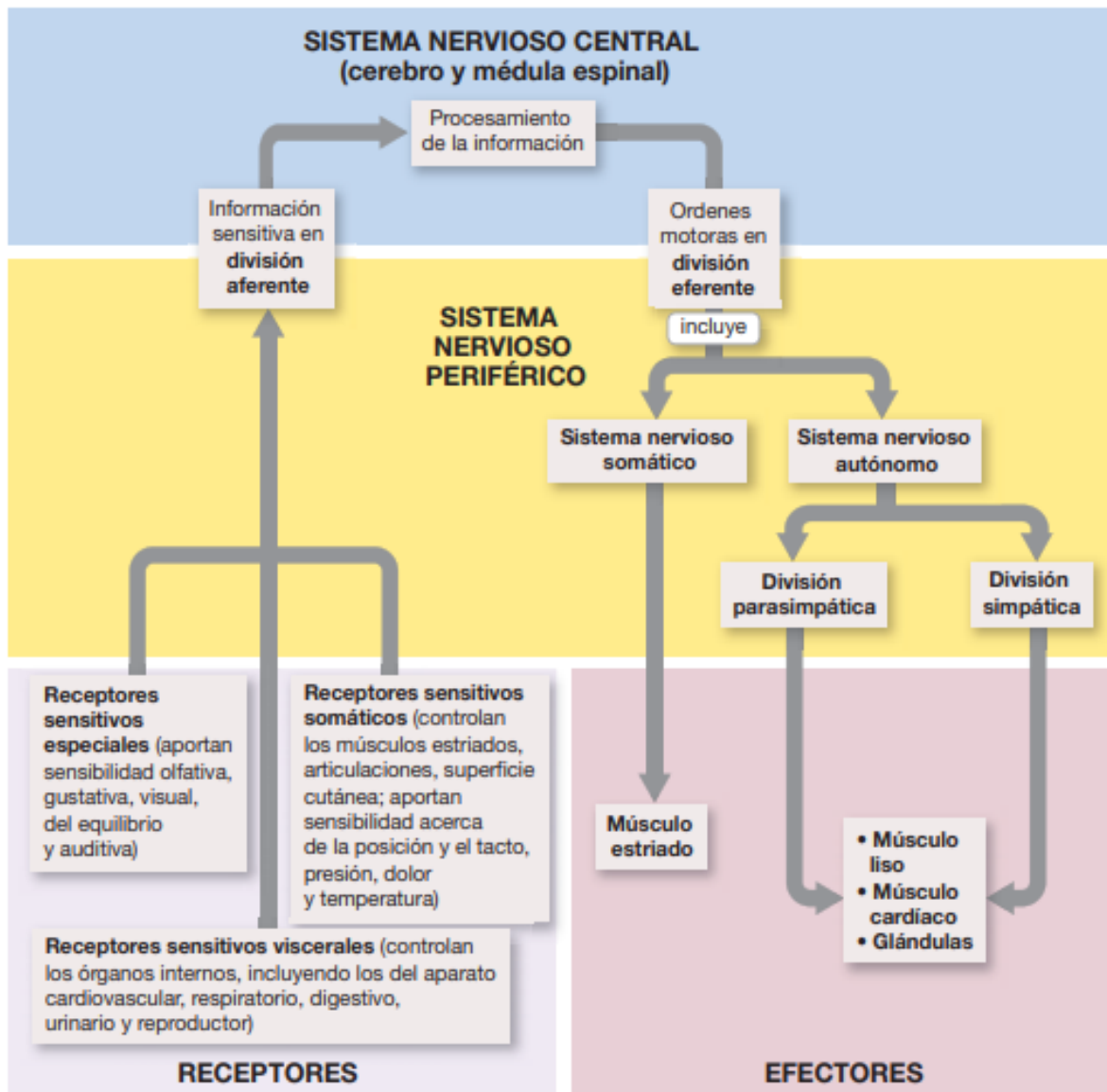
Nota: Martini, et al. 2017

Ilustración 2. Estructura de dos tipos de neuronas: A) Motora; B) Sensitiva



Nota: Ira, 2014

Ilustración 3. Visión general del sistema nervioso.



Nota: Martini, et al. 2017

Martini, Timmons, Tallitsh (2017), define el sistema nervioso central como el encargado de la integración, procesamiento y coordinación de la parte sensitiva y motora saliente hacia el organismo, en este sistema también se presentan funciones principales

como lo es la inteligencia, memoria, aprendizaje y emociones. Por lo que se pueden percibir y enviar señales de dolor al organismo si es que se presentan en algún punto.

Mientras que el sistema nervioso periférico se relaciona directamente con todo el tejido nervioso exterior, dentro de las funciones que presenta es dar al SNC información sensitiva y ordenes motoras de este sistema a los tejidos y sistemas periféricos. El SNP tiene se divide en dos, una división aferente la cual conduce la información sensitiva hacia el sistema nervioso central y la división eferente que envía las ordenes motoras a los músculos y las glándulas. De esta manera es como se encuentra conformado el SN en el organismo (Martini, et al., 2017).

### **Definición de dolor**

El dolor ha sido descrito como una experiencia sensitiva y emocional desagradable donde se puede encontrar algún daño a nivel de tejidos. Cuando se desencadena el dolor la persona empieza a responder una serie de estímulos que se perciben por medio de la respuesta enviada desde el sistema nervioso central para indicar un deterioro en algún punto del tejido (Grossman y Mattson, 2014).

El dolor es una patología que siempre prevalece dentro de la población en general, y presenta una relevancia especial sobre todo en la población laboral por las implicaciones socioeconómicas que presenta. La prevalencia e intensidad suele ser mayores en mujeres que en hombres y va en incremento dependiendo de la edad, mientras que si la relación es dolor -trabajo prevalece mucho más en hombres con trabajos no manuales y en mujeres con trabajos manuales (Vicente, et al., 2018).

Según Velasco (2014) el dolor se describe de la siguiente manera:

El dolor es un sistema de alarma que avisa que hay un daño actual o potencial y permite protegernos de ese daño, constituyendo un mecanismo de defensa. Cuando el dolor se prolonga por más de tres meses pasa a denominarse dolor crónico, transformándose en una entidad patológica en sí misma. Estudios en Europa muestran una prevalencia del dolor crónico que oscila entre 19 y 31% estimándose en un 30% a nivel nacional (datos no publicados, grupo ACHED). En aproximadamente un 20% de los pacientes el dolor crónico es de origen

neuropático. Según datos recientemente publicados, hay una prevalencia de dolor con características neuropáticas en la población general entre 6,9-10% (p. 625).

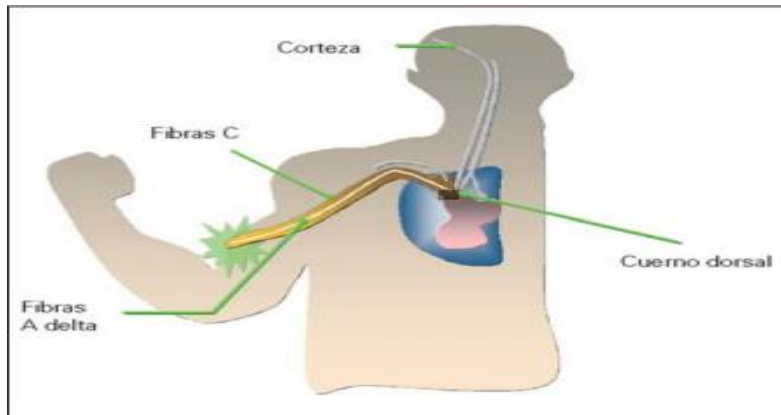
### **Anatomía del dolor**

Según mencionan Aguilera et al. (2005) la anatomía del dolor puede ser descrita de la siguiente manera:

Las terminaciones nerviosas libres se distribuyen en los tejidos cutáneos, musculares, articulares y viscerales; son, en esencia, receptores del dolor (nociceptores) y se clasifican como polimodales, mecánicos y térmicos. Los receptores polimodales captan estímulos diversos, los cuales son transmitidos por fibras C delgadas no mielinizadas a una velocidad de conducción lenta, no mayor de 1-2 m/s; además, son receptores con un umbral alto. Los nociceptores mecánicos y térmicos captan estímulos específicos de presión, posición y temperatura que se transmiten por fibras A- $\delta$  de escasa mielinización y una velocidad de conducción de 6-30 m/s.

La información dolorosa que viaja por estas fibras llega hasta los somas de sus neuronas, localizados en los ganglios de las raíces dorsales para-espinales y del nervio trigémino. Ésta es la primera neurona aferente, y hace sinapsis mediante su proyección axonal central con la segunda neurona, situada en las láminas I y II de Rexed del asta dorsal de la médula espinal. Estas láminas están formadas por neuronas que reciben aferencias específicas de dolor. Las capas más profundas (III y IV) reciben axones de fibras A- $\beta$  con información sensorial propioceptiva de posición, movimiento y tacto fino. Bajo condiciones normales, no reciben información dolorosa (p. 309).

Ilustración 4. Anatomía del dolor



Nota: Aguilera et al. (2005).

### **Fisiología del dolor**

El sistema nervioso trabaja de manera distinta, por una parte, un SN está trabajando los estímulos sensoriales nocivos que alertan el cerebro y otro lleva información de los estímulos sensoriales inofensivos, aquí se pueden encontrar los nociceptores los cuales son terminales nerviosas no especializadas, libres y logran modificar una gran cantidad de estímulos e impulsos nerviosos por ser amielínicas, que el cerebro llega a interpretar para producir la sensación del dolor (Herrero, Zubirán, 2016).

Viendo el dolor desde el área médica, este llega a ocupar un papel preponderante, esto se da no solo porque todas las patologías pueden presentar dolor, sino más bien por las características que el dolor presenta, lo cual puede indicarle al médico el diagnóstico certero. La sensación se logra procesar de diferente manera por los niveles superiores del sistema nerviosos dando una percepción en diferentes escenarios. Un golpe o lesión que da realizando algún deporte no sería detectado, como cuando la lesión se presenta en una persona que está en reposo. Dicho esto, el dolor muchas veces se presenta en el momento que se deja de realizar el deporte (Fisiología Humana, 2010).

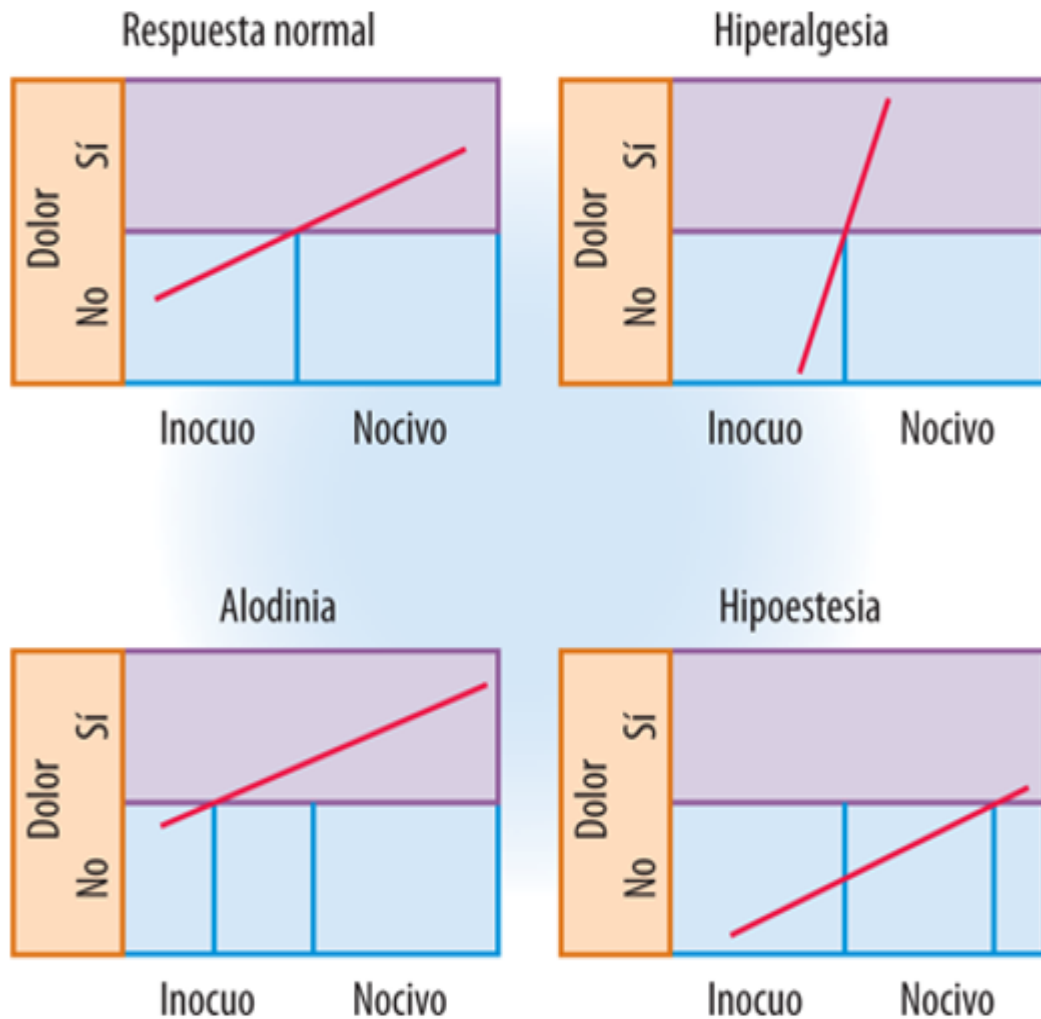
### **Fisiopatología del dolor**

Según menciona Pérez (2012) la fisiopatología del dolor puede describirse de la siguiente manera:

El dolor agudo constituye un mecanismo biológico de alarma de primera línea que aparece como resultado de la activación del sistema nociceptivo debido a daño somático o visceral y cuya función es alertar el organismo frente a estos estímulos nocivos para generar una conducta que generalmente es evitar y que tiene como último fin lograr la supervivencia. Se relaciona con estrés neuroendocrino proporcional a la intensidad y con cambios fisiopatológicos que involucran a los diferentes órganos y sistemas. Se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

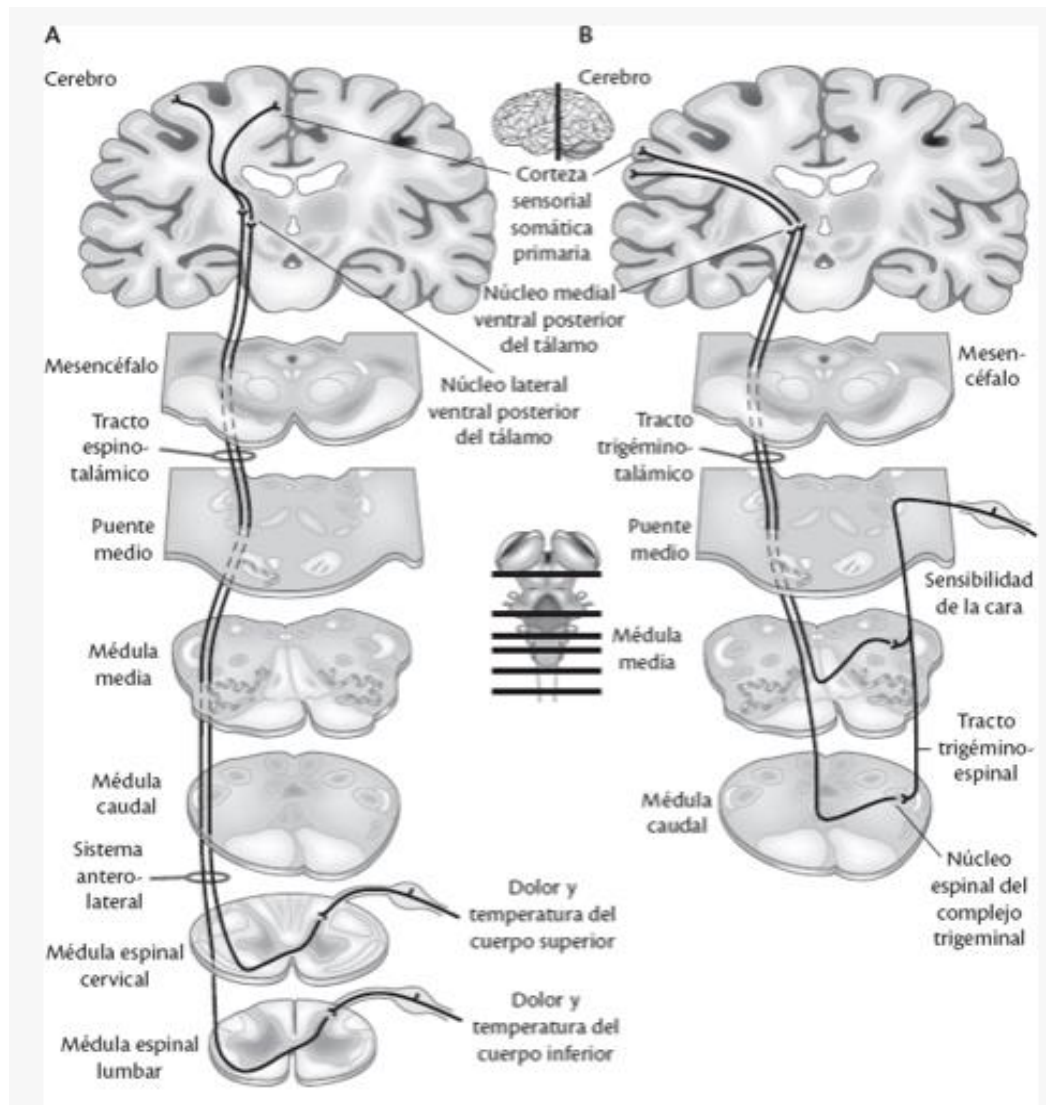
Cuando se produce el daño hístico ocurre la activación de nociceptores y se inicia una cascada de eventos relacionados con la liberación de neuro-mediadores algógenos y pro-inflamatorios, la información es conducida a través de vías neurales hacia centros nerviosos superiores. También se disparan mecanismos homeostáticos endógenos antinociceptivos. En resumen, constituye los procesos de percepción, transducción, transmisión, modulación periférica y medular y procesamiento central (p. 20).

Ilustración 5. Representación de cuatro tipos característicos de dolor en gráficas, en donde las ordenadas se sitúan si el dolor se encuentra presente o no. La línea horizontal muestra el punto del umbral. En las abscisas se indica si es inocuo o nocivo.



Nota: Fisiología Humana, 2010.

Ilustración 6. Vías principales para la sensación del dolor: A) vía espinotalámica; B) Sistema del dolor que lleva sensaciones a la cara.



Nota: Zubirán, Herrero, 2016.

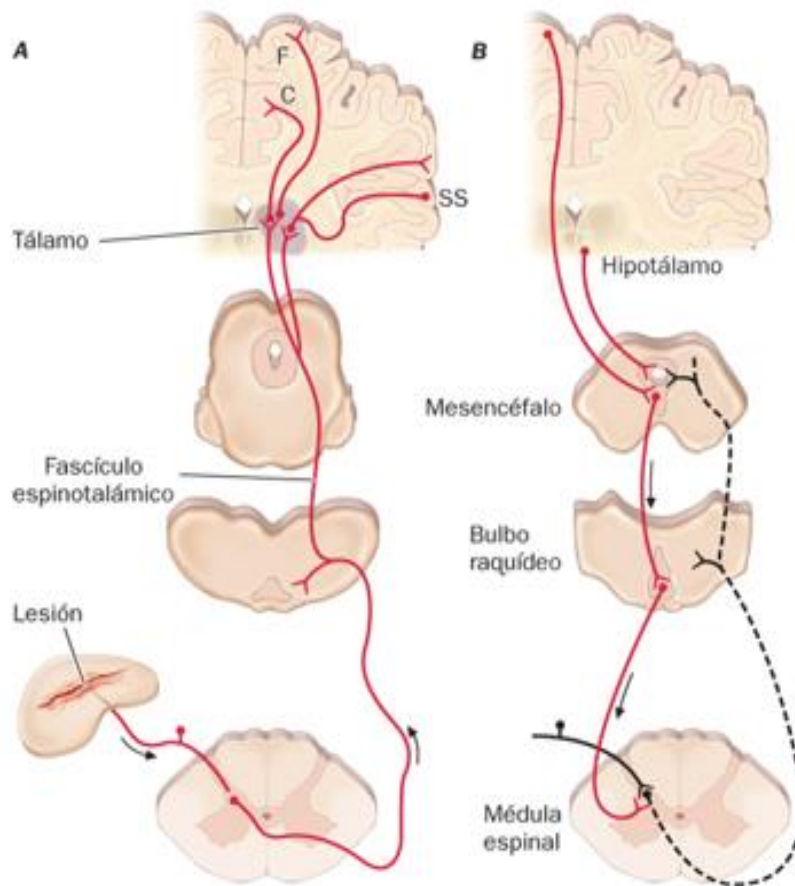
### Clasificación del dolor

Cuando existe dolor este puede ser un síntoma de muchas patologías, y puede variar dependiendo de la intensidad que presente, esto puede darse sin tomar en cuenta el factor edad de la persona. Por tal motivo el dolor se clasifica dependiendo de la duración, lo que indica que es agudo o crónico (Grossman y Mattson, 2014).

Mesas, 2012, el dolor puede ser clasificado según su fisiopatología, dependiendo de esta puede ser nociceptivo o neuropático, también pueden ser identificados otros tipos de

dolor como el oncológico y psicógeno, gracias a las diferentes clasificaciones que se le da al dolor es más fácil determinar el tipo de dolor que se está presentando así conocer el tratamiento necesario para la patología.

Ilustración 7. Vías de transmisión medular del dolor



Nota: Harrison, 2018

Tabla 1. Clasificación del dolor basado en origen, evolución y mecanismos

| Origen               | Evolución | Mecanismos  |
|----------------------|-----------|-------------|
|                      |           | Somático    |
|                      | Agudo     |             |
| <b>Oncológico</b>    |           |             |
|                      |           | Neuropático |
| <b>No oncológico</b> |           |             |
|                      | Crónico   |             |

|  |  |             |
|--|--|-------------|
|  |  | Psicogénico |
|--|--|-------------|

Nota: elaboración propia, tomado de Dagnino, 1994

## **Tipos de dolor según duración**

### **Dolor agudo**

Este tipo de dolor puede aparecer de manera repentina y tener una duración de una semana o menos de tres meses, el dolor agudo puede pasar de ser leve a muy fuerte, este aparecer por un origen conocido, ya sea por medio de una cirugía, o una lesión que se halla presentado. Por el tiempo que se mantenga presente el dolor la persona dependiendo de qué tan fuerte sea deberá tomar medicamentos que ayuden a reducir su intensidad (Leukemia and lymphoma society, 2013).

### **Dolor crónico**

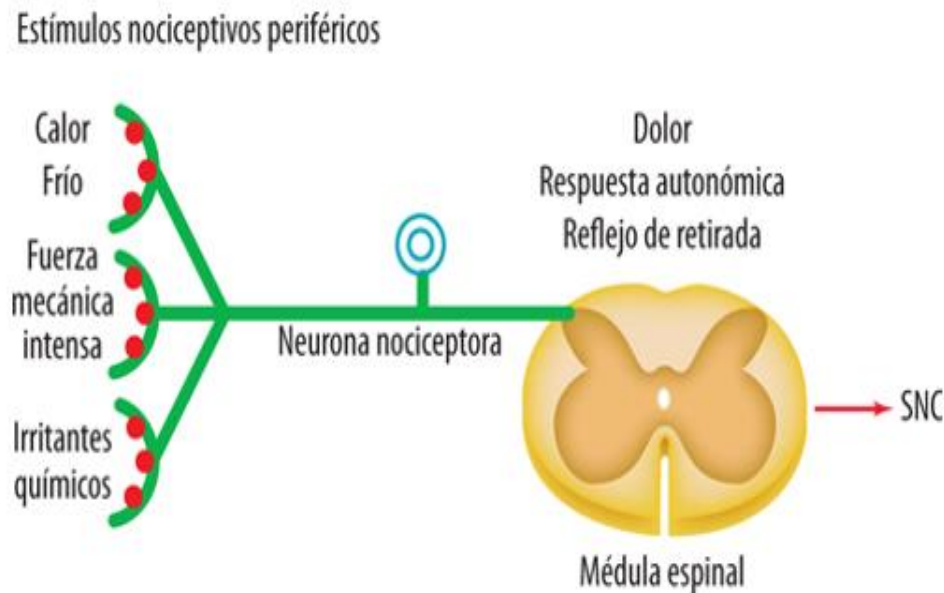
El dolor crónico es el que puede tener una duración más larga, la cual sobrepasa los tres meses, puede aparecer de manera repentina e ir en aumento con el pasar de los días, por tiempos es constante, también aparece y desaparece en diferentes momentos y agravarse con las semanas. Este tipo de dolor no tiene un origen determinado, pero puede alterar el sistema nervioso volviéndolo una enfermedad (leukemia and lymphoma society, 2013).

## **Según patogénesis**

### **Dolor nociceptivo**

Este tipo de dolor suele alertar al cuerpo de la presencia de algún daño tisular por lo cual se considera fisiológico, se presenta frecuentemente, actúa enviando señales dolorosas por medio de las vías ascendentes hacia los centros supra espinales, el cual llegaría a ser percibido por una sensación muy dolorosa, el dolor nociceptivo puede ser clasificado en dolor somático o visceral (Rolak, 2000).

Ilustración 8. Dolor Nociceptivo



Nota: Fisiología Humana, 2010

### **Dolor Somático**

Este tipo de dolor es producido generalmente por la activación que se presenta en los nociceptores de la piel o en tejidos profundos. A diferencia del visceral este es un dolor bien localizado, sordo y continuo, ejemplos que pueden vincularse con este tipo son, dolor por una metástasis ósea, dolor musco-esquelético o el miofascial, para poder ser identificado se debe conocer el desencadenante y la localización exacta (Del Castillo, Khosravi, Pérez, 2007).

Como menciona Dagnino (1994) la diferencia del dolor somático y visceral se puede describir de la siguiente manera:

Es aquel que aparece cuando un estímulo potencialmente dañino para la integridad física excita los receptores nociceptivos. Estrictamente, debiera incluir el dolor originado en cualquier parte del cuerpo que no sean nervios o sistema nervioso central; sin embargo, frecuentemente se habla de dolor somático propiamente tal cuando los receptores están en la piel, músculos o articulaciones, y de dolor visceral cuando los receptores activados por el estímulo están en una víscera. El dolor

somático es habitualmente bien localizado y el paciente no tiene grandes dificultades en describirlo. El dolor visceral, en cambio, es frecuentemente menos localizado y puede ser referido a un área cutánea que tiene la misma inervación (p.4).

Tabla 2. Comparación del dolor somático y neuropático

|                      | Dolor Somático                                 | Dolor Neuropático        |
|----------------------|--|--------------------------|
| Estimulo nociceptivo | Generalmente evidente                          | No hay un estímulo obvio |
| Localización         | Bien localizado, visceral puede ser referido   | Generalmente difuso      |
| Características      | Similar a otros en la experiencia del paciente | Inhabitual, distinto     |
| Efectos narcóticos   | Bueno  | Presenta alivio parcial  |
| Efectos placebos     | 20-30%   | 60%                      |

Nota: Elaboración propia, tomado de Dagnino, 1994

### **Dolor Visceral**

López (1996), el dolor visceral se define como un dolor sordo, difuso y mal localizado, el cual parte desde las vísceras huecas o parenquimatosas, este se refiere generalmente a una superficie a un área de superficie corporal y se acompaña continuamente por una intensa respuesta refleja motora y autonómica. A nivel de vísceras el dolor es producto de estímulos que son, espasmos del músculo liso, distensión, isquemia, inflamación, estímulos químicos y tracción o comprensión del estiramiento de huesos.

### **Escala de evaluación del dolor**

Muchas veces definir el dolor resulta una tarea difícil, ya que en cada persona la experiencia es distinta y personal, a esto se le adjunta que no hay ningún método científico para lograr medirlo, al ser tan difícil de evaluar se debe acudir a instrumentos que puedan ayudar a definir que tanto dolor se presenta, la cual sea fácil de manejar y de comprender para la persona con la que se va a utilizar, donde se pueda demostrar que el instrumento sea fiable y válido (Bandrés, Capdevila, Delgado, Ramírez, Vicente, 2018).

### **Escala visual analógica EVA**

Vincent et al. (2018), Describen esta escala como un instrumento para medir la intensidad de dolor que puede estar sufriendo una persona, esto lo hace por medio de una línea horizontal de 10 cm donde en cada extremo se observan las expresiones que son extremas de un síntoma, del lado izquierdo es donde está la menor intensidad o por completo ausencia de dolor, por lo tanto, en la parte derecha se encuentra el mayor grado de dolor.

Ilustración 9. Escala EVA

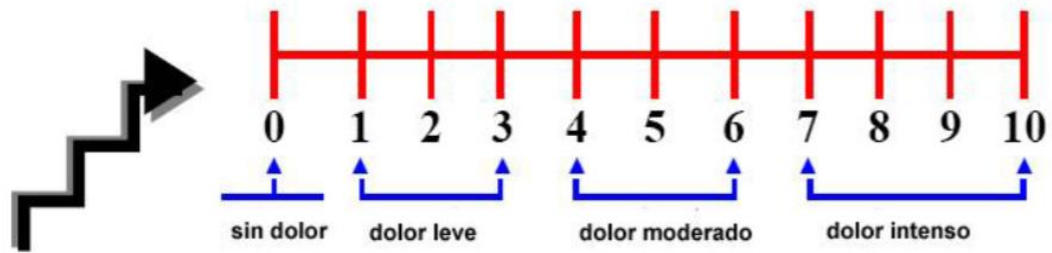


Nota: Tintinalli, 2018

### **Escala numérica verbal (ENV)**

Para utilizar esta escala el paciente debe comunicarse verbalmente, se utiliza la escala numérica verbal la cual se representa de 0 a 10, cuando la persona menciona que tiene 0 el dolor es nulo, mientras que si es 10 ya el grado es sumamente alto haciendo este poco tolerable, esta escala puede presentarse oral o escrita y es sumamente utilizada por sus buenos resultados en pacientes en estado críticos o geriátricos (Clarett, 2012).

Ilustración 10. Escala ENV



Nota: Clarett, 2012

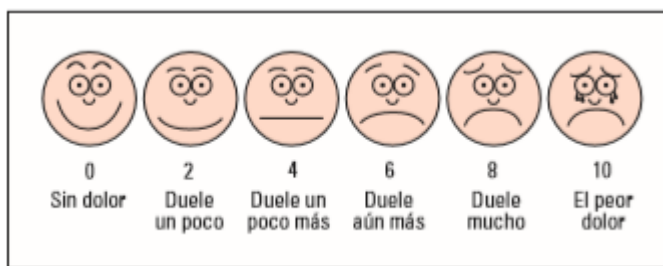
### Escala descriptiva verbal (EDV)

Clarett (2012), indica que esta escala es más fácil de comprender que la EVA o ENV ya que solo contiene 4 puntos en donde 1 el dolor es ausente, 2 ligero, 3 moderado y por último es 4 intenso, partiendo de estos puntos esta escala también puede comprender una escala analógica visual a una misma persona en diferentes ocasiones del dolor. La escala descriptiva verbal y la visual analógica se pueden relacionar bien ya que subestiman a otras escalas cuando se trata de intensidad.

### Escala de expresión facial (FPS)

Esta escala fue desarrollada en 1990 para ser utilizada en niños, está conformada por rostros que representan diferentes expresiones en una persona que se sienta feliz hasta si está presentando dolor o si se siente triste por tener algún dolor. Cada rostro contiene una puntuación y se le indica al niño que señale el rostro que demuestre como es su sentir en ese momento. Al no contener ninguna escritura resulta muy útil para valorar el dolor en personas que presentan algún tipo de incapacidad (Manzanares, Montero, 2005).

Ilustración 11. Escala FPS



Nota: Montero, Manzanares, 2005.

### Escala del dolor LANSS

Según Bennett (2002), esta escala se utiliza para medir los síntomas del dolor neuropático, es basada en un análisis de descripción sensorial y la exploración de la disfunción sensorial en la cabeza de la persona con dicha patología. Dicha escala se compone de 7 ítems en donde se dividen los síntomas y signos que se presentan, donde tiene un puntaje máximo de 24.

Tabla 3. Escalas más utilizadas para la valoración del dolor

| Tipos de escala               | Características  | Numeración Interpretación |
|-------------------------------|--|---------------------------|
| Escala analógica visual (EVA) | Con esta escala se mide la intensidad del dolor en su máxima reproductibilidad entre los observadores. Presenta una línea horizontal de 10cm en donde en los extremos se encuentran las expresiones de los síntomas. Del izquierdo se localiza la menor cantidad de dolor o ausencia de este, y del extremo derecho se encuentra la mayor intensidad. La persona debe marcar en la línea el punto que indica la intensidad y es medida con una regla milimetrada. Intensidad se expresa en centímetro o milímetros | Sin dolor<br>Máximo dolor |
| Escala numérica (EN)          | Representa una escala  | 0= Sin dolor              |

|                                       |  |  |
|---------------------------------------|--|--|
|                                       | numerada del 1-10, en donde cero es ausencia y 10 la mayor intensidad de dolor: la persona selecciona el número que lo evalúa mejor en la intensidad de dolor. Es la escala más sencilla y utilizada.  | 10= Máximo dolor                               |
| Escala categórica (EC)                | Es utilizada cuando la persona no se siente en la capacidad de cuantificar los síntomas con las otras escalas; se expresan la cantidad de síntomas por medio de categorías, lo que la hace más sencilla, se establece una conexión entre categorías y un equivalente numérico. | 0= nada<br>4= poco<br>6= bastante<br>10= mucho |
| Escala visual analógica de intensidad | Consiste en una línea horizontal de 10 cm: en la parte izquierda representa la ausencia del dolor, y en el derecho el mayor dolor que se puede imaginar.   | 0= nada<br>10= insoportable                    |
| Escala visual analógica de mejora     | Consiste en la misma línea, en el extremo izquierdo representa la no mejora y el derecho la mejora total.  | 0= no mejora<br>10 = mejora                    |

Nota: Elaboración propia, tomado de Vicente, Delgado, Bandrés, Ramírez y Capdevilla (2017).

## **Dolor neuropático**

Como se ha mencionado el dolor es una consulta frecuente en los centros de salud, esto ha hecho realmente difícil manejar el dolor neuropático en una consulta por complicado al momento de definirlo e identificarlo, ya que la prevalencia general de esta patología se encuentra entre un 7 y 10% de la población general, y en el caso de las personas que poseen diabetes es de un 35% a nivel mundial (Codas, et al. 2019).

Según Codas et al. (2019), el dolor neuropático fue definido en el 2018 como un dolor el cual puede ser provocado por una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somato-sensorial, esto se debe a que en el sistema nerviosos periférico muchas enfermedades pueden afectar de manera directa los nervios de mielina o al axón, produciendo así daños que generan esta patología.

El dolor neuropático puede presentarse en diferentes patologías crónicas como lo son la poli-neuropatía diabética dolorosa, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, y en muchas formas donde se encuentran las poli-neuropatías sensitivo-dolorosas de fibras finas, que son causadas por fármacos, infecciones, alteraciones metabólicas y hereditarias, entre muchas otras (Rey, 2011).

### **Incidencia del dolor neuropático**

Según Velasco (2014) la incidencia que se presenta con el dolor neuropático es la siguiente:

En América Latina se estima que el dolor neuropático afecta al 2% de la población. En el 15 % de los pacientes que consulta por dolor, es de origen neuropático. La mayoría de los pacientes que presentan síntomas de dolor neuropático son manejados en la atención primaria y sólo la minoría, generalmente los cuadros refractarios, son referidos a especialistas en dolor. En nuestra región, los cuadros frecuentemente asociados a dolor neuropático son: dolor lumbar con componente neuropático (34,2%); neuropatía diabética (30,4%); neuralgia post herpética (8,7%) y dolor neuropático como secuela postquirúrgica (6,1%) (p. 18).

### **Fisiopatología**

Al presentarse una inflamación en tejido periférico esto provoca que hayan cambios adaptativos que son reversibles en el sistema nervioso y son los causantes del dolor por sensibilización que actúan como mecanismos protectores para que así se pueda asegurar la cura adecuada de los tejidos, pero cuando se trata de dolor neuropático estos cambios en la sensibilización para permanecer constantes lo que se va a conocer como un dolor espontáneo, esta patología una vez que se presenta se convierte en una enfermedad autónoma y propia del sistema nervioso (Velasco, 2014).

### **Etiopatogenia**

Como mencionan Busquets, Faulí (2012), la etiopatogenia se describe de la siguiente manera:

Aunque aún no se conocen todos los detalles de los mecanismos que provocan el dolor neuropático, cada vez se tiene más conocimiento de las enfermedades asociadas a este síndrome y de las claves de las áreas de intervención, tanto sobre la hiper-excitabilidad neuronal periférica como sobre la central. Los canales iónicos de transmisión nerviosa (Nav1.7, Nav 1.8, Nav1.3, Cav2.2 y alfa2-delta subunidades) se alteran en el dolor neuropático, siendo así su bloqueo beneficioso para el tratamiento. También puede ser beneficioso el bloqueo de los receptores TRP V1, TRPM8 y receptores nicotínicos (NNRs) importantes para la sensibilización neuronal. Otras actuaciones, como la modulación de la excitabilidad periférica vía receptores CB1, la reducción de la excitabilidad espinal por bloqueo de receptores de glutamato, el bloqueo de la activación espinal neuroglial (CCR<sup>2</sup> y P2X7) o el incremento de la inhibición espinal por la mejora de la actividad monoaminérgica, están en proceso de validación a nivel clínico (p. 106).

### **Mecanismos fisiopatológicos del dolor neuropático**

Como menciona Barragoan, et al., (2011) los mecanismos fisiopatológicos pueden ser descritos de la siguiente manera:

Los cambios que suceden en fibras periféricas después de la lesión al nervio conducen a la sensibilización periférica. En este estado, los axones se degeneran (degeneración Walleriana) y otros permanecen intactos, pero son capaces de generar hiper-excitabilidad

en las fibras aferentes primarias. Bajo esta situación, existe actividad espontánea de las fibras sensoriales debido al aumento en la expresión de canales de sodio. La actividad espontánea se traduce en dolor espontáneo, parestesias, sensación de choques eléctricos y dolor a estímulos táctiles, entre otros. Además de los cambios en la expresión de canales de sodio, existe producción de factores asociados a la degeneración Walleriana tales como el factor de crecimiento nervioso (NGF), el canal TRPV1 y los receptores adrenérgicos.

Todos estos fenómenos son responsables del procesamiento anormal a nivel de la médula espinal. Los estímulos anormales conducen a la hiper-excitabilidad de la médula espinal y causan sensibilización central. Durante la sensibilización central aumenta la expresión de receptores a glutamato, receptores AMPA/kainato, receptores a serotonina, canales de calcio, entre otros (p. 100).

### **Clasificación del dolor neuropático Periférico**

Velasco (2014), el dolor neuropático puede clasificarse dependiendo de donde se localice la lesión por lo cual puede ser de origen periférico o central, si este es de tipo periférico el daño se va a encontrar a nivel de nervio periférico, plexos nerviosos o en raíces medulares dorsales, mientras que se esté es de origen central va a ser originado en la médula espinal o cerebro, aunque el dolor neuropático más común es el que se da a nivel periférico.

Tabla 4. Clasificación del dolor neuropático

| <i>Localización</i> | <i>Etiología</i>      | <i>Síntomas</i>  | <i>Mecanismos</i>     |
|---------------------|-----------------------|--|-----------------------|
| <i>Periférico</i>   | Trauma                | Características del dolor:<br>Perdida de sensibilidad (signos negativos)<br>Aumento de sensibilidad (síntomas positivos) | Descargas ectópicas   |
| <i>Nervios</i>      | Isquemia o hemorragia |  | Perdida de inhibición |

|                        |   |                            |
|------------------------|---|----------------------------|
| <i>Plexos</i>          | Inflamación   | Sensibilización periférica |
| <i>Ganglio dorsal</i>  | Neurotóxicos:<br>metales, agentes industriales,<br>quimioterápicos,<br>antirretrovirales,<br>etc. | Sensibilización central.   |
| <i>Raíz nerviosa</i>   | Neurodegeneración   |                            |
| <i>Central</i>         | Paraneoplásica  |                            |
| <i>Espinal</i>         | Metabólica  |                            |
| <i>Tronco cerebral</i> | Déficit de vitaminas  |                            |
| <i>Tálamo</i>          | Cáncer  |                            |
| <i>Córtex</i>          |   |                            |

Nota: Elaboración propia, tomado de Busquet, Fauli (2012).

### ***Neuralgia post-herpética***

Este tipo de dolor neuropático conocido como neuralgia post herpética puede ser provocada después de haber presentado herpes zoster, pueden aparecer diversos tipos de dolor y síntomas sensorias que generalmente conviven en la misma persona, en esta patología se pueden dar tres categorías que son principales en dolor neuropático y suelen surgir en la neuralgia post herpética, estos son: dolor independiente del estímulo (continuo), dolor evocado por estímulo (alodinia) y dolor espontáneo o lancinante intermitente (Barragán, Cervantes, Quiñonez, Granados, 2011).

Barragán et al. (2011), muchas personas no se encuentran en condiciones para lograr describir la alodinia, dejando de lado el uso de prendas lo que provoca que se disminuyan las actividades sociales y la persona llegue a aislarse. Generalmente, la enfermedad del herpes zoster afecta los ganglios, y presenta necrosis focal indiscriminada de los cuerpos neuronales y las células satélite, lo que se da es una degeneración de axones provocando una desmejora en los nervios afectados, lo cual causa cicatrices a nivel de la piel que llegan hasta el cerebro.

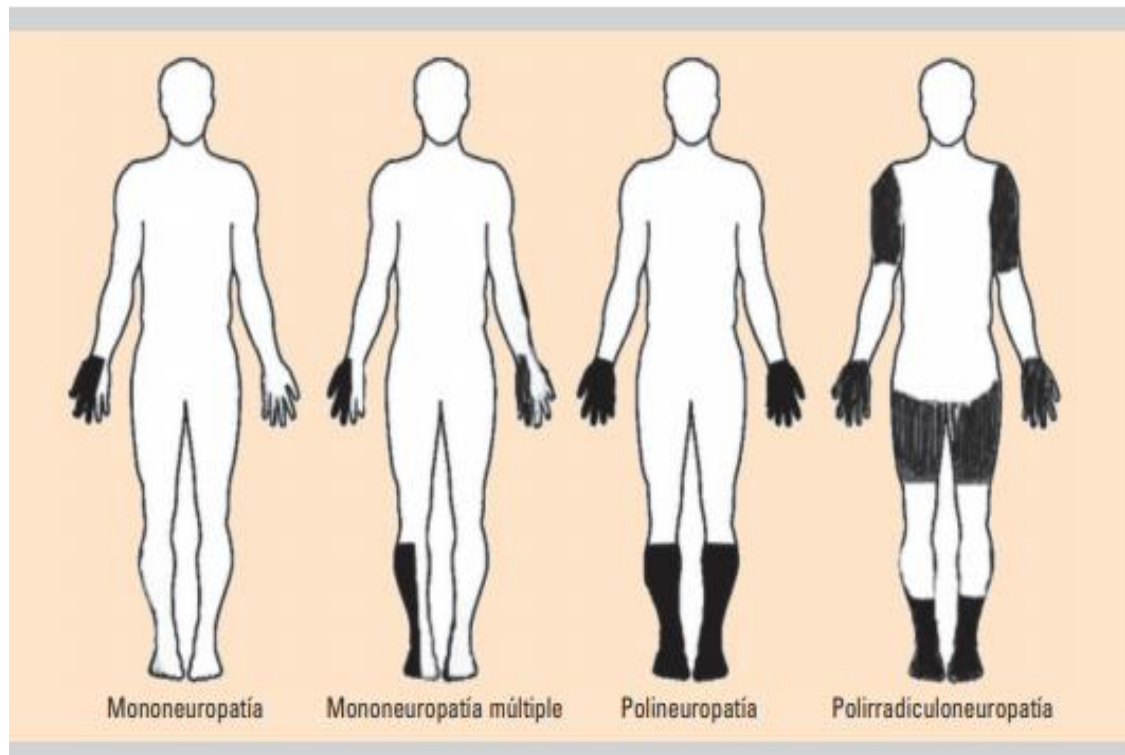
### *Neuropatías*

Como mencionan Pardo, García y Costa (2015) las neuropatías pueden ser clasificadas de diferentes maneras:

Dentro de las neuropatías periféricas, debemos diferenciar entre mono-neuropatía (afectación de un único nervio periférico o craneal), mono-neuropatía múltiple (alteración de dos o más nervios en más de una extremidad de forma asincrónica y asimétrica), polineuropatía (afectación sincrónica, distal simétrica de los nervios periféricos) y polirradiculoneuropatías, que se caracterizan por una afectación motora a nivel proximal y distal.

Según su función, las fibras nerviosas se pueden dividir en motoras, sensitivas vegetativas o autonómicas. Según su calibre se clasifican en fibras gruesas (mielínicas de diámetro mediano o grande) que conducen las sensaciones de tacto, presión y propiocepción, la porción aferente de los reflejos musculares y los impulsos motores y fibras finas (mielínicas de diámetro pequeño y fibras amielínicas) que conducen las sensaciones térmicas, de dolor o autonómicas. La afectación de estas últimas se conoce como neuropatía de fibras finas y clínicamente cursan con dolor, hipoestesia termoalgésica y disturbios vegetativos. Los reflejos musculares suelen estar conservados (p. 4699).

Ilustración 12. Tipos de neuropatías



Nota: Pardo, García y Costa (2015)

### ***Radiculopatías***

Según Pardo et al. (2015) se puede definir la radiculopatía de la siguiente manera:

Las radiculopatías son enfermedades de las raíces nerviosas, situadas en la aracnoides. Las raíces anteriores son motoras y las posteriores sensitivas. Ambas raíces se unen de forma distal al ganglio raquídeo formando un nervio espinal. El grupo de músculos inervados por la misma raíz motora constituyen un miotoma y la región cutánea inervada por cada raíz dorsal forma un dermatoma. Existen 31 pares de raíces, 8 cervicales, 12 torácicas, 5 lumbares, 5 sacras y 1 coccígea.

Las primeras siete raíces cervicales salen por encima de la vértebra cervical homónima, la octava cervical emerge por debajo de la vértebra C7 y las demás raíces salen por debajo de su vértebra correspondiente. Por las características anatómicas de la columna vertebral, las radiculopatías más frecuentes son las cervicales y las lumbosacras, dando

lugar a los síndromes clínicos de cervicobraquialgia y lumbociatalgia respectivamente (p. 4705).

Harrison (2019), existen muchos tipos de neuropatías periféricas entre las que se encuentran las radiculopatías, esta patología comprende una enfermedad degenerativa y discos herniados, pueden aparecer por diversas causas. Se pueden encontrar afecciones en muchas estructuras distintas causando dolores severos que con el tiempo se vuelven crónicos para las personas que presentan este tipo de neuropatía.

Una radiculopatía puede provocar un dolor que inicia nivel de la columna y va irradiando una extremidad la cual se encuentra inervada por la raíz nerviosa. El dolor que provoca es tan intenso que puede verse darse al toser, estornudar, al contraerse los músculos abdominales, al sentarse o ponerse de pie, y este por lo general disminuye cuando la persona se encuentra en reposo o en posición de cubito dorsal. Puede verse aumentado en posturas donde el nervio o raíz nerviosa se extienden (Jiménez, 2011).

### ***Dolor por cáncer***

Según Barragán et al. (2011) hay dolores por cáncer de tipo neuropático como se describe de la siguiente manera:

La neuropatía inducida por la quimioterapia es una manifestación clínica que involucra dolor y cambios sensoriales que pueden ir acompañados de daño neuromotor. Hay varios medicamentos oncológicos que son conocidos por causar neuropatía, incluyendo oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, paclitaxel, docetaxel, bortezomib, lenalidomida, talidomida, epotilona y los alcaloides de la vinca. La incidencia y la gravedad de la neuropatía inducida por quimioterapia dependen de los regímenes, en particular regímenes de combinación, la dosis y el horario. Los mecanismos fisiopatológicos de la neuropatía inducida por quimioterapia no se conocen; sin embargo, parece que hay por lo menos dos entidades periféricas diferentes que anatómicamente participan en este padecimiento: el axón distal (axonopatía) y las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (neuronopatía) (p. 99).

### ***Neuropatía diabética***

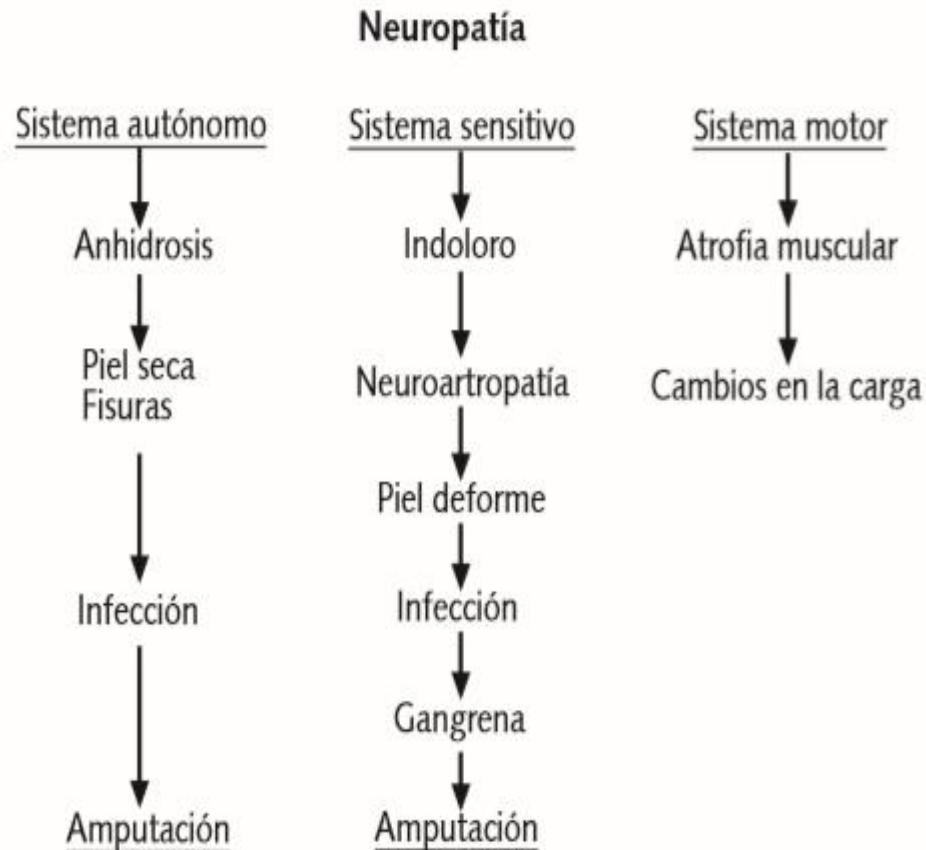
Tener un mal control metabólico puede ocasionar en una persona que presenta diabetes mellitus una neuropatía diabética, provocando complicaciones en diferentes órganos y sistemas, esta patología puede ser ocasionada por una hiperglucemia crónica y la variabilidad glucémica la cual puede llevar a un proceso neuro inflamatorio los cuales causan una cantidad de síndrome neuropáticos (Tintinalli, 2018).

El dolor neuropático puede ser secundario a una neuropatía que forma un síndrome donde el nervio periférico se comprime de manera externa cuando este pasa por un hueso, cerca de los músculos largos o a través de una estructura cercana al tejido fibroso. Para conocer un diagnóstico sobre esta patología se deben llevar a cabo un examen con diagnóstico diferencial en donde se debe observar si existe lesión ósea, partes blandas, afectación vascular, linfedema o síndrome regional complejo de tipo 2 que provoquen una neuropatía diabética (Gómez, Homs, Monerri, Puyo, Viscasillas, 2019).

La neuropatía diabética dolorosa puede llegar a afectar un 25 % de las personas diabéticas que utilizan como tratamiento la insulina, hipoglucemiantes orales y estos son caracterizados al presentar una neuropatía distal simétrica que se relaciona con el dolor crónico. Principalmente la causa es de origen vascular lo cual induce lesión en los nervios sensitivos primarios por una hipoxia neuronal y déficit de nutrientes. Lo que puede provocar las lesiones nerviosas en la diabetes generalmente se asocia con hipoglucemiantes, microangiopatías e isquemia (Homs, Monerri, Samper, Soler, 2010).

Hay evidencia que indica que al mantener un control de la glicemia puede ayudar a prevenir las neuropatías diabéticas. Al presentarse predominio de lesiones en las fibras cortas, los cambios más comunes son dolor y parestesias, junto con alteraciones en el umbral térmico. Sin embargo, cuando predominan las fibras largas, los síntomas frecuentes son disminución o pérdida del reflejo osteotendinoso y de umbrales dolorosos vibratorios (Samper et al. 2010).

Ilustración 13. Fisiopatología del síndrome del pie diabético o neuropatía diabética



Nota: Muñoz, Albarrán, Lumbres, 2006

### ***Dolor del miembro fantasma***

Este tipo de dolor aparece en amputaciones traumáticas o terapéuticas, y no solo se presenta en los miembros, si no en muchas regiones del cuerpo, dentro de ellos el ano, en personas a las que se les ha realizado una cirugía abdominal o pélvica, y en vejiga urinaria. El dolor fantasma de los senos se da en un 22 -64% de operaciones de cáncer de mama las cuales fueron sometida a una mastectomía. Se ha dado este tipo de dolor también en ojo y piezas dentales, aunque no son tan frecuentes. Aproximadamente, de un 10 a 90% de las personas a las que se les realiza una amputación presentan dolor del miembro fantasma. (Cruciani, et al., 2006).

Un miembro fantasma suele presentar sensaciones dolorosas, espasmos y compresión, los cuales lo que hacen es reflejar la tensión de un musculo en el miembro residual, que son indiscutibles en una electromiografía, estos preexisten a los cambios en las sensaciones dolorosas de los espasmos y la compresión en el miembro fantasma que puede tardar por un corto tiempo, pueden ser segundos. Muchas de las personas que presentan esta patología han indicado que este dolor se ha visto disminuido realizando actividades que reduzcan la tensión muscular (Birbaumer, Flor, Sherman, 2001).

### ***Neuralgia del trigémino (NT)***

La neuralgia del trigémino es una enfermedad que es caracterizada por un dolor de alta intensidad en la región oro-facial, unilateral, intermitente, donde se presenta una sensación de descargas eléctricas muy fuertes al comenzar y finalizar el cuadro. Este puede estar distribuido por más ramas del nervio trigémino y se puede desencadenar por algún estímulo que se presente. Este puede aparecer como un disparo al cepillarse los dientes, afeitarse y hasta el masticar, las ramas nerviosas más afectadas generalmente son la 2 y 3 por tal motivo las personas siempre refieren dolor en los órganos dentales y estructuras anatómicas cercanas (Grin, Grin, Rocha, 2018).

El dolor que se presenta en esta patología los hace generalmente en intervalos irregulares, donde se pueden dar periodos libres de dolor por un tiempo de hasta dos semanas o meses de duración, lo que cual puede caracterizarse con una ausencia de estos intervalos haciendo que se ponga en duda el diagnostico de NT. Esta enfermedad desaparece todos signos y síntomas generalmente al inicio de la patología (Boto, 2010).

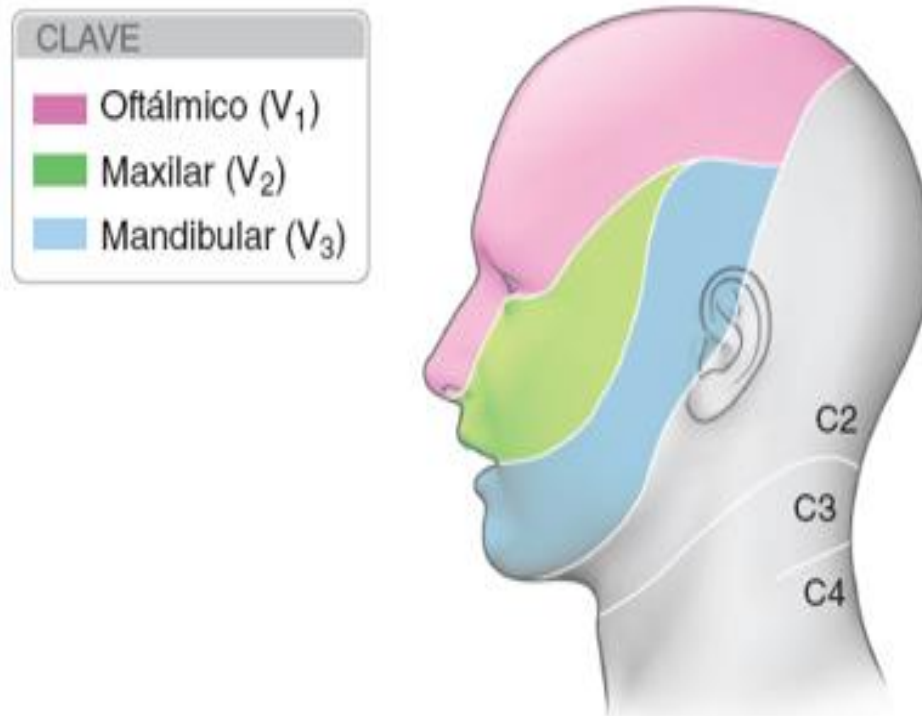
Boto (2010), dentro de los aspectos clínicos y de diagnóstico se ha observado que esta enfermedad es común en las personas por encima de los 50 años, en muchos estudios se ha revelado que es más frecuente en hombres que en mujeres, hay una incidencia donde se puede ver que se da en una de cada 100 000 personas en una comunidad sobre todo en un núcleo familiar. Muchas veces la NT puede ser primaria esto quiere decir que es de causa desconocida y son las más frecuentes, o secundaria cuando hay una causa conocida.

Para la NT debe existir un diagnóstico diferencial del herpes zóster, ya que para este el dolor es continuo, no paroxístico, se debe de saber que las vesículas y costras suelen aparecer tras el dolor, se distribuye más periódicamente en la primera rama trigeminal y en

esta distribución la neuralgia del trigémino es anómala, pero en el herpes zoster cuando no hay aparición de vesículas es difícil lograr diferenciarlo de una neuralgia del trigémino ya que pueden aparecer síntomas similares (Boto, 2010).

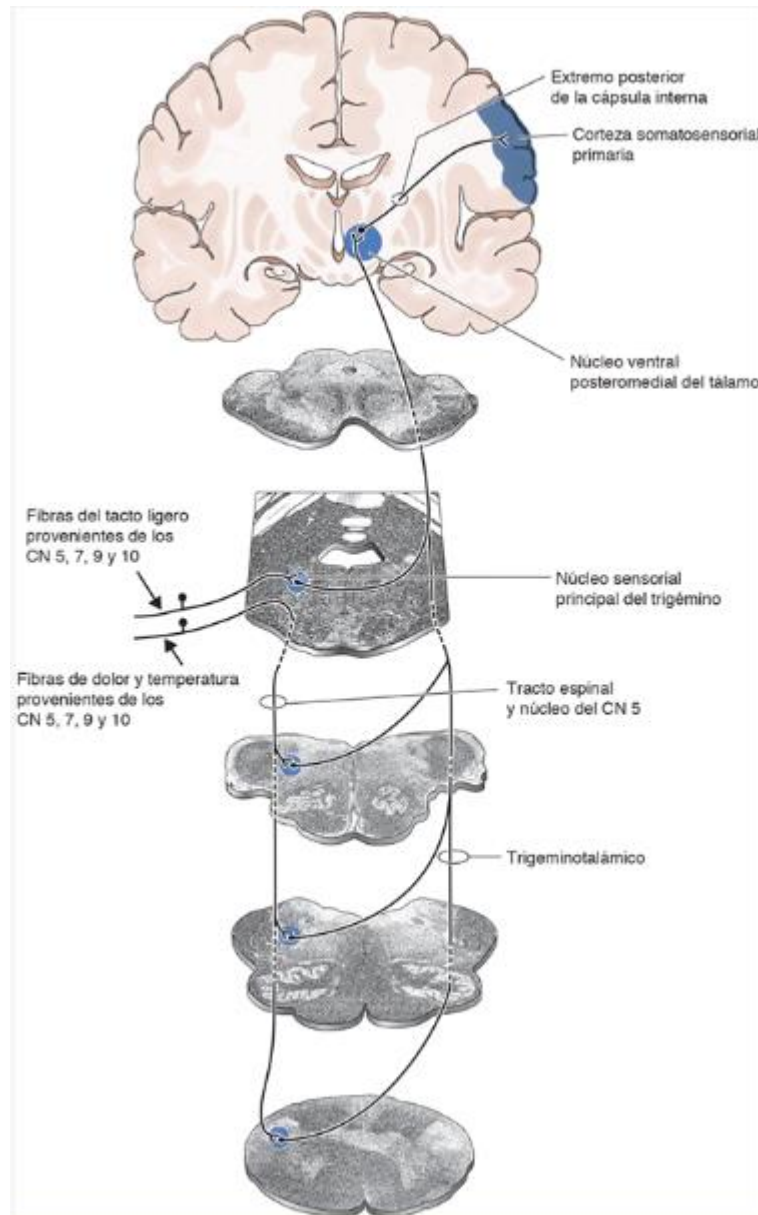
La NT es una patología que debe distinguirse principalmente de algunos tipos de cefaleas y de otras neuralgias faciales, las cefaleas que deben diferenciarse de esta patología son la migraña clásica, cefalea en racimo, hemicráneas nocturnas y la arteritis de la arteria temporal. El dolor facial atípico es un reto para ser diagnosticado, ya que se presenta un cuadro doloroso severo que afecta el cuero cabelludo, cara y cuello y en muchos de los casos pueden afectar las extremidades superiores (Revuelta, Santos, Santos, 2005).

Ilustración 14. Divisiones sensoriales del nervio trigémino



Nota: Harrison, 2018

Ilustración 15. Esquema de las vías del nervio trigémino



Nota: Berkowitz, 2012

### ***Síndrome de dolor regional complejo***

Según Rodrigo, Perena, Serrano, Pastor, y Sola (2000) el síndrome regional complejo se puede describir de la siguiente manera:

El síndrome de dolor regional complejo corresponde a un trastorno doloroso que se manifiesta como entidades clínicas distintas, aparentemente parecen no relacionadas

entre sí y, sin embargo, mantienen en común un mecanismo fisiopatológico que es similar o idéntico en todas ellas. Se desconocen a ciencia cierta los mecanismos patogénicos, pero se mantiene constante una actividad neuronal anormal que afecta a todo el sistema nervioso, cuadro iniciado y mantenido por mecanismos periféricos o periférico - centrales. Tiene un patrón clínico propio caracterizado por dolor, trastornos vaso y sudo-motores, retraso de la recuperación funcional, trastornos tróficos, y en algunos pacientes alteraciones psicológicas (p. 78).

Papadakis, Mcphee (2017), menciona que el síndrome regional complejo es una enfermedad rara la cual se presenta en las extremidades, esta se define por una inestabilidad autónoma y vasomotora. Los síntomas y signos que más llaman la atención son un dolor difuso que se da en el brazo o la pierna, tumefacción de la extremidad dañada, alteraciones de color y la temperatura del órgano dañado, entre otros.

Es importante mencionar que las manifestaciones que se presentan no se distribuyen en un solo nervio periférico, se han dado casos donde hay antecedentes de un traumatismo directo muchas veces de poca intensidad en las partes blandas, hueso o nervios. Se puede ver afectada cualquier extremidad, pero generalmente es más común encontrarla en las manos. Este síndrome pasa por varias fases como por ejemplo al inicio se puede encontrar dolor e hinchazón, el dolor que se presenta tiene característica de ser intenso, y puede empeorar de manera notable cuando hay estímulos leves como el tacto (Mcphee, Papadakis, Rabow, 2017).

No hay conocimiento de cómo son los mecanismos patogénicos que presenta esta enfermedad, sin embargo, la fisiopatología de esta indica que hay presente constante actividad neuronal anormal, la cual produce una afectación a todo el sistema nervioso y son muchas las hipótesis que existen con respecto a los mecanismos fisiopatológicos intentando explicar y en donde se encuentra ligado el sistema simpático (Rodrigo, Perena, Serrano, Pastor, Sola, 2000).

Esta patología conforma un conjunto de entidades nosológicas las cuales se presentan después de un daño o lesión y se caracteriza por presentar dolor regional, predominante distal, que se acompaña de alteraciones sensitivas, cambios cutáneos, de temperatura, disfunción vasomotora, presencia de edema y demora en la recuperación

funcional. Con esta enfermedad siempre es importante realizar un diagnóstico diferencial con otras patologías que presentan síntomas y signos parecidos (Cuenca, Flores, Méndez, Barca, Alcina, Villena, 2012).

Ilustración 16. Hombre con síndrome regional complejo



Nota: Flores et al. 2012.

Ilustración 17. Mujer con síndrome regional complejo



Nota: Cuenca, et al. 2012

### ***Neuropatía periférica por VIH***

La neuropatía periférica es donde se afecta los nervios periféricos, esto quiere decir que se localizan fuera del sistema nervioso central. Entre un 30-40% de personas que presentan SIDA pueden desarrollar esta patología, en la cual hay afectaciones en los axones o terminaciones nerviosas que envían sensaciones al cerebro o las vainas de mielina que envuelven. A donde se indica una alteración o daño de las transmisiones nerviosas que van al cerebro, pueden presentarse sensaciones extrañas en dedos, piernas y pies, manifestando un dolor intenso (Castillo, Chávez, 2013).

### ***Dolor por lesión de médula espinal***

Como menciona Barragán et al. (2011) este dolor se puede describir de la siguiente forma:

El dolor crónico es un problema importante después de la lesión de la médula espinal y es un gran impedimento para la rehabilitación efectiva. Los mecanismos responsables de la presencia de dolor son poco conocidos. Sin embargo, la evidencia de las observaciones clínicas y el uso de modelos animales de dolor por lesión medular sugieren que un buen número de procesos pueden ser importantes.

Estos procesos incluyen cambios plásticos funcionales y estructurales en el sistema nervioso central después de la lesión, con cambios en la función de receptores y la pérdida de la inhibición normal que resulta en un aumento de la excitabilidad neuronal. El dolor por lesión medular causa a su vez dos subtipos de dolor, el dolor nociceptivo y el neuropático. El dolor nociceptivo puede surgir de las estructuras musculo-esqueléticas y las vísceras mientras que el dolor neuropático puede surgir de la médula espinal y los nervios dañados (p. 99).

Tabla 5. Características de situaciones clínicas frecuentes de dolor neuropático

| <i>Diagnóstico</i>             | <i>Características clínicas</i>  | <i>Patogenia</i>  |
|--------------------------------|--|---|
| <i>Neuralgia del trigémino</i> | Dolor facial lancinante o punzante, intenso unilateral y recurrente, localizado en una o más ramas del nervio trigémino. | El dolor se genera por una desmielinización o comprensión en algún sector del trayecto nervioso, más frecuente en |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p><i>Neuralgia post herpética</i></p> | <p>Dos formas: idiopática y la parte proximal de la raíz. secundaria.</p> <p>Dolor neuropático persistente después de 4 a 6 semanas de la desaparición de las lesiones en los dermatomas afectados por el herpes zoster.</p> <p>Factores de riesgo: Edad (mayor de 60años), dolor intenso en la fase aguda, localización facial o torácica, lesiones extensas, retraso en el tratamiento antiviral, inmunodepresión.</p> | <p>El virus de la varicela zoster produce una lesión neurológica por inflamación y necrosis hemorrágica, se genera destrucción de neuronas ganglionares, desmielinización y degeneración de walleriana.</p> |
| <p><i>Neuropatía diabética</i></p>     | <p>Existen varias formas clínicas, la más frecuente es la neuropatía dolorosa distal y simétrica, otras pueden ser amiotrofia diabética, entre otras.</p>  | <p>Los disparadores de la injuria neurológica son: hiperglicemia mantenida, hiperlipidemias, hipoinsulinemias, llevan a la desmielinización progresiva y pérdida axonal.</p>                                |
| <p><i>SDRC</i></p>                     | <p>Dolor regional con edema, alteraciones en vascularización y sudoración cutánea.</p>   | <p>La variedad tipo 2 la cual se ha llamado previamente causalgia, es la que se relaciona con injuria neurológica post trauma o cirugía local.</p>  |
| <p><i>Radiculopatía lumbosacra</i></p> | <p>Dolor lancinante que irradia por la cara anterior de</p>  | <p>Comprensión radicular, inflamación secundaria a</p>  |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  | pierna (L2-L3), o por cara posterior (L4, S1), con alteraciones motoras y sensitivas.                             | afectación del núcleo pulposo.  |
| <i>Neuropatía asociada con VIH</i>     | Dolor neuropático simétrico sobre todo en ambos pies  | Lesión directa por el virus, inflamación o neurotoxicidad por inhibidores de transcriptasa reversa. |
| <i>Dolor neuropático posquirúrgico</i> | Dolor neuropático que persiste luego de 3 meses en el sitio de la incisión quirúrgica. Dolor del miembro fantasma |   |

Nota elaboración propia, tomado de Quijano, Montes y Rematoso, 2010

### Sintomatología

Velasco, 2014. Los síntomas que se presentan van a depender de los fenómenos fisiopatológicos que se den, pueden aparecer síntomas positivos en los que se encuentran respuestas neuro-sensoriales anormales y negativos los cuales muestran una disminución sensorial, uno de los síntomas que puede acompañar el dolor neuropático es la depresión por lo cual ocasiona alteraciones psicológicas y produciendo cuadros de ansiedad severos.

### Manifestaciones Clínicas

Las personas que presentan dolor neuropático suelen manifestar más síntomas positivos y negativos sensoriales, motores, autonómicos de manera variable, por tal motivo que realizar un examen de tipo neurológico es de suma importancia, pero el más importante es el de sensibilidad. Se puede describir la hipoestesia e hipoalgesia como manifestaciones de síntomas negativos, mientras que la presencia de parestesias y dolor se relacionan con síntomas positivos (Pozo, 2015).

Tabla 6. Síntomas y signos que se relacionan al dolor neuropático

| Termino         | Definición                                |
|-----------------|---|
| <b>Alodinia</b> | Dolor que se presenta por un estímulo que |

|                      |  |
|----------------------|--|
|                      | generalmente, no produce dolor.  |
| <b>Analgesia</b>     | No hay dolor cuando se está en presencia de un estímulo doloroso.  |
| <b>Hiperalgnesia</b> | Se da un incremento de la respuesta dolorosa a un estímulo generalmente doloroso. Es más frecuente en frío que en calor. |
| <b>Hipoalgnesia</b>  | Disminución de la respuesta dolorosa a un estímulo que es generalmente doloroso.   |
| <b>Parestesia</b>    | Sensación la cual no es normal, a un estímulo el cual generalmente no es desagradable.                                   |
| <b>Disestesia</b>    | Es un efecto desagradable la cual puede ser de manera espontánea o provocada.  |
| <b>Hiperestesia</b>  | Incremento de la sensibilidad a la estimulación táctil o térmica. Las dos son raras.                                     |
| <b>Hipoestesia</b>   | Disminución de la sensibilidad a estimulación táctil o térmica.  |

Nota elaboración propia, tomado de Pozo, 2015.

Como mencionan Caviedes, Herranz (2002) las manifestaciones clínicas más comunes son:

Independientemente de la etiología del dolor, todos los pacientes refieren los mismos síntomas, que deben ser reconocidos específicamente para enfocar de manera adecuada el tratamiento:

1. Parestesias y disestesias. Se producen por descargas ectópicas (axonales) de fibras Ab que facilitan la entrada excesiva de Na<sup>+</sup> a través de los canales dependientes de voltaje.
2. Dolor, ardiente continuo. Se produce por los tres mecanismos descritos anteriormente: a) sensibilización periférica; b) impulsos ectópicos de fibras C como

consecuencia de la entrada de Na<sup>+</sup> por canales voltaje dependientes, y c) pérdida de los mecanismos inhibitorios con disminución de serotonina y de GABA.

3. Dolor paroxístico o lancinante. Se debe a la activación de canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependientes en focos ectópicos de fibras C (P 1041).

### **Diagnóstico**

Cuando se trata de identificar el dolor neuropático se vuelve un proceso complejo donde debería existir una evaluación clínica. Para diagnosticar se pueden utilizar escalas de dolor, estas ayudan a diferenciar un dolor neuropático de uno nociceptivo, mientras que otras escalas ayudan a caracterizar los síntomas, también pueden ser utilizadas pruebas de laboratorio donde se observen los niveles de electrolitos y así determinar alguna lesión estructural (Berrés, Canós, Ibor, Jordá, 2017).

Si en el momento de realizar un diagnóstico este es erróneo puede ser perjudicial para la persona que presenta la patología, ya que no se le puede indicar un tratamiento adecuado, esto produce que se recomienden tratamientos como antiinflamatorios no esteroideos (AINES) los cuales no logran reducir el dolor y más bien se deben consumir en mayor cantidad, por lo cual deben ser realizados la cantidad de exámenes necesarios para llegar a un diagnóstico certero que no perjudique la salud de la persona recomendando otros tipos de tratamiento (Del Arco, Del Arco, Gaperini, Toneli, 2016).

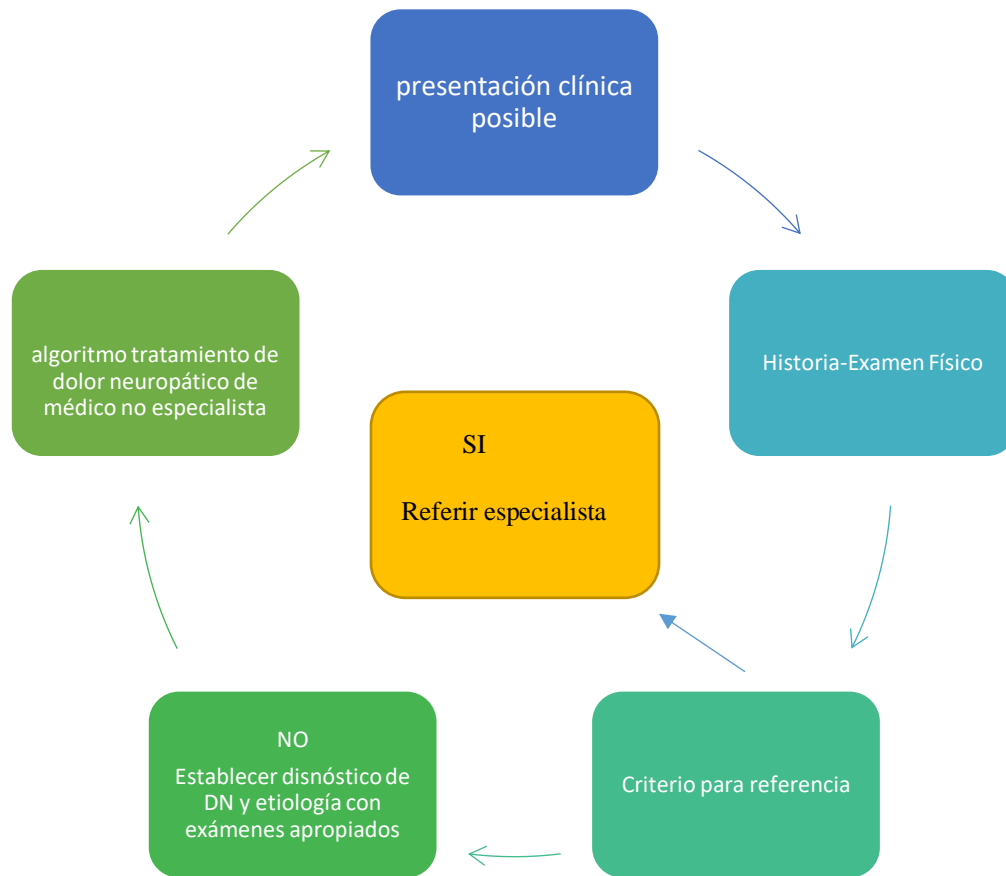
En el momento de diagnosticar el dolor neuropático y para que pueda ser diferenciado del dolor nociceptivo deben ser analizadas las anomalías somato-sensoriales. Muchas de las personas que padecen dolor neuropático presentan áreas de sensación anormal o hipersensibilidad en el sitio de la afectación donde estos pueden ser adyacentes con partes de piel que presentan una pérdida sensorial (Barragán, Cervantes, Quiñones, Granados, 2011).

Según Verdugo (2010) el diagnóstico del dolor neuropático puede darse de la siguiente manera.

Debemos sospechar un dolor neuropático (DN) en cualquier paciente que haya sufrido, o sufra, una enfermedad con posible lesión del sistema somato-sensorial y que presente algunos de los síntomas y signos propios de este. Los diferentes cuadros de DN con

frecuencia están infra-diagnosticados. El diagnóstico precoz es muy importante, ya que nos permitirá frenar con su tratamiento los mecanismos de sensibilización, tanto periférica como central, implicados en la fisiopatología del DN (p. 15).

Ilustración 18. Diagrama de flujo de sistema de graduación para dolor neuropático.



Elaboración propia. Nota: Correa, 2014

### Historial del paciente

Para realizar un diagnóstico debe conocerse el historial del paciente, antecedentes clínicos, comorbilidades y el perfil psicológico. La persona debe describir el tipo de dolor y si presenta otros síntomas más subjetivos ya que muchas patologías pueden presentar dolor

neuropático, esto provoca que síntomas comunes donde se describe el dolor hagan sospechar que la presencia de un daño a nivel de las vías del dolor (Velasco, 2014).

### Examen físico

Un examen físico ayuda a reconocer los signos para determinar el dolor neuropático, estos signos suelen ser positivos o negativos. Varias de estas escalas para diagnosticar el dolor utilizan dentro de su valoración un examen físico, como por ejemplo la escala LANSS que identifica la alodinia e hiperalgesia, mientras que la escala STEP necesita de un examen físico aún más extenso las cuales son para identificación de un dolor de naturaleza neuropática (Canós, et al. 2017).

### Métodos de diagnóstico del DN

Tabla 7. Métodos de diagnóstico

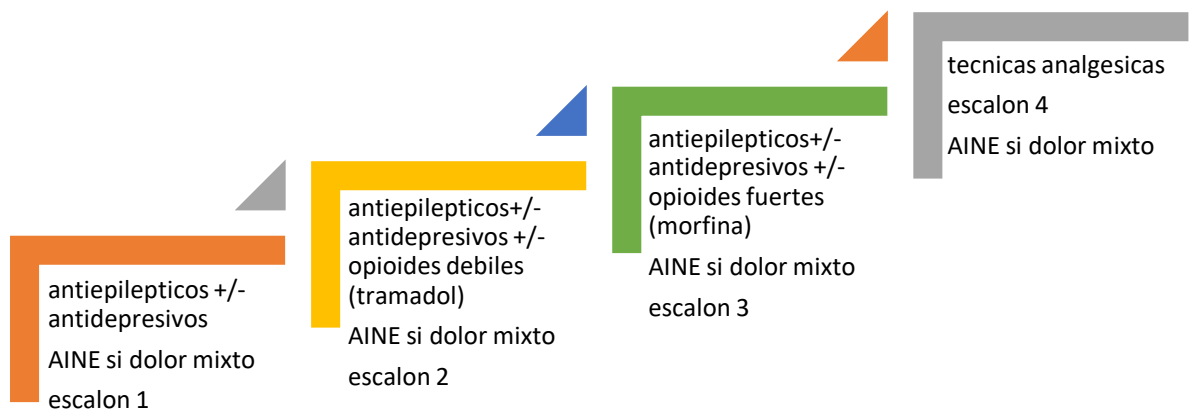
| <i>Patología</i>   | <i>Prueba diagnóstica</i>                   |
|--|---|
| <i>Dolor mantenido por simpático</i>                     | Bloqueos sinápticos                         |
| <i>Síndrome de dolor regional complejo</i>               | Test de Minor                               |
| <i>Diastrofia simpática refleja</i>                      | Termografía                                 |
| <i>Síndrome del túnel de carpo</i>                       | Velocidad de conducción, motora y sensitiva |
|  | Electromiografía                            |
| <i>Síndrome compartimental de la extremidad inferior</i> | Electromiografía                            |
|  | Electro-neurografía                         |
|  | Exámenes cuantitativos sensoriales          |
| <i>Diabetes</i>  | Velocidad de conducción, motora y sensitiva |
|  | Termografía                                 |
| <i>Dolor lumbar crónico</i>                              | Electromiografía                            |

Nota: Elaboración propia, tomado de Canós, et al. 2017

## Escalera analgésica para dolor neuropático

La escalera analgésica es considerada una herramienta muy útil a la hora de crear algún protocolo para ser utilizado en el dolor crónico, sin embargo, suelen aparecer sugerencias para realizarle cambios a la escalera utilizada actualmente. El primer peldaño de la escalera va de dolor leve a moderado donde la prescripción son analgésicos antiinflamatorios (AINES), junto con coadyuvantes los cuales son antiepilépticos, opioides, antidepresivos, o corticoides, esto con el fin de aumentar la eficacia de los medicamentos para disminuir el dolor o los síntomas que pueda provocar. Si el dolor aumenta se cambia el peldaño y se utilizan opioides débiles como morfina o codeína, al aumentar más se debe dar un paso hacia arriba de la escalera y utilizar fármacos que sean muy fuertes (Gálvez, Ruiz, Romero, 2006).

Ilustración 19. Escalera analgésica



Nota: Elaboración propia. Tomado de Gálvez et al. 2006

## Tratamientos para dolor neuropático

Velasco 2014, se deben dar una evaluación y un diagnóstico los cuales logren ser convenientes en el dolor, esto para que se pueda realizar un tratamiento exitoso en la persona a la que se le va a administrar. Para abarcar de manera correcta deben ser explicados los objetivos de los tratamientos y mantener metas claras en cuanto al alivio que

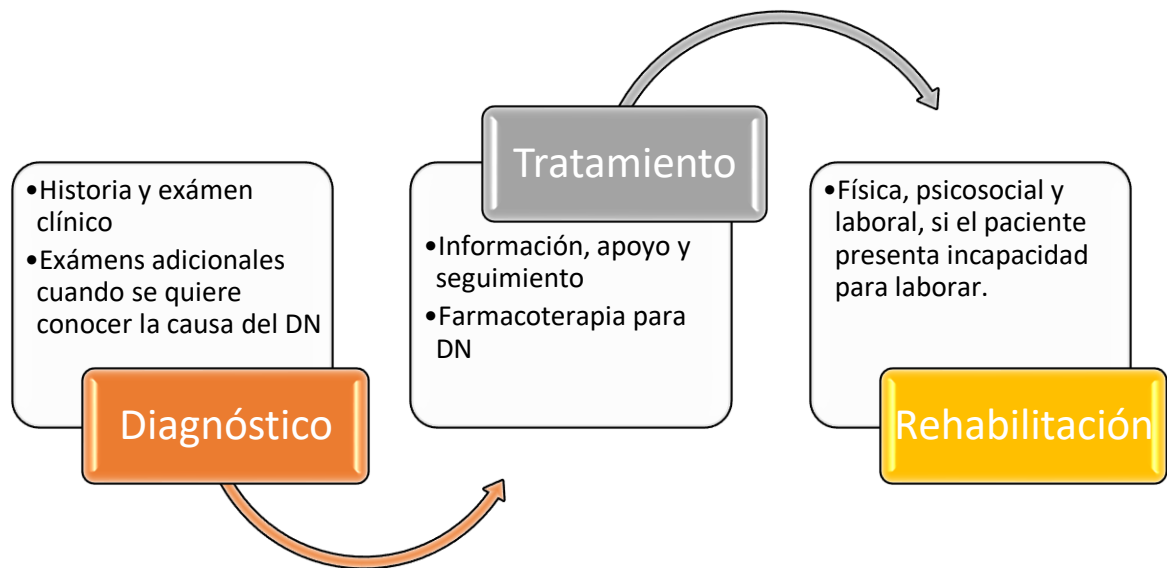
se desea alcanzar, tomando en cuenta la tolerancia y efectividad de los tratamientos recomendados para esta patología.

Existen tratamientos que se basan en mecanismos fisiopatológicos y llegan a ser más efectivos que los tratamientos farmacológicos utilizados para dicha patología. Cuando se trata de respuestas individuales para dolor neuropático se debe saber que estos pueden ser variables e impredecibles, por tal motivo se debe encontrar la medicación más adecuada o una combinación de fármacos donde se logre que sean bien tolerados y que provoquen la menor cantidad de efectos secundarios posibles (Velasco, 2014).

La información científica que se ha presentado en los últimos años sobre los tratamientos para manejo de dolor neuropático ha ido en incremento de manera considerable. Se han presentado estudios aleatorios, meta-análisis, guías, recomendaciones y revisiones los cuales le dan una alternativa a los médicos de conocer las nuevas propuestas que se van presentando para manejo de esta patología (Rey, 2011).

Barragán, et. al, 2011, utilizar tratamiento farmacológico es la opción más viable que existe para manejar el dolor neuropático, muchos estudios lo han comprobado, pero sin embargo el manejo de esta patología suele ser un desafío esto se da porque la mayoría de los fármacos utilizados siguen siendo impredecibles aun queriendo desarrollar un guía terapéutico que sea más racional, dentro de los fármacos que existen para tratar el DN muchos son con mecanismos de acción específica.

Ilustración 20. Manejo del dolor neuropático con el objetivo de una reducción del dolor y mejorar la función.



Nota: Elaboración propia, tomado de Condes, 2014

### Primera línea

Los anticonvulsivantes representan los tratamientos de primera línea utilizados para prácticamente todos los tipos de dolor neuropático, este tipo de fármacos ha sido evaluados por su mecanismo de acción y muy pocos son los que han logrado demostrar alguna utilidad en esta patología, estos medicamentos actúan modulando el dolor ya que ejercen su función en la subunidad alfa 2 delta del canal del calcio que es de pendiente del voltaje los cuales se encuentran en las neuronas hiperexcitadas, lo cual se da por un daño en la fibra nerviosa (Aguilar, Alvarado, 2010).

### Anticonvulsivantes

#### Pregabalina

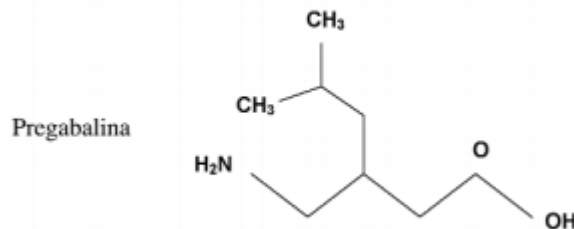
Alvarado et al. (2010), la pregabalina es un fármaco que ha logrado señalar la efectividad que presenta en varios tipos de dolor neuropático como lo son la neuropatía diabética dolorosa, neuralgia del trigémino y neuralgia post-herpética, también ha logrado manifestar ser útil en neuropatías centrales ya sea una lesión medular o fibromialgias. Este

medicamento actúa aliviando de manera rápida el dolor por que es uno de los más utilizados para dolor neuropático.

La pregabalina es un fármaco que presenta muchas propiedades entre las más importantes es su efecto analgésico, ansiolítico y anticonvulsivante, por lo cual en el momento que este medicamento llega a unirse con la proteína se nota una disminución en el flujo de calcio en las terminales nerviosas y esto provoca que se dé una reducción en la liberación de los transmisores como el glutamato, noradrenalina y sustancia P, el resultado de este mecanismo serían los efectos mencionados anteriormente (Vásquez, 2010).

Gonzales, 2005. La pregabalina es un análogo de GABA, aunque esta no llega a ligarse al receptor, como tampoco puede lograr desarrollar acciones gabaérgicas. Este fármaco ha mostrado su efectividad en analgesia superior a la morfina y amitriptilina, logra ser absorbido de una manera rápida por vía digestiva, presenta alta biodisponibilidad y en cuanto a la farmacocinética esta es muy predecible y lineal con una vida media larga por lo cual puede ser administrada diariamente.

Ilustración 21. Estructura química de la pregabalina



Nota: Gonzales, 2005.

### **Gabapentina**

La gabapentina es uno de los anticonvulsivantes más estudiado para los distintos tipos de dolor neuropático se utiliza en dosis superiores a los 900 mg para que pueda cumplir su función en esta patología, pero sin embargo presenta muchos efectos secundarios frecuentes que son relacionados con el sistema nervioso central como lo son la somnolencia, sedación, nistagmo, temblor y ataxia, la persona puede presentar un aumento

de peso y edema por el uso frecuente de este fármaco (Alonso, Jiménez, Sáez, Sánchez, Valverde, 2016).

Es un fármaco muy utilizado para tratamiento de DN de tipo oncológico o no oncológico al presentar una baja toxicidad y poca afinidad por la proteína plasmática al no metabolizarse actúa en la unidad  $\alpha 2\delta$  de los canales de calcio voltaje dependiente. La gabapentina presenta una absorción variable por lo cual el rango de dosis que presenta es extremo, hay estudios que presentan como resultado una respuesta favorable cuando se utiliza en combinación con otro fármaco (Cruciani, et al., 2006).

### **Mecanismo de acción de gabapentina y pregabalina**

Según Restrepo, Marrique y Botero (2007) el mecanismo de acción de pregabalina y gabapentina se da de la siguiente manera.

El mecanismo de acción más aceptado hasta el momento es la interacción con subunidades de los canales de calcio  $\alpha$ -2- $\delta$ . Esta subunidad expresa 4 isoformas, y de esas isoformas la 1 y la 2, expresan alta afinidad por la gabapentina y la pregabalina, las otras dos formas no; pero la pregabalina tiende a tener hasta 6 veces más afinidad por el ligando específico. Los mecanismos desencadenados son básicamente la reducción de la liberación de neurotransmisores resultando en una disminución de la hiper-excitabilidad neuronal. Estas acciones son llevadas a cabo de manera pre-sináptica y por eso la disminución en el influjo de calcio a este nivel, reduce la presencia de glutamato, sustancia P y norepinefrina en la sinapsis (p.433).

### **Carbamazepina**

El anticonvulsivante carbamazepina es un fármaco muy utilizado en tratamiento de dolor neuropático, ya que logra disminuir significativamente el dolor neuropático, pero es más funcional en una neuropatía diabética, aunque el mecanismo de acción de este medicamento no está claro por lo cual no se conoce como logra aliviar el dolor que se presenta en esta patología, se ha mencionado que este puede relacionarse con una estabilización de las membranas neuronales, estabilización de los canales de sodio y la variación de la actividad de GABA (Tinoco, et al. 2013).

La carbamazepina es un medicamento que es absorbido de manera lenta e irregular cuando se utiliza por vía oral utilizándolo a dosis altas, este fármaco puede producir autoinducción de las enzimas hepáticas por cual acelera su propio metabolismo y disminuye de manera consecutiva la concentración plasmática, y a pesar de ser un medicamento de primera línea como anticonvulsivante y muy utilizado presenta muchos efectos secundarios entre los cuales destacan náuseas, cefaleas, mareos, reacciones cutáneas por hipersensibilidad e hiponatremia por una acción diurética (Acevedo, Bonilla, Rodríguez, Palacios, 2007)

Este fármaco administrándole a la persona 800mg/día utilizando una escala gradual de dosis, no presenta ningún alivio que sea significativo en comparación con otros medicamentos, además tiene un uso limitado por los efectos secundarios que produce, sin embargo, se utiliza en un tercio de la población que hay un porcentaje de mejoría en una cantidad de personas cuando se utiliza como coadyuvante con un antidepresivo (Mora, et al., 2014).

### **Mecanismo de acción carbamazepina**

Como menciona Prada (2003) el mecanismo de acción que se conoce de la carbamazepina es el siguiente:

La carbamazepina es un derivado iminostilbeno, estructuralmente relacionado con los antidepresivos tricíclicos. Aumenta la inactivación de los canales de sodio-voltaje dependientes (CSVD), reduciendo las descargas de alta frecuencia de los potenciales de acción. Disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios derivado de su efecto sobre CSVD. Modula los canales de calcio tipo L de alto umbral (no se cree que sean importantes en la sensibilización central). Aumenta la liberación de serotonina y la transmisión dopaminérgica (p. 211).

### **Fenitoína**

Según Corredor (2004) la fenitoína se describe de la siguiente manera:

Retrasa la activación de los canales de sodio activados por voltaje. Metabolismo hepático, vida media de 24 horas. Sus efectos secundarios incluyen somnolencia y síndrome cerebeloso. Sus efectos tóxicos abarcan leucopenia, toxicidad hepática,

hipertricosis, hiperplasia gingival, reacciones de hiper-sensibilidad y disminución de la conducción aurículo-ventricular lo que hace necesario evaluar cuidadosamente el estado cardíaco de los pacientes. La fenitoína tiene la ventaja de su presentación parenteral, la cual se puede usar como medida de urgencia en casos de dolor muy intenso, realizando la epaminización de la misma manera que se realiza en estado convulsivo (p. 49).

### **Lamotrigina**

La lamotrigina pertenece al grupo de los antiepilépticos la cual estabilizan las membranas neuronales por el bloqueo en los canales de sodio voltaje-dependientes. Muchos estudios han logrado demostrar la eficacia que presenta este fármaco en varios tipos de dolor neuropático, por tal motivo se ha convertido en un medicamento sumamente utilizado para manejar esta patología (Doménech, López, Muriel, Sánchez, Santos, Vargas, 2006).

### **Mecanismo de acción de lamotrigina**

Según Doménech, López, Muriel, Sánchez, Santos, Vargas (2006) el mecanismo de acción que presenta la lamotrigina es el siguiente:

La lamotrigina (LTG) está implicada en inhibición a distintos niveles de la cadena de producción del dolor neuropático: modulando los receptores NMDA, controlando la liberación del glutamato y favoreciendo la expresión de genes y la fosforilación de distintos receptores y canales iónicos. Así, la LTG puede modular neuronas a nivel central previniendo el influjo del calcio, tanto mediante la pérdida del bloqueo de los receptores NMDA por el magnesio, como sobre los canales de calcio voltaje-dependientes (p. 411).

### **Lacosamida**

García, et al. 2012, lacosamida es de los más nuevos antiepilépticos en el mercado que proviene de un aminoácido funcionalizado el cual contiene actividad antiepiléptica, este fármaco presenta un mecanismo de acción novedoso que puede llegar a sistematizar los umbrales de descarga neuronales, este medicamento también presentan una farmacocinética lineal con una alta biodisponibilidad cuando es utilizado de forma oral, el potencial para

presentar interacciones con otros fármacos es completamente bajo y la poca unión a proteínas disminuye el desplazamiento de otros medicamentos.

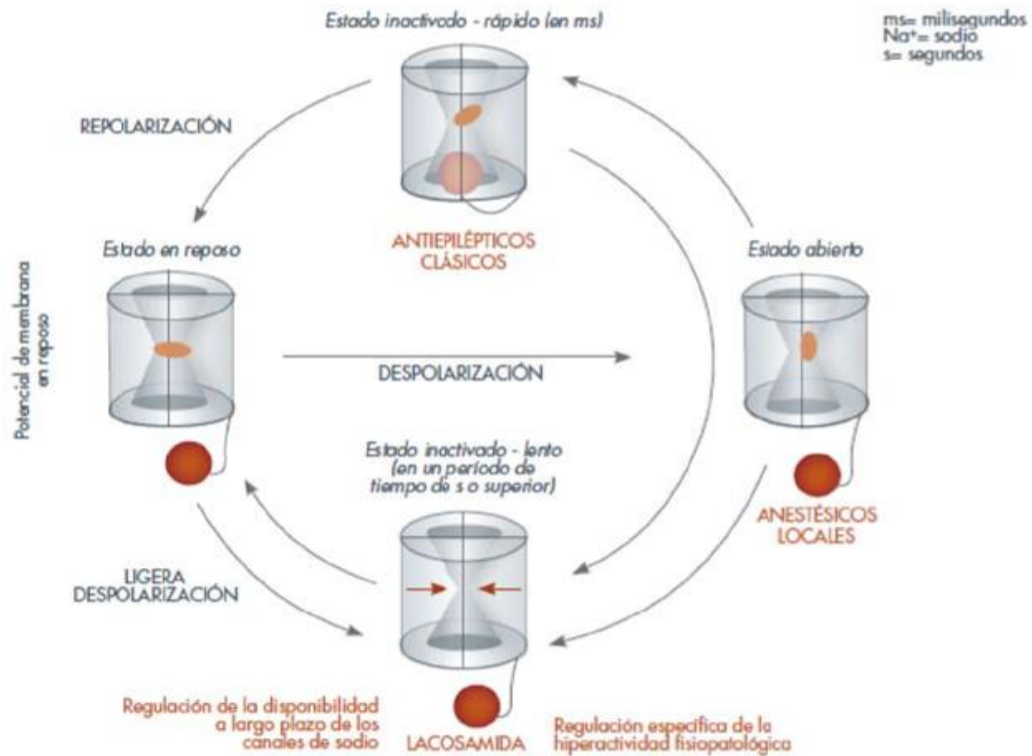
En el mecanismo de acción que presenta este fármaco se da una inactivación de los canales de sodio, el medicamento va dirigido directamente a los canales de sodio que son hiperexcitables pero de una manera diferente y nueva con respecto a los otros antiepilépticos utilizados para DN, ya que los que se utilizan tradicionalmente bloquean el flujo de iones por medio de los canales de sodio, lo que induce a un estado de rápido de inactivación de los mismos. Pero la lacosamida a diferencia de estos fármacos utilizados tradicionalmente cuando es utilizada en concentraciones relevantes ayuda de manera selectiva a inactivar lentamente esos canales (Alcántara, Gonzales, 2016).

### **Mecanismo de acción lacosamida**

Según indica Alcántara y Gonzáles (2016) el mecanismo de acción conocido de la lacosamida se describe de la siguiente manera:

El mecanismo de acción de lacosamida consiste en una inducción de la inactivación lenta de los canales de sodio. Al igual que algunos FAE ya aprobados, la lacosamida se dirige a los canales de sodio hiper-excitable, pero de una forma totalmente nueva. Los FAE tradicionales que típicamente bloquean el flujo de iones a través de canales de sodio lo hacen induciendo un estado de inactivación rápida en los mismos; sin embargo, la inactivación rápida de los canales es un elemento ineludible en el funcionamiento neuronal normal, y los fármacos que afectan a dicha inactivación rápida podrían alterar la fisiología neuronal. A diferencia de los FAE tradicionales que bloquean los canales de sodio, la lacosamida, a concentraciones clínicamente relevantes, favorece selectivamente la inactivación lenta de estos canales. Esta acción única de lacosamida previene la actividad fisiopatológica de los canales de sodio, traducida en hiper-excitabilidad neuronal, sin afectar a la actividad fisiológica normal (p. 317).

Ilustración 22. Activación e inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.



Nota: Alcántara et al. 2016

### Reacciones adversas

Generalmente las reacciones adversas a medicamentos (RAM) suelen causar morbilidad, ingreso al hospital, continuación en el hospital, hasta la muerte. Muchas de las RAM representan entre la cuarta y sexta causa de muerte de las personas que utilizan cualquier tipo de medicamento, por tal motivo en muchos casos se ha requerido farmacovigilancia cuando se utilizan ciertos fármacos que pueden comprometer la vida. Sin embargo, también se encuentran que son las que se presentan casi todo el tiempo (Chávez, Quijano, 2012).

Tabla 8. Principales RAM provocadas por anticonvulsivantes

| <i>RAM cutáneas</i>                     | <i>RAM severas</i>                                 |
|---|--|
| <i>Comunes</i>                          |  |
| <i>Prurito</i>                          | Eritema multiforme                                 |
| <i>Exantemas</i>                        | Síndrome de Steven-Johnson                         |
| <i>Urticaria/edema</i>                  | Necrosis epidérmica                                |
| <i>Angioedema</i>                       | Síndrome de hipersensibilidad a las drogas         |
| <i>Erupción fija a medicamentos</i>     | Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes |
| <i>Foto-sensibilidad</i>                |  |
| <i>Pigmentación inducida por drogas</i> |  |
| <i>Alopecia/cambios capilares</i>       |  |

Nota: Mullins, Fuenzalida, Clavero, 2011.

### **Segunda línea**

Los fármacos opioides son considerados medicamentos de segunda línea para manejar el dolor neuropático, estos suelen ser útiles cuando los tratamientos convencionales fracasan y se utilizan a pesar de la controversia que se genera con respecto a su efecto en esta patología, pero aun así estos medicamentos han mostrado ser eficaces ya que logran disminuir el dolor de una manera considerable y rápida, dentro de los más utilizados para la disminución del dolor se encuentran el tramadol dentro de los opioides menores, fentanilo, morfina y metadona dentro de los opioides mayores (Quijano, et al., 2010).

### **Opioides**

Gonzáles, Mugabure, Torán, Uría (2012), los opioides son medicamentos muy potentes los cuales son utilizados para tratamiento del dolor ya que presentan una alta analgesia, esto se debe a una interacción combinada en cuatro tipos de receptores y a su vez estos se logran dividir en subtipos, que se encuentran en varios puntos del neuro-eje desde la corteza cerebral hasta llegar a la médula espinal, también logran localizarse en algún área periférica por lo que alcanzan intervenir en los mecanismos tanto aferente como eferentes de la sensibilidad nociceptiva. Los opioides son parte del sistema endógeno

neuromodulatorio del dolor y se relacionan con el sistema adrenérgico, serotoninérgico y gabaérgico.

### **Tramadol**

Este fármaco se considera un opioide débil el cual presenta la capacidad de inhibir la re-captación de la serotonina y noradrenalina, por este motivo se ha demostrado que es un medicamento con poco riesgo de dependencia en comparación a los opioides fuertes, el tramadol presenta efectividad moderada en el tratamiento de dolor periférico y localizado, a pesar de que puede ayudar mucho a las personas con DN este tiene que utilizarse con mayor precaución en adultos mayores ya que como efecto secundario puede aumentar el riesgo de confusiones y si es utilizado en combinación con algún antidepresivo (Canós et al. 2017).

Como se menciona en el párrafo anterior el tramadol al ser un inhibidor de la serotonina y noradrenalina al utilizarse de manera frecuente puede interactuar con fármacos serotoninérgicos y provocar un síndrome de serotonina en la persona que lo utiliza, por lo cual en las personas que lo utilizan para dolor neuropático puede presentar riesgo de este síndrome aunque en baja proporción, a pesar del riesgo del síndrome de serotonina el tramadol es muy utilizados para varios tipos de dolor neuropático como lo son la neuropatía diabética y en cáncer asociado con un dolor neuropático (Baron, Binder, Wasner, 2010).

### **Mecanismo de acción tramadol**

Como mencionan Hernández, Moyao y Ramírez en el 2007 el tramadol presenta dos mecanismos de acción que son complementarios, uno de ellos se une de manera moderada a los receptores  $\mu$  1 y 2 inhibiendo a la noradrenalina, la re-captación de serotonina y la 5 hydroxitryptamina, mientras que el segundo mecanismo de acción lo que hace es potencializar la inhibición de las vías descendentes del dolor.

### **Fentanilo**

Este fármaco es un opioide lipofílico que puede ser absorbido rápidamente por medio de las membranas mucosas, dándose un inicio rápido de acción y un menor efecto de duración por lo cual se han realizado muchas formulaciones de este medicamento para tratamiento de dolor neuropático producido por algún tipo de cáncer, a pesar de ser un fármaco que ayuda a la persona en pacientes diabéticos se debe utilizar con sumo cuidado

ya que una de las formulaciones del medicamento presenta dextratos y también pueden producir caries si no se tiene una buena higiene bucal ya que contiene una cantidad de glucosa (Cánovas et al. 2012).

El fentanilo es un fármaco 80 veces más potente que la morfina cuando se trata de presentar actividad analgésica suele administrarse en dolores que van de severo a moderado, además logra atravesar barrera hemato-encefálica por lo que consigue el efecto analgésico de manera sumamente rápida, presenta muchas formas farmacéuticas pero la que más se utiliza y tiene una buena función son los parches de fentanilo que logran absorberse de manera rápida y eficaz (Sáez et al. 2016).

### **Mecanismo de acción fentanilo**

El fentanilo es un opioide el cual produce su analgesia activando tres receptores sinápticos y posinápticos, ( $\mu$ ), ( $\kappa$ ), ( $\delta$ ), que se localizan en el sistema nervioso central y otros tejidos, dependiendo del receptor al que se una el opioide, se conoce la respuesta fármaco-dinámica, y su afinidad por el receptor. El fentanilo presenta una afinidad alta con el receptor ( $\mu$ )-opioide, y una más baja por el ( $\kappa$ )-opioide, los opioides pueden llegar a interferir en el transporte de iones de calcio y actuar en la membrana pre-sináptica, interfiriendo con la liberación de neurotransmisores (Ibáñez, 2014).

### **Ketamina**

En un medicamento antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y AMPA, también puede inhibir la re-captación de serotonina y dopamina, además, produce un bloqueo en los canales de sodio y calcio. Cuando es ketamina tópica es utilizada al 1% en combinación con amitriptilina al 2% para síndromes de dolor neuropático, sin embargo, es un fármaco que presenta efectos secundarios el cual muchas veces se relaciona con cistitis ulcerosa; la ketamina se utiliza usualmente por vía oral en dosis de 0,5mg/kg dependiendo de la tolerancia de la persona (Flores et al. 2010).

La ketamina es un medicamento para la analgesia muy poco utilizado en la actualidad como anestésico, sin embargo, su uso ha sido más en dolor ya sea crónico o agudo. Es un fármaco ampliamente conocido desde el punto de vista farmacológico el cual obtiene su efecto analgésico de la NMDA aun así en la práctica clínica los resultados son muy dispares. Al haber alta demanda en nuevos analgésicos y sustancias neuro-

moduladores para manejo del dolor esto hace que sea muy necesario una estandarización o potenciación de estos fármacos (López, Sánchez, 2007).

### **Mecanismo de acción de la ketamina**

Como mencionan López y Sánchez (2007) sobre el mecanismo de acción de la ketamina, este se describe de la siguiente manera:

El principal sitio de acción de la ketamina a nivel central parece ser el sistema de proyección tálamo-neo-cortical. La ketamina deprime selectivamente la función neuronal en partes del córtex (sobre todo en áreas de asociación) y tálamo, mientras que al mismo tiempo estimula partes del sistema límbico, incluyendo el hipocampo; esto crea lo que se ha denominado una desorganización funcional de vías no específicas en el mesencéfalo y áreas talámicas. También hay evidencia de que la ketamina deprime la transmisión de impulsos en la formación reticular medular media, importante en la transmisión de los componentes afectivos-emocionales de la nocicepción, desde la médula espinal hasta los centros cerebrales superiores. De ahí que al hablar de “anestesia disociativa” producida por la ketamina, se esté haciendo referencia a dos aspectos: por un lado, al sentido clínico de la disociación del paciente con el medio, diferente al de otros anestésicos y, por otro, a la disociación electrofisiológica entre el tálamo y el sistema límbico (p. 47).

### **Metadona**

Este fármaco es un opioide sintético y es metabolizada por el citocromo p. 450, por lo cual puede presentar una gran cantidad de interacciones con medicamentos, la metadona actúa muy similar a la morfina, con la diferencia que esta es más utilizada en dolores provocados por cáncer, y también es utilizado como segunda línea para manejo de dolor neuropático por su alta efectividad analgésica. La analgesia que este medicamento produce se da entre 20-40 minutos después de ser administrado, lo hace que sea muy utilizado en centros de salud como hospitales (Centeno, Sánchez, Vara, 2004).

### **Mecanismo de acción metadona**

La metadona actúa como un agonista opiáceo puro, el cual es de origen sintético que presenta una potencia un poco superior a la morfina, tiene una mayor duración y un menor efecto euforizante, posee un afinidad y marcada actividad de los receptores  $\mu$  (+++),  $\delta$  (+) y

$\kappa$  (+), estos a nivel de sistema nervioso central y periférico. También presenta la capacidad para inducir a la liberación de histamina (Ruiz, 2015).

### **Morfina**

Sáenz, et al., 2016. La morfina es uno de los medicamentos más representativos que tienen los opioides y el que más se utiliza, este fármaco se indica para dolores de tipo moderado a severo y además es el único de esta familia que no presenta un límite de dosis, esto mientras se puede tener la analgesia y que no se hagan presente los efectos secundarios. Este tratamiento debe tener un inicio lento, cuando se quiere incrementar debe ser de manera lenta.

La morfina puede utilizarse ya sea como sulfato esto quiere decir que presenta más propiedades histaminérgicas sin causar náuseas, o clorhidrato con un poder analgésico mucho más alto, pero provocando muchas náuseas, pero aun así sin tomar en consideración cual se utilice son primera opción para paciente con ventilación por la alta analgesia, bajo costo y por tener un efecto euforizante (Clarett, 2012).

### **Mecanismo de acción morfina**

Como menciona Huerta (2010) el mecanismo de acción de la morfina se da de la siguiente manera:

Es un fármaco opioide natural perteneciente a la clase química de los fenantrenos Su mecanismo de acción es agonista de receptores de opiáceos, mu en un 70%. pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteína G, la estimulación del receptor opioide inhibe la adenilatocilasa y reduce el contenido celular de AMPc, como resultado de la activación de dichos receptores produce una reducción de la excitabilidad neurona (p. 9).

### **Reacciones adversas**

Tabla 9. Reacciones adversas más comunes de los opioides

#### *Efectos gastrointestinales*

- *Disfunción intestinal inducida por opioides.*
  - *Náuseas*
-

|                     |  |
|---------------------|--|
| <i>RAM Opioides</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Vómitos</i></li> <li>▪ <i>Xerostomía</i></li> </ul>  |
|                     | <b>Efectos respiratorios</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disnea</li> <li>▪ Rigidez torácica</li> <li>▪ Edema pulmonar</li> </ul>                                  |
|                     | <b>Efectos del sistema nervioso</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sedación/ Somnolencia</li> <li>▪ Síntomas neuro-psiquiátricos</li> <li>▪ Alucinaciones</li> </ul> |
|                     | <b>Efectos endocrinos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipogonadismo</li> </ul>  |
|                     | <b>Efectos en la piel</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ prurito</li> </ul>  |

Nota: Elaboración propia, tomado de Aldunate, 2018.

### **Tercera línea**

#### **Antidepresivos**

Los antidepresivos tricíclicos son medicamentos muy utilizados para manejo de dolor neuropático los cuales han mostrado alta efectividad para manejar esta patología, disminuyendo de manera significativa la percepción del dolor. El mecanismo de acción que presentan estos fármacos es el bloqueo de re-captación de serotonina y noradrenalina, también son agonistas de los receptores NMDA, por último, bloqueadores de canales de sodio. El más comúnmente utilizado es la amitriptilina por presentar alta sedación (Quijano et al. 2010).

Estos fármacos se utilizan mucho en DN ya que muchas de las personas que padecen esta patología también sufren depresión, los antidepresivos tricíclicos fueron los primeros medicamentos en mostrar eficacia analgésica para manejo de dolor neuropático ya fuese de origen oncológico o no oncológica, sin embargo, no son muy recomendados en pacientes de edad avanzada con este padecimiento ya que puede producirles efectos anticolinérgicos y generarles confusiones (Cruciani et al. 2006).

### **Amitriptilina**

Según Alcibíades, Arizanca, Custodio, Hernández, Munayco y Pante (2015) determinan que:

Según la escala analgésica del dolor, de la Organización Mundial de la Salud (OMS),<sup>11</sup> la amitriptilina es considerada como co-analgésico; en tal sentido, en la práctica clínica se usan dosis establecidas para sus aplicaciones principales (antidepresivo);<sup>12,13</sup> sin embargo, lo que aún no se ha dilucidado es su potencial eficacia analgésica relacionada con la dosis, especialmente ante el dolor agudo,<sup>14</sup> como tampoco sus posibles efectos adversos, que son consecuencia de la acción sobre otros sistemas de neurotransmisores, como los de tipo anticolinérgico (sedación, sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, midriasis y cicloplejía) y serotoninérgico (náuseas y vómitos, taquicardia e hipotensión postural), entre otros (p. 100).

### **Mecanismo de acción de amitriptilina**

Este medicamento es un fármaco sumamente utilizado en dolor neuropático ya que es uno de los que ha presentado mejores resultados para manejo de esta patología, presenta un extenso rango de actividades farmacológicas, como lo es la inhibición de re-captación de la serotonina y noradrenalina, presenta también una acción del sistema colinérgico muscarínico, histamina H1 y de los receptores alfa adrenérgicos. Este fármaco es que muestra más acción anticolinérgica de los antidepresivos tricíclicos, además poca variabilidad (Martínez, Martínez, Torres, Vidal, 2004).

### **Duloxetina**

La duloxetina es un antidepresivo de los más nuevos que han salido al mercado, el cual inhibe de manera selectiva la re-captación de serotonina y noradrenalina, además, presenta una nueva propuesta para manejo de dolor neuropático. Es un fármaco que al utilizarse por vía oral suele ser absorbido de una manera adecuada, su eliminación se da por metabolismo hepático generalmente mediado por las isoenzimas del citocromo P450, CYP1A2 y el CYP2D6. Los efectos secundarios más comunes que presenta el medicamento son náuseas, sequedad de boca y estreñimiento leve (Pérez et al. 2006).

Como se mencionó la duloxetina es un antidepresivo de acción dual que logra inhibir de manera simultánea y desde concentraciones más bajas, actuando muy similar a los antidepresivos tricíclicos, pero este medicamento no es capaz de producir un bloqueo en otros receptores como lo hacen los tricíclicos los cuales son los que provocan los efectos no deseados en esa categoría farmacológica. Este medicamento ha demostrado ser efectivo en el alivio del dolor neuropático (Calvo et al. 2007).

### **Mecanismo de acción de la venlafaxina**

Como menciona Pérez et al. (2006) el mecanismo de acción de la duloxetina puede ser descrito de la siguiente manera:

Duloxetina es un potente inhibidor selectivo que presenta alta afinidad por los transportadores de re-captación noradrenérgicos y serotoninérgicos. No parece modular directamente la función dopaminérgica y carece de actividad significativa por los receptores histaminérgicos, colinérgicos y adrenérgicos. Según algunos estudios, duloxetina presenta mayor afinidad y ejerce un bloqueo más potente in vitro e in vivo de los transportadores 5-HT y noradrenérgicos que venlafaxina. Actualmente se encuentra aprobado para el tratamiento de los episodios depresivos mayores y del dolor neuropático periférico de origen diabético en adultos (p. 422).

### **Venlafaxina**

La venlafaxina fue el primer antidepresivo que inhibe la re-captación de serotonina y noradrenalina autorizado en España. Sin embargo, no presenta ninguna ficha técnica para uso de dolor neuropático suele aparecer ya sea en segunda o tercera línea como tratamiento farmacológico de esta patología, es muy utilizado para DN periférico diabético en adultos. El mecanismo de acción de este fármaco se relaciona con la potenciación de neurotransmisores en el SNC (Alcántara, 2018).

Cáanos et al. 2014, En un estudio aleatorizado se observó que la venlafaxina es un fármaco el cual al ser utilizado en liberación prolongada logra una disminución del dolor de manera significativa en personas que presentan una neuropatía diabética periférica, cuando es utilizada en dosis superiores a los 150mg/día. Además, como todo fármaco suele presentar efectos secundarios en este caso los más comunes se asocian con náuseas y somnolencia, así como también cambios en la presión arterial y ritmo cardiaco.

## **Mecanismo de acción de los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina**

Como menciona Sánchez (2013) el mecanismo de acción se determina de la siguiente manera:

Los ISRS tienen en común una más intensa inhibición de la re-captación de serotonina que los AD tricíclicos y una baja o nula afinidad por otros receptores. La carencia de la actividad sobre los canales de sodio evita los riesgos letales de la sobredosis por alteración de la conducción cardíaca y los hace seguros en tratamiento de la depresión en pacientes cardiopatas. Como la inhibición de la recaptación se produce en todas las vías y receptores serotoninérgicos se explica no solo efectos positivos (acción en el receptor 5HT1A) sino también los negativos (receptores 5HT2A, 5HT2C, 5HT3 y 5HT4) (p. 41).

### **Reacciones adversas**

Tabla 10. Reacciones adversas asociadas a antidepresivos

| <b>Órgano o sistema afectado</b> | <b>Reacción adversa</b>  |
|----------------------------------|--|
| <b>Gastrointestinal</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diarrea</li> <li>▪ Náuseas y vómitos</li> <li>▪ Dispepsia</li> <li>▪ Alteraciones del sentido del gusto</li> <li>▪ Sequedad de boca</li> <li>▪ Ulceras gastrointestinales</li> <li>▪ Disminución y aumento de peso</li> <li>▪ Alteraciones hepáticas</li> </ul> |
| <b>Neuro-psiquiátricas</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cefalea</li> <li>▪ Alteraciones del sueño</li> <li>▪ Mareos</li> <li>▪ Anorexia</li> <li>▪ Fatiga</li> <li>▪ Euforia</li> <li>▪ Movimientos anormales transitorios</li> <li>▪ Convulsiones e inquietud</li> </ul>   |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>psicomotora</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alucinaciones</li> <li>▪ Reacciones maníacas</li> <li>▪ confusión</li> <li>▪ Agitación</li> <li>▪ Ansiedad</li> <li>▪ Alteración de la memoria</li> </ul>      |
| <b>Urológico</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Retención urinaria</li> <li>▪ Polaquiuria</li> </ul>  |
| <b>Genital</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Disfunción sexual</li> <li>▪ Priapismo</li> <li>▪ Galactorrea</li> </ul>  |
| <b>Musculo-esquelético</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Artralgia</li> <li>▪ Mialgia</li> <li>▪ Fracturas óseas</li> </ul>  |
| <b>Hematológica</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hemorragias ginecológicas</li> <li>▪ Hemorragias gastrointestinales</li> <li>▪ Equimosis</li> <li>▪ Agranulocitosis</li> </ul>  |
| <b>Hidroelectrolítico</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hiponatremia</li> </ul>   |
| <b>Ocular</b>                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Visión anormal</li> <li>▪ Glaucoma</li> </ul>   |
| <b>Cardiovascular</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Palpitaciones</li> <li>▪ Vasodilatación</li> <li>▪ Hipotensión postural</li> <li>▪ HTA</li> <li>▪ Prolongación del intervalo Q-T</li> <li>▪ Vasoconstricción coronaria</li> </ul> |
| <b>Respiratorio</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Faringitis, disnea</li> <li>▪ Alteraciones pulmonares</li> </ul>  |
| <b>Reacciones de hipersensibilidad</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prurito, erupción cutánea</li> </ul>  |

|  |  |
|--|--|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Urticaria</li> <li>▪ Reacción anafilactoide</li> <li>▪ Vasculitis</li> <li>▪ Angioedema</li> <li>▪ Escalofríos</li> <li>▪ Síndrome serotoninérgico</li> <li>▪ Fotosensibilidad</li> <li>▪ Necrosis epidérmica toxica</li> </ul> |
|--|--|

Nota: Elaboración propia, tomado de Pérez, Speranza, Tamosiunas, Ormaechea, 2016.

### **Nuevas combinaciones en los tratamientos del dolor neuropático**

Como mencionan Busquets, Faulí (2012) las combinaciones pueden ser más eficaces como las siguientes en dolor neuropático:

Se han hecho muchos estudios en dolor neuropático, la mayoría realizados en un solo centro y en pequeñas muestras. Estos estudios muestran similar eficacia en todos los ADT17. El alivio del dolor es mayor cuando se asocia la morfina a la nortriptilina, mientras que la eficacia analgésica de la metadona es comparable a la de los ADT22. Otros estudios demuestran similar eficacia entre gabapentina versus amitriptilina y entre lamotrigina versus amitriptilina en el dolor neuropático de origen diabético<sup>23</sup>. Muchos estudios controlados con placebo confirman el beneficio de la gabapentina asociada a nortriptilina o monoterapia de morfina en la neuropatía diabética, así como que la combinación de oxicodona y gabapentina es superior a la gabapentina sola (p. 107).

### **Otras alternativas terapéuticas para dolor neuropático**

#### **Cannabis**

El uso del cannabis ha comprobado tener eficacia en personas que presentan dolor oncológico, neuropático y postoperatorio. La cannabinoide basa su uso en resultados que fueron obtenidos por una serie de casos por nabilona donde se evaluó la eficacia de este componente para la patología mencionada, dando como resultados positivos disminuyendo dicho dolor, el cual es utilizado por vía oral o sublingual en persona que han presentado un

dolor secundario a una esclerosis múltiple, lesión del plexo braquial, neuralgia del trigémino y algias faciales, entre otros dolores neuropáticos (Capella, Durán, 2004).

### **Mecanismo de acción del cannabis**

Según Abanades, Cabrero, Fiz, Farré (2005) el mecanismo de acción se dé la siguiente manera:

Los cannabinoides se unen a unos receptores específicos denominados cannabinoides, de los que se han descrito al menos dos subtipos (CB-1 y CB-2). Ambos comparten la estructura característica de todos los receptores acoplados a proteínas G y comprenden siete dominios trans-membrana. Están acoplados a proteínas inhibitorias (Gi/o) que producen una inhibición de la formación de AMPc y una concomitante activación de la vía MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase). Además, los receptores CB-1 también están acoplados a canales iónicos a través de distintas subunidades de la proteína, disminuyendo la conductancia de Ca<sup>2+</sup> y aumentando la de K<sup>+</sup> (p. 189).

### **Reacciones adversas**

El cannabis se ha comenzado a utilizar para manejo de dolor neuropático ya que ha demostrado tener cierta efectividad en esta patología, pero como todo tratamiento no es excepción las reacciones adversas que este componente presenta y entre las más comunes se pueden encontrar, fatiga, somnolencia, mareo y debilidad. Estas reacciones generalmente son de carácter leve a moderado, pero la mayoría son bien tolerados, las muertes por esta alternativa farmacológica son secundaria a una complicación que se dé por un evento adverso (Muñoz, 2015).

### **Baclofeno**

El mecanismo de este fármaco suprime los neurotransmisores excitatorios, liberando reflejos mono-sinápticos y poli sinápticos, por lo cual es un tratamiento que resulta efectivo para disminuir la rigidez y espasticidad de músculos esqueléticos, es el único GABA agonista B aprobado por la FDA. Sin embargo, aún no se tiene claro cómo funciona el baclofeno en dolor neuropático, se tiene la percepción de ser una acción sobre la medula, que produce un bloqueo en la vía aferente de la transmisión espinal sináptica (Baldin, Robles, Rungs, 2016).

### **Mecanismo de acción del baclofeno**

Como mencionan Baldin, Robles y Rungs (2016) el mecanismo de acción que presenta este medicamento es el siguiente:

Este receptor es de clase C siendo un inhibidor metabotrópico en el sistema nervioso central. La inhibición pre-sináptica está mediada por la familia de la proteína G, principalmente mediante el bloqueo de los canales de calcio inhibiendo la tensión sináptica, actuando en la inhibición neuronal post-sináptico por el flujo de potasio en la neurona, incluyendo el bloqueo de la actividad del adenilato ciclasa. P 21

### **Reacciones adversas**

Como ya se mencionó en el párrafo anterior el baclofeno es un agonista de GABA B el cual ha sido utilizado como tratamiento en muchas patologías y la que se está estudiando actualmente que es dolor neuropático, pero como casi la mayoría de los fármacos suelen presentar efectos secundarios, este no es la excepción, los más comunes que se dan por esta patología son: debilidad muscular, somnolencia y alucinaciones (Cáceres, Vera, Villa, 2016).

### **Capsaicina**

Es un ligando muy selectivo que puede llegar a activar de forma transitoria el receptor vanilloide tipo 1, es un medicamento el cual ha mostrado un efecto rápido y sustancial disminuyendo el dolor entre la semana dos y diez después de ser aplicado, en personas que presentan neuralgia post-herpética, y poli-neuropatía distal asociada con VIH. Este medicamento es utilizado por medio de parches que resultaron muy efectivos y seguros (Serdio, 2015).

### **Mecanismo de acción de la capsaicina**

Según Vidal, Calderón, Román, Pérez, Bustamante (2004), el mecanismo de capsaicina es el siguiente:

La sustancia P es un mediador de los impulsos nociceptivos, incrementando la transmisión de estímulos dolorosos desde la periferia hasta el SNC. La capsaicina favorece la liberación e inhibe la biosíntesis y el transporte axonal de la sustancia P, lo que conlleva una depleción de la sustancia P en el sistema nervioso central y

periférico. También disminuyen los niveles de otros neuropéptidos, como la somatostatina, el polipéptido vaso-activo intestinal. La mayoría de las fibras sensibles a la capsaicina son nociceptivas polimodales, las cuales responden a un amplio rango de estímulos como el calor, la presión y los irritantes químicos, No obstante, no todos los estímulos nociceptivos son sensibles a la acción de la capsaicina (p. 314).

### **Reacciones adversas**

Los efectos adversos que puede presentar este fármaco en un 80% son sensación de quemazón, o escozor cutáneo en la zona de aplicación ya que es de uso tópico, otras posibles reacciones adversas que se pueden dar por este medicamento son eritema irritativo y sequedad de la piel en el lugar donde se realizó la aplicación, también se puede dar la tos y estornudos en un pequeño grupo de personas las cuales se encuentren expuestas al medicamento, al ser de uso tópico este puede quedar en las manos y favoreciendo el daño ocular (Calderón, Pérez, Román, Torres, Vidal, 2004).

### **Infliximab**

Esta alternativa es un anticuerpo IgG monoclonal quimérico anti-factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti FNT $\alpha$ ), el cual constituye una porción constante de IgG humana y la parte variable murina, este se adhiere al FNT $\alpha$  y al factor que se encuentra unido a la membrana en donde se impide al factor unirse con su receptor. Es un fármaco muy utilizado en dolor neuropático, sin embargo, debe ser una patología más específica como lo es el síndrome regional complejo, aunque no es a toda la población que funciona, a cierta parte se ha podido demostrar que disminuye el dolor de una manera considerable cuando otros tratamientos no han surgido su efecto (Vargas, 2016).

### **Mecanismo de acción del infliximab**

Como menciona Vargas (2016) el mecanismo de acción del infliximab es el siguiente:

Se ha demostrado que se fija al complemento y produce apoptosis de las células marcadas con receptores FNT  $\alpha$ ; de esta manera se evita la señalización de los receptores en la superficie de la célula, y posiblemente no se produce la cascada de citoquinas, lisis de células, ni el reclutamiento de leucocitos, ni la activación

endotelial; de esta manera, al administrarla tempranamente se podrían prevenir los cambios en sistema nervioso central (27). Se ha observado una disminución leve de leucocitos, desviación a la izquierda de linfocitos, monocitos y neutrófilos, sin cambios en la producción de citoquinas (pp. 42-43).

### **Reacciones adversas**

Vargas, 2016. Las reacciones adversas suelen ser muy escasas cuando se trata de anticuerpos monoclonales, sin embargo, siempre pueden aparecer cuando se está utilizando un tratamiento, en el caso del infliximab se puede asociar a reacciones anafilácticas inmediatas y tardías, esto se debe al desarrollo de anticuerpos que se presentan. Otros efectos secundarios que se dan pueden ser infecciones latentes, reacciones anormales de autoinmunidad y muchas veces beneficia a la aparición de linfomas.

### **Tanezumab**

Es un anticuerpo monoclonal el cual ha sido humanizado y presenta una elevada selectividad y especificidad por el factor de crecimiento neural por lo cual se llega a unir tanto al factor como al tejido circulante local, al ser este anticuerpo una proteína de gran tamaño no logra cruzar barrera hemato-encefálica en una circunstancia normal. Se ha demostrado que es eficaz en dolores de tipo neuropático como la neuralgia post-herpética y la neuropatía diabética. Sin embargo, este fármaco presenta un mecanismo de acción que un no se conoce de manera concreta (Bramson et al. 2015).

### **Reacciones adversas**

El tanezumab es un anticuerpo monoclonal que al parecer no presenta muchos efectos secundarios, este más bien llega a disminuir efectos como hemorragias, daño en hígado y peligro de presentar adicciones, sin embargo, a pesar de favorecer en esa parte el cuerpo también en escaso momento puede llegar a presentar alguna reacción adversa como lo son dolor de cabeza, parestesias e infecciones en tracto respiratorio superior, esto se da por la supresión del sistema inmunitario, esto sucede con todos los anticuerpos monoclonales (Birbara et al. 2010).

### **Tapentadol**

Este fármaco es un medicamento analgésico de acción central el cual combina propiedades agonistas por el receptor opioide  $\mu$  y la inhibición de re-captación de

noradrenalina en una sola molécula, esta presenta poca inhibición en re-captación de serotonina, pero aun así presenta efectos analgésicos, por lo que hay estudios que indican que al tener estos dos mecanismos de acción es lo que hace que sea efectivo en la producción de analgesia. Ha demostrado presentar mayor efectividad que el tramadol en una persona que ha sufrido una neuropatía disminuyendo el dolor de manera significativa y produciendo menos efectos adversos (leotau, 2011).

### **Mecanismo de acción del tapentadol**

Según Torres (2011) el mecanismo de acción del tapentadol puede describirse de la siguiente manera:

Tapentadol presenta dos mecanismos de acción, el agonismo  $\mu$  opioide y la inhibición de la re-captación de la noradrenalina, en una sola molécula (11). Tapentadol se une a los receptores  $\mu$ -opioides selectivamente, de forma moderada ( $K_i = 0,1 \mu\text{M}$ , en ratas), en comparación con morfina ( $K_i = 0,002 \mu\text{M}$ , en ratas) u oxicodona ( $K_i = 0,018 \mu\text{M}$ , en ratas). Sin embargo, una afinidad menor de tapentadol por MOR no lleva a una disminución en la eficacia analgésica; la acción analgésica sinérgica de su segundo mecanismo de acción no opioide contribuye a su efecto analgésico. De hecho, el efecto analgésico es mayor al esperado de la adición de la analgesia producida por la inhibición de la re-captación de noradrenalina y la analgesia provocada por los efectos agonistas directos sobre los receptores  $\mu$ -opioides, demostrado en modelos preclínicos, tanto de dolor agudo nociceptivo como de dolor crónico neuropático (p. 285)

### **Reacciones adversas**

La dualidad que presenta este fármaco junto con el efecto ahorrador  $\mu$ -opioide puede llegar presentar una disminución en la aparición de efectos adversos típicos que se relacionan con los opioides, los más comúnmente vistos son gastrointestinales y esto cuando se da la interrupción del medicamento, por lo cual el tapentadol puede tener efectos secundarios casi nulos en las personas (Torres, 2011).

### **Toxina botulínica**

La toxina botulínica (TB) se da por la fermentación de la bacteria *Clostridium botulinum*, es una gram positiva, esta se encuentra en el agua y en la tierra, esta produce

unas neuro-toxinas que son proteínas, de las cuales se han podido identificar 7 serologías, pero solo disponibles A y B, sin embargo, la que se ha puesto más en estudio es la A. Pero la toxina B se ha estudiado para manejo de dolor como mio-facial, migraña, cefalea tensional, y distonía cervical en estos tipos de DN se ha podido demostrar la efectividad de esta alternativa (Rivera, Arcila, Avellaneda, Echaverri, Gómez, 2014).

### **Mecanismo de acción de la toxina botulínica**

Según Moyano, Cubillos, Maldonado y San Martín (2010) la toxina botulínica presenta el siguiente mecanismo de acción:

La toxina botulínica produce denervación transitoria que se manifiesta por parálisis de la musculatura inervada por el sistema nervioso somático (músculo estriado) o autonómico (glándulas exocrinas y músculo liso). Específicamente, la neuro-toxina inhibe la transmisión de potenciales de acción a nivel de la unión neuromuscular de la unidad motora y a nivel pre-ganglionar, donde es clivada por proteasas específicas en dos fragmentos, los cuales se reúnen de manera diferente a través de puentes bisulfitos, adquiriendo actividad enzimática y con capacidad para clivar proteínas endosomales pre-sinápticas (ej: SNAP-25) y evitando así la unión de la membrana pre-sináptica con la membrana de la vesícula pre-sináptica. En consecuencia, se evita la liberación de la acetilcolina, al espacio sináptico, produciendo la parálisis flácida del músculo o impidiendo la función de la glándula exocrina correspondiente. Además de inhibir la liberación de acetilcolina, la neurotoxina botulínica inhibe también la secreción de neurotransmisores como la sustancia P, el glutamato y la noradrenalina (p. 320).

### **Reacciones adversas**

Los efectos adversos que se dan por este componente van a depender del serotipo que se utiliza ya que tienen diferencias en donde inciden la eficacia, potencia, duración, seguridad y potencial antigénico. Al tener un menor tamaño la molécula esto hace que los efectos secundarios sean más notorios los que aparecen son debilidad muscular focal, y el incremento de intoxicación por toxina botulínica o se da una formación de anticuerpos (Cortés, Soza, 2014).

Tabla 11. Interacciones farmacológicas de los tratamientos para dolor neuropático

| <i>Fármaco</i>                           | <i>Interacciones farmacológicas</i>   |
|--|---|
| <i>Amitriptilina</i>                     | Este fármaco puede llegar a interactuar con muchos otros como lo son: duloxetina, gabapentina, escitalopram, tramadol, entre otros.   |
| <i>Duloxetina</i>                        | Debido a la vida media que presenta la duloxetina, deben pasar al menos cinco días desde la interrupción del tratamiento y el inicio del tratamiento con un IMAO, ciprofloxacino,   |
| <i>Venlafaxina</i>                       | puede producir síndrome serotoninérgico al combinarse con tramadol o dextrometorfano.   |
| <i>Carbamazepina</i>                     | Puede disminuir la concentración de felbamato, lamotrigina, tiagabina, topiramato y ácido valproico.  |
| <i>Gabapentina</i><br><i>Pregabalina</i> | Dentro de las interacciones medicamentosas de ambos fármacos solo se recalca la disminución en la depuración cuando son empleados fármacos anti-2 y una disminución en la absorción cuando se usa de manera simultánea antiácidos |
| <i>Lacosamida</i>                        | Al asociarse con otros antiepilépticos inductores enzimáticos como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital disminuye la biodisponibilidad de la lacosamida hasta un 25%   |
| <i>Fenitoína</i>                         | Puede aumentar la concentración plasmática cuando se toma con cloranfenicol, disulfiram, isoniazida, cimetidina, sulfonamidas y fenilbutazona.  |
| <i>Lamotrigina</i>                       | Cuando se administra con paracetamol aumenta el aclaramiento de la lamotrigina  |

|                  |  |
|------------------|--|
|                  | en un 15%.   |
| <i>Morfina</i>   | Este fármaco es incompatible con la fenitoína sódica, heparina sódica, pentobarbital sódico, bicarbonato de sodio y aminobarbital.   |
| <i>Metadona</i>  | Su efecto puede aumentar a utilizarse con fluconazol o ketoconazol y puede disminuir con carbamazepina, fenitoína, barbitúricos  |
| <i>Tramadol</i>  | Su efecto analgésico disminuye con carbamazepina. Y puede aumentar el riesgo de convulsiones con anfetaminas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de re-captación de serotonina y opioides.                                    |
| <i>Ketamina</i>  | Puede presentar riesgo de convulsiones con teofilina.  |
| <i>Fentanilo</i> | Aumenta su efecto con depresores del SNC, antidepresivos tricíclicos, eritromicina, claritromicina, ketoconazol, inhibidores de la proteasa, y su efecto se ve disminuido con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina. |

Nota: Elaboración propia, tomado de Rivera, 2010

### **Problemas de adherencia de los medicamentos**

De acuerdo con Libertad 2006. Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente.

La adherencia terapéutica es parte del comportamiento humano implicado en la salud y expresión de la responsabilidad de los individuos con el cuidado y mantenimiento de la misma. Con independencia del término que se utilice, adherencia o cumplimiento es el paciente quien ejecuta o no el consumo de medicamentos y otras indicaciones médicas, como seguir dietas o practicar ejercicios físicos, es él quien decide en última instancia cómo y cuándo lo hará. En este sentido, se hace mucho hincapié en diferenciar la adherencia del cumplimiento

u observancia1 pues la primera requiere la aprobación y participación del paciente en el proceso de elaboración de las recomendaciones, quiere decir que los pacientes, deben ser socios activos de los profesionales de la salud en el proceso de atención (párr. 4).

El mayor problema que pueden presentar las personas que utilizan medicamentos para dolor neuropático es tomarlo de una mala forma, o dejándolo de tomar ya que esto puede provocar problemas de adherencia de los medicamentos que además son tratamientos muy delicados como lo son los antidepresivos, opioides, anticonvulsivantes, entre otros. Haciendo que estos no cumplan la función a la cual fue prescrito, esto puede causarle a la persona que padece la patología sentir un dolor aún más fuerte, donde va a tener que comenzar a tomar un medicamento que disminuya tal padecimiento.

### **Tratamiento invasivo del dolor neuropático**

Este tratamiento se presenta cuando el manejo farmacológico que se está utilizando no está dando resultados efectivos, o las personas que los utilizan no logran seguir le tratamiento ya sea por intolerancia, alergia, toxicidad, o por alguna patología previa que no permita donde se contraindique la toma de estos medicamentos. Sin embargo, se pueden contemplar las personas donde el dolor si es controlable con los fármacos de dicha patología pero que necesitan dosis muy altas y un tratamiento muy continuo por lo que se prefiere una opción invasiva o quirúrgica. Para esto se debe seleccionar muy bien a la población, buscando datos objetivos de la lesión neurológica (Martínez et al. 2009).

### **Terapia combinada para el dolor neuropático**

Generalmente las terapias farmacológicas que se utilizan en dolor neuropático solo proveen alivio parcial, y a esto se le sumas los efectos adversos que provocan los fármacos. Por tal motivo se ha propuesto dentro de la práctica clínica el uso de dos o más fármacos combinados para lograr un mejor efecto paliativo y así mismo lograr una reducción de efectos adversos que son asociados al uso de un solo medicamento. Como ejemplo de estas terapias duales se encuentra la gabapentina junto con morfina en bajas dosis logran un mejor alivio en personas que tienen diagnóstico de neuralgia post-herpética y neuropatía diabética dolorosa (Barragán et al. 2011).

### Tratamiento no farmacológico para dolor

Según Caviedes, Henrraz (2002) hay tratamientos no farmacológicos que pueden ayudar a disminuir el dolor como los siguientes:

La acupuntura parece más eficaz cuando el dolor es muscular, isquémico o se debe a una lesión cutánea, y actúa produciendo un aumento en la liberación de endorfinas en el líquido cefalorraquídeo cuando las agujas de acupuntura se asocian a estimulación eléctrica. Se ha realizado también la estimulación eléctrica del sistema nervioso en diferentes niveles. Con la estimulación de la corteza motora se ha observado una disminución del 75% de la intensidad del dolor, tanto en el dolor neuropático central como en pacientes con neuralgia facial. La implantación de electrodos requiere una evaluación pre-quirúrgica con técnicas de neuro-navegador o tomografía. La estimulación de la médula espinal se realiza con electrodos de alta frecuencia que estimulan las vías inhibitorias descendentes. Pero todavía no se han realizado ensayos comparativos que demuestren la eficacia de estas terapias a largo plazo (p. 1045).

Tabla 12. Fármacos utilizados en dolor neuropático

| Fármaco   | Mecanismo de acción  | Precauciones   | Dosis  | Recomendaciones                       |
|---|--|--|--|---------------------------------------|
| Nortriptilina<br>Desipramina<br>Amitriptilina<br>Clomipramina<br>Imipramina | Inhibir la recaptura de mono-aminas, bloqueador de los canales de calcio y presenta efecto colinérgico | Glaucoma, insuficiencia cardíaca, adenoma prostático, evitar utilizar > 75mg a personas geriátricas. | 10-25mg de inicio antes de dormir, máx. 150mg día VO | Aumentar la dosis 10-25mg de 3-7 días |
| Duloxetina (Cymbalta®), Dulvanex®)  | Inhibidor de la recaptura de serotonina y  | Desorden hepático, uso con tramadol,   | 30 mg al inicio del día. Max                         | Se debe incrementar después de una    |

|   |  |   |  |   |
|---|--|---|--|---|
|   | norepinefrina  | Hipertensión  | 60mg BID<br>Dosis efectiva de 60-120mg VO  | semana si es necesario  |
| Venlafaxina (Efexor®, Fapris, pristiq)        | Inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina   | Enfermedad cardiaca, uso con tramadol, hipertensión | 37,5mg una o dos veces al día inicialmente. Max 225mg día. Dosis efectiva: 150-225mg VO                | Incrementar 37,5mg después de una semana si es necesario                              |
| Gabapentina (Dineurin®, Neurotin®, Gabapent®) | Actúa sobre la subunidad $\alpha$ -2- $\beta$ de los canales de voltaje de calcio, disminuyendo la sensibilización central | Se debe reducir dosis en insuficiencia renal        | 100-300 mg una a tres veces al día de inicio. Máximo 1200mg TID. Dosis efectiva: 1200-3600mg al día VO | Aumentar de 100-300mg TID cada 3-7 días si es necesario                               |
| Pregabalina (Lyrica®, Dium®, Neuronal®)       | Actúa sobre la subunidad $\alpha$ -2- $\beta$ de los canales de voltaje de calcio disminuyendo la sensibilización          | Reducir dosis en insuficiencia renal                | 25-75mg de inicio una vez al día. Máximo 300mg dos veces al día. Dosis efectiva: 150-600mg             | Aumentar en 75mg al día después de 3-7 días y luego 150mg de 3-7 días si es necesario |

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
|   | central  |   | día. VO   |   |
| Carbamacepina<br>(Tegreto <sup>®</sup> )          | Disminuye la liberación del glutamato, estabilizador de la membrana neuronal y depresión de recambio de dopamina y noradrenalina | Debe valorarse riesgo-beneficio en insuficiencia renal, cardíaca y hepática | 100mg una vez al día. Máximo 1600mg al día VO   | Incrementar por semana 200mg si es necesario    |
| Capsaicina<br>(Qutenza <sup>®</sup> )             | Agonista TRPV  | Debe ser evitado la aplicación en rostro                                    | Uno o cuatro parches en el área, repetir cada tres meses, 30 min en pie, 60 min en el resto del cuerpo. Vía trans-dérmica |   |
| Tramadol<br>(Tramal <sup>®</sup> )                | Agonista $\mu$ opioide, inhibidor de la recaptura de mono-aminas   | Historial de abuso, uso de antidepresivos en ancianos                       | 50mg una a dos veces al día de inicio, máximo 400mg al día VO   | Aumentar 50-100mg cada 3-7 días si es necesario |
| Morfina<br>Oxicodona<br>(oxycontin <sup>®</sup> ) | Agonista $\mu$ opioide y oxicodona $\mu$ y k   | Historial del abuso, uso de antidepresivos en ancianos, hipotensión,        | 10-15mg cada 4h con la morfina. Se recomienda   |   |

|  |   |  |  |   |
|--|---|--|--|---|
|  |   | depresión respiratoria   | dosis mayores a 300mg al día en el dolor neuropático. 10mg cada 12h de oxicodona. Máximo 60mg cada 12h. VO |   |
| Toxina botulínica A (Botox®, Dysport®)               | Agente neuromuscular e inhibidor de la acetilcolina | Infección en el área del dolor, hipersensibilidad, miastenia gravis. Puede presentar interacción con anticoagulantes | 50-300 unidades VS en el área del dolor. Repetir cada 6 meses  |   |
| Tanezumab  | Bloqueador del factor de crecimiento nerviosos      |  | 20 mg equivalente a 1ml VS cada 8 h  |   |
| Baclofeno (Mylinax®, Baclofen®, Kemstro®, Lioresal®) | Agonista GABA <sub>B</sub>                          | Insuficiencia renal, epilepsia, úlcera gástrica, embarazo, antihipertensivos   | 5mg tres veces al día. Máximo 40-80mg al día. Debe ser administrado con alimentos si es necesario. VO      | Aumentar 5mg cada toma por cada tres días si es necesario |
| Tapentadol   | Agonista  | Insuficiencia  | 100-250mg  |   |

|   |  |   |                         |  |
|---|--|---|-------------------------|--|
| retard<br>(Nucynta <sup>®</sup> ,<br>Palexia <sup>®</sup> ) | opioide e<br>inhibidor de<br>recaptura de<br>noradrenalina | renal, no utilizar<br>en asma, y<br>embarazo y<br>lactancia | dos veces al<br>día. VO |  |
|---|--|---|-------------------------|--|

Nota: Elaboración propia, tomado de la tesis Vargas, 2017

## **CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO**

### **Enfoque**

El enfoque de la investigación es cualitativo de tipo revisión bibliográfica la cual, según Hernández, Fernández y Batista (2014), presenta una guía que va por áreas o un tema de investigación importante, estos estudios se van desarrollando por medio de hipótesis y preguntas que van surgiendo a lo largo de la investigación ya sea antes, durante o después de realizada la indagación y análisis de las reseñas. Generalmente, las actividades realizadas funcionan en el descubrimiento de las preguntas más importantes que se encuentran dentro de la investigación para así poder mejorarlas y contestarlas.

La presente investigación se llevará a cabo mediante una metodología cualitativa, de tipo revisión bibliográfica en donde se considerara los resultados y la recopilación de información tomadas de fuentes bibliográficas importantes, como de otras investigaciones sobre el temas relacionados a manejo de dolor neuropático, como también de la efectividad, seguridad y eficacia que pueden presentar las nuevas alternativas farmacológicas en relación con los tratamientos tradicionales utilizados para dicha patología.

### **Diseño de la investigación**

#### **Descriptivo**

Como menciona Hernández et al. (2011), el propósito del diseño descriptivo es dar una imagen detallada de lo que se está investigando, por lo que se debe describir, caracterizar y recolectar los datos más importantes que se encuentran, esto con el propósito de llevar a cabo todos los puntos que conlleva este diseño el cual se lleva utilizando un enfoque cualitativo de tipo revisión bibliográfica.

El trabajo se pretende desarrollar un diseño descriptivo donde se pueda recolectar la información más importante de las nuevas propuestas farmacológicas para dolor neuropático, en donde se pretende conocer la efectividad de nuevas terapias farmacológicas para dicha patología y realizar una comparación con los tratamientos utilizados tradicionalmente. Esto se va a realizar por medio de una revisión bibliográfica.

## Correlacional

Los estudios correlacionales son los que intentan contestar una o varias preguntas que son hechas por la persona que está realizando la investigación, según los autores Hernández, et al., este estudio lo desea es realizar una comparación o intentar conocer la relación que presentan uno o más componentes por medio de un análisis donde se encuentre el vínculo que pueden presentar las dos variables a investigar (Gross, 2010).

Esta investigación pretende utilizar un diseño correlacional en la efectividad de los tratamientos tradicionales como son la gabapentina y pregabalina en relación con las nuevas propuestas farmacológicas salidas al mercado, lacosamida, duloxetina y venlafaxina para manejar el dolor neuropático. Permitiendo así obtener la suficiente información de las nuevas alternativas farmacológicas para conocer los efectos más relevantes que estos pudiesen presentar.

### Fuentes de información

| Referencia   | Resumen   |
|--|---|
| Alcántara, A., (2018). Venlafaxina en el dolor neuropático. Pp 95-103. Obtenido de <a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n2/1134-8046-dolor-25-02-00094.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n2/1134-8046-dolor-25-02-00094.pdf</a> | El objetivo de estudio fue conocer el funcionamiento de la venlafaxina en dolor neuropático en varias investigaciones que se han realizado.   |
| Alcántara, A., Gonzáles, A., (2016). Lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático. Pp 317-319. DOI: 10.20986/resed.2016.3423/2016  | El estudio se realizó para conocer un fármaco que no presentaba indicación para tratar el dolor neuropático pero que había sido muy novedoso en el momento de tratar esta patología, de |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>tal manera que muchos autores que han estudiado a este medicamento lo consideran una buena opción para personas que no toleran los fármacos para manejar esta patología.</p>                                     |
| <p>Alcántara, A., Sánchez, C, I., (2016). Lacosamida y dolor neuropático, una revisión pp. 224, 226. Obtenido de <a href="http://www.neurologia.com">www.neurologia.com</a></p>  | <p>El estudio tuvo como fin conocer por medio de revisiones realizadas el funcionamiento que presenta la lacosamida en dolor neuropático, para saber si puede ser un fármaco recomendable para esta patología</p>   |
| <p>Barragán, P., Cervantes, C., Quiñonez, N., (2011). Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. México DF. 97-102. Obtenido de <a href="http://www.medigraphic.org.mx">www.medigraphic.org.mx</a></p> | <p>El fin de este estudio es conocer sobre el dolor neuropático y todas sus ramas, métodos de diagnóstico y los tratamientos más utilizados para manejar esta patología.</p>  |
| <p>Bermejo, P. Alacantara, L, A. (2013). Eficacia de lacosamida en el tratamiento de dolor neuropático. P189</p>   | <p>Este artículo hace referencia a un estudio realizado a lacosamida para uso en dolor neuropático, donde se analizó datos de personas como etiología, edad, sexo, tratamientos anteriores, reacciones adversas</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | utilizando dosis bajas de lacosamida. Se determinó que este fármaco es eficaz y seguro para esta patología.   |
| Busquets, C., y Faulí, J., (2012). Novedades en el tratamiento del dolor neuropático pp 104, 107. Recuperado de <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2012.04.002">http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2012.04.002</a>  | La investigación tuvo como objetivo conocer más sobre los nuevos y más novedosos tratamientos para el dolor neuropático.  |
| Cascante, C., (2016). Evaluación de grado de conocimiento en los regentes farmacéuticos acerca del manejo terapéutico del dolor neuropático en la farmacia comunitaria en el cantón central de Heredia en el primer cuatrimestre de 2006. Tesis doctoral. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica. | La importancia de este trabajo fue identificar el grado de conocimiento que presentaban los regentes farmacéuticos acerca de los tratamientos utilizados en el manejo de dolor neuropático, esto se hizo por medio de una revisión bibliográfica y se observó que hay poco conocimiento en propuestas nuevas, por lo que se concluyó que los regentes deben estar en constante aprendizaje en cuanto a el manejo de esta patología. |
| Cánovas, L., Illodo, G., Castro, M., Mouriz, L., Vásquez, A., Centeno, J y Calvo, T., (2007). Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos, pp 568, 573.  | El objetivo del estudio fue conocer el funcionamiento que presenta la duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático, el cual de realizado por medio de estudios  |

|   |   |
|---|---|
| <p>Caviedes, B, E., y Herranz, J, L., (2002). Avances en la fisiopatología y el tratamiento del dolor neuropático pp. 1041, 1045. Obtenido de <a href="http://www.sunpharma.com.mx/pdfs/gabantin/caviedes.pdf">http://www.sunpharma.com.mx/pdfs/gabantin/caviedes.pdf</a></p> | <p>El artículo tiene como objetivo conocer los nuevos avances y tratamientos que se han presentado en las personas que padecen dolor neuropático.</p>   |
| <p>Centeno, C., Sánchez, R., y Vara, F., (2004). Metadona en el tratamiento por dolor con cáncer: experiencia del Hospital los Montalvos, Salamanca, p.38</p>   | <p>El estudio se realizó con el fin de conocer las experiencias sobre el uso de la metadona dentro de una unidad de cuidados paliativos.</p>  |
| <p>Correa, G., (2014). Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. Revista médica. Clínica de Condes. Chile</p>  | <p>El objetivo del artículo fue recalcar lo más importante de los médicos en atención primaria de salud cuando se trata de diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático y dar un aporte en educación con respecto a elementos básicos del manejo y evaluación.</p> |
| <p>Clarett, M., (2012). Escalas de evaluación de dolor y protocolo de analgesia en terapia intensiva. Argentina</p>   | <p>El objetivo más importante del estudio fue realizar una investigación sobre la importancia e implicaciones del manejo correcto de analgesia en terapia intensiva en pacientes que presentaban ventilación mecánica.</p>  |
| <p>Codas, M., Hauron, G., Usher, F., Pescador, M, A., Sebriano, M., Bóveda, L y Cabral, J., (2019). Dolor</p>   | <p>El objetivo de este estudio se realizó con el fin de</p>   |

|   |  |
|---|--|
| <p>neuropático, pensemos en Enfermedad de Fabry pp 64,67. Obtenido de Doi:10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.64-070</p>       | <p>conocer cómo se daba el manejo del dolor neuropático en una enfermedad de Fabri, el cual se hace por medio de una revisión de los estudios más recientes de esta patología.</p>   |
| <p>Cruciani, R.A., Nieto, M.J., (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático.</p>                                 | <p>Este artículo se realizó con el fin de conocer la fisiopatología del dolor neuropático, como también lo tratamientos más utilizados para manejar esta patología</p>   |
| <p>Del Arco, et al., 2016. Diagnóstico y Tratamiento medicamentoso del dolor neuropático en lepra.</p>                          | <p>El objetivo era identificar las dificultades de diagnosticar y tratar el dolor neuropático causado por la lepra, así como determinar las características principales de esa situación.</p>                                  |
| <p>Flores, S., León, M., Torres, M., Reyes, F., Serpa, J.C., Ríos, AM., (2009). Manejo Farmacológico del dolor Neuropático.</p> | <p>En este artículo de Revisión se habla sobre la prevalencia de dolor en Europa, donde se realizó una revisión para conocer más sobre el manejo de dolor neuropático y así tener alternativas para tratar esta patología.</p> |
| <p>García, A., López, N., Gil, C., (2012). Tratamiento del dolor neuropático con lacosamida</p>                                 | <p>Este artículo habla sobre la nueva propuesta</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>farmacológica que es lacosamida, donde se realizaron casos clínicos con este fármaco intravenoso en pacientes que presentaban esta patología, y se logró observar que este fármaco presentó una gran mejoría en el dolor, lo que lo hizo una alternativa de uso.</p> |
| <p>González, J, R., (2005). Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico, pp 169-170</p>  | <p>La pregabalina es primera línea en el manejo del dolor neuropático, por lo que el fin del estudio es conocer la eficacia y tolerabilidad que presenta este fármaco en dolor neuropático.</p>   |
| <p>Grossman, S. Mattson, C., (2014). Fisiopatología.9 edición, España: Wolters Kluwer health</p>  | <p>En el capítulo de V de este libro se referencian las generalidades del sistema nerviosos como también los sistemas nervioso central y Periférico, las funcionalidades de cada uno y la relación que presentan con dolor.</p>   |
| <p>Harris, J., Murphy, J., (2009). Lacosamide: An Adjunctive Agent for Partial-Onset Seizures and Potential Therapy for Nuroptic Pain. The Annals of Pharmacotherapy, p. 1809. Obtenido de <a href="http://www.theannals.com">www.theannals.com</a></p> | <p>El objetivo de este estudio es observar cómo funciona la lacosamida en todos sus ámbitos cómo farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad, esto por medio</p>  |

|  |  |
|--|--|
|  | de una recolección de datos y fuentes bibliográficas, obteniendo la respuesta en cuanto eficacia que presenta el mencionado fármaco.   |
| Quijano, A, L. Montes, M.J. Rematoso, I., (2010). Tratamiento del dolor neuropático.   | Los mencionados autores hacen referencia al dolor neuropático y la manera de cómo se diagnostica esta patología, dando énfasis en el manejo terapéutico más utilizado para este dolor.   |
| López, T., Vargas, M, C., Dómenech, B., Sánchez, F, J., Santos, J, I., y Muriel, C., (2006). Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica, pp. 410-411. Obtenido de <a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n6/2006-06-06.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n6/2006-06-06.pdf</a> | La revisión tuvo como objetivo conocer más sobre la lamotrigina como terapia en el dolor neuropático ya que diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad que esta presenta.  |
| Martini, R. Timmons, F. Tallitsch, M., (2017). Anatomía Humana. España. Editorial Madrid Pearson.  | Lo que se describió en el capítulo que habla sobre dolor, era como el sistema nervioso se divide en dos, en sistema nervioso central y Periférico y la relación que presentan con dolor. |
| Megabure, B., González, S., Uría, A., y Torán, L., (2012). Actualizaciones en el manejo clínico de opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio, pp. 72, 75   | El objetivo del artículo fue conocer las nuevas actualizaciones que presentan los opioides en  |

|  |   |
|--|---|
|  | el dolor agudo, y saber su funcionamiento según después de una operación.   |
| Montero, R., y Manzanares, A., (2005). Escala de valoración del dolor, pp. 41-42   | Este artículo se hizo con el fin de conocer las escalas que presenta el dolor y como utilizarlos, en el caso del dolor neuropático son muy utilizadas en métodos de diagnóstico.  |
| Mora, R., Guzmán, M., Soriano, A. M., De Alba, R., (2014). Tratamiento del dolor neuropático central; futuras terapias analgésicas. Revisión sistémica. Revista Social Española del Dolor. España, p.278.<br><a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n5/revision2.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n5/revision2.pdf</a> | El objetivo del estudio fue realizar una revisión sistémica de las principales causas que se pueden presentar en un dolor neuropático central, para recolectar evidencia de la tolerabilidad y eficacia de los fármacos que son utilizados en esta patología. |
| Pliego, L, A., (2010). Inhibidores de la re-captación de serotonina y noradrenalina en el manejo del dolor de la neuropatía diabética.   | Esta revisión habla sobre los antidepresivos que inhiben la recaptura de noradrenalina y serotonina que funciona en la disminución del dolor neuropático de etiología neuropatía diabética.   |
| Rivera, L., (2010). Investigación en pacientes con dolor neuropático, y en farmacéuticos en San Vito de Coto Brus, para analizar el uso del conocimiento de los pacientes referentes al tratamiento farmacológico. Tesis doctoral. Universidad Internacional de las Américas.  | Este trabajo final de graduación se realizó con el fin de obtener información de los pacientes en cuanto al   |

|  |  |
|--|--|
| Costa Rica   | conocimiento que presentaban sobre los tratamientos farmacológicos que son utilizados en el manejo del dolor neuropático, donde se observó que las personas que utilizan medicamentos para calmar este tipo de dolor no saben mucho acerca del tratamiento que están utilizando. |
| Roché, J, C., (2019). Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva p. España.  | El objetivo de este estudio fue determinar la eficacia que presentan estos fármacos por medio de revisiones, para ser analizados por medio de la curva p.  |
| Sanabria, A, A., y Livengood, M, A., (2020). Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino, p.51. Obtenido de <a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n1/1134-8046-dolor-27-01-00050.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n1/1134-8046-dolor-27-01-00050.pdf</a> | El estudio tuvo como objetivo conocer la eficacia que presentaba la lacosamida en pacientes con dolor neuropático de tipo neuralgia del trigémino.   |
| Tejeda, F., Romero, G., (2019). Gabapentinoides nuevas evidencias para considerar su uso. España. 1-4  | La investigación se realizó con el fin de conocer nuevas evidencias científicas que han surgido en cuanto a seguridad y eficacia de la pregabalina y gabapentina, y se determinó que son   |

|   |  |
|---|--|
|   | fármacos poco seguros para su uso.   |
| Vargas, K., (2017). Novedades fármaco-terapéuticas en el manejo del dolor neuropático, así como la eficacia de los tratamientos actuales según bibliografía comprendida entre el año 2012 y 2017 (tesis doctoral). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.   | En este trabajo final de graduación el fin era conocer cómo se manejaba el dolor en los años mencionados y determinar si existían otras novedades farmacológicas que pudiesen ser efectivas como tratamiento para dolor neuropático.                           |
| Vásquez, J, C., (2010). Pregabalina como opción terapéutica en el tratamiento de dolor neuropático periférico y otras neuralgias. Revista Medico-Científica luz y vida. Cochabamba, Bolivia. 27-28. <a href="http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=325028221007">http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=325028221007</a> | La pregabalina es uno de los tratamientos tradicionales más utilizados en dolor neuropático, porque este artículo se basa en el uso efectivo que tiene este fármaco en pacientes que presentan dicha patología.  |
| Velasco, M., (2014). Dolor neuropático. Revista médica, clínica, condes. Volumen 1 (625-634).   | Dentro de este artículo se menciona que el 20 % de las personas padecientes con esta patología crónica, se dio por medio de lesiones en el sistema nervioso periférico o central. Por lo que se intenta encontrar un manejo de dolor eficaz para las personas. |
| Vidal, J., (2019). Gabapentinoides: seguridad y   | El estudio tuvo como   |

|   |  |
|---|--|
| <p>uso en el punto de la mira. Revista de la sociedad española del dolor. España. 80. DOI: 10.20986/resed.2019.3768/2019</p>  | <p>objetivo identificar las reacciones adversas que presentan la gabapentina y pregabalina, y así determinar si son fármacos seguros para ser utilizados en dolor neuropático.</p> |
| <p>Vidal, M, A., Martínez, E., Martínez, J., Torres, L, M., (2004). Neuropatía diabética, eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina, p. 494. Obtenido de <a href="http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n8/revision1.pdf">http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n8/revision1.pdf</a></p> | <p>La investigación tuvo como objetivo conocer la eficacia que presenta la amitriptilina y gabapentina en dolor neuropático, más específico en una neuropatía diabética.</p>       |

### Variables o unidades de análisis

| <b>Objetivos específicos</b>  | <b>Unidades de análisis</b>   | <b>Definición conceptual</b>  | <b>Instrumento</b>           |
|---|-------------------------------|---|------------------------------|
| <p>Describir la seguridad y la eficacia de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina y el de las nuevas propuestas farmacológicas: lacosamida, venlafaxina y duloxetina para</p> | <p>Seguridad<br/>Eficacia</p> | <p>La seguridad es una parte muy importante en la parte de la salud ya que esta da advertencia del funcionamiento peligroso de medicamentos en las personas. (OMS, 2020)<br/>Eficacia se define como la capacidad</p> | <p>Artículos Científicos</p> |

|   |  |  |                       |
|---|--|--|-----------------------|
| manejo de dolor neuropático   |  | de obtener resultado deseado (Real academia española, 2019)  |                       |
| Identificar las reacciones adversas que se presentan en las nuevas propuestas farmacológicas: lacosamida, venlafaxina y duloxetina en relación con los tratamientos tradicionales, gabapentina y pregabalina        | Reacciones adversas                    | Una reacción adversa a un medicamento se define como una reacción tóxica o no intencionada de una medicación utilizada a dosis adecuada estándar con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos (RAE, 2019). | Artículos Científicos |
| Comparar la efectividad de los tratamientos tradicionales como gabapentina y pregabalina versus las nuevas propuestas farmacológicas que son lacosamida, venlafaxina y duloxetina para manejo de dolor neuropático. | Tratamientos tradicionales Efectividad | Es el manejo terapéutico que se da generalmente para tratar alguna patología o dolencia (RAE, 2019)  | Artículos científicos |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
|  |  |  |  |
|--|--|--|--|

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Dentro de esta investigación se tomaron en cuenta los artículos tanto en inglés como en español de los últimos 10 años (2010-2020) relacionados con el tema de dolor neuropático, los tratamientos utilizados para el manejo de esta patología y las nuevas propuestas farmacológicas que han surgido en el mercado cómo nuevas terapias de manejo de dolor neuropático. Estos artículos fueron tomados de bases de datos en línea como SCIELO, BINNAS, biblioteca virtual UIA y de Google académico.

Fueron excluidos todos los artículos menores a 10 años ya que no entraban dentro del rango de años a utilizar, y los que no presentaban ninguna relevancia con el tema que se está investigando, en cuanto a tratamientos y manejo terapéutico del dolor neuropático o que no tuvieran relación con nuevas propuestas farmacológicas que puedan ser utilizadas.

## **CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

En este capítulo se analizará la información que fue recolectada de diferentes estudios, artículos y revistas encontrados, los cuales se relacionan directamente con los objetivos específicos descritos al inicio del trabajo. Cada objetivo posee un análisis distinto en donde se deberá responder por medio de estudios que se han realizado en cuanto al tema propuesto. Para que el entendimiento sea más fácil se explicará a continuación cada uno de los objetivos y sus análisis.

Describir la seguridad y eficacia del manejo farmacológico de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina y el de las nuevas propuestas farmacológicas: lacosamida, venlafaxina y duloxetina para tratamiento del dolor neuropático. De este objetivo se extraen una categoría de análisis la cual sería la seguridad y la eficacia de los tratamientos mencionados.

### **Categoría 1. Seguridad y eficacia de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina, y las nuevas propuestas farmacológicas: lacosamida, venlafaxina y duloxetina.**

En la primera categoría de análisis para el primer objetivo específico serán analizados los estudios y artículos que se han realizado en los últimos años los cuales hablan sobre la seguridad y eficacia de los tratamientos tradicionales y las nuevas propuestas farmacológicas para dolor neuropático.

La gabapentina y pregabalina pertenecen al grupo llamado gabapentinoides ambos con indicación para epilepsia, sin embargo, desde hace muchos años tienen la aprobación de la FDA para ser usados como tratamiento del dolor neuropático ya que presentaron muchos beneficios, pero aun así la seguridad y eficacia de estos fármacos no está muy clara por lo que sean realizados diversos estudios para comprobarlo.

Tejeda y Romero en el 2019 hablaron sobre una revisión sistémica que se realizó en el año 2015 en Lancet, donde el objetivo fue comparar la seguridad y eficacia de la gabapentina y pregabalina frente al placebo de diferentes tratamientos de dolor neuropático, entre los cuales estaban los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina

y noradrenalina, tramadol y opioides mayores, el cual tuvo como resultado que los gabapentinoides eran la mejor opción como primera línea de tratamiento para DN.

En cuanto a la seguridad Tejada y Romero mencionaron en su estudio sobre advertencias que se realizaron desde años atrás, en donde indicaban el mal uso y las adicciones que presentaban estos fármacos, por tal motivo la pregabalina fue incluida en el listado de medicamentos de clase C en el Reino Unido, y en la lista V en Estados Unidos de sustancias controladas. Estos dos medicamentos fueron asociados con depresión, trastornos del comportamiento e ideación suicida, por lo cual muchas personas refirieron que al dejar de utilizar el medicamento la situación mejoró.

Al final del estudio se concluyó por los autores Tejada y Romero que a pesar de que los gabapentinoides fueron catalogados tratamientos de primera línea para manejo del dolor neuropático, su eficacia no pudo ser comprobada de manera completa, y pusieron en duda la seguridad de estos fármacos, ya que muchas de las personas que los utilizaron dijeron sentirse mejor al dejar el tratamiento con gabapentina y pregabalina, por que llegaron a presentar distintos trastornos por el tiempo que usaron dichos medicamentos.

Como ya se había mencionado anteriormente la gabapentina fue comercializada en el año 1994 para epilepsia y en el 2002 la indicación de esta se logró ampliar para que fuese utilizado en dolor neuropático, mientras que la pregabalina comenzó a utilizarse en el 2004 como antiepiléptico, y con indicación para dolor neuropático periférico. La pregabalina es uno de los fármacos con mayor uso a nivel mundial para tratar el DN, y al igual que la gabapentina son de los pocos que han logrado la indicación para esta patología.

Vidal en el 2019 realizó un estudio en donde quiso poner en evidencia que los gabapentinoides eran poco seguros, el refiere un estudio que fue realizado por Molero y Cols en Suecia, el cual tuvo como objetivo la asociación entre los gabapentinoides y acontecimientos adversos que se relacionaron con la coordinación, como traumatismos corporales e incidentes de tráfico. En la salud mental se relacionó con comportamientos suicidas, sobredosis no intencionales, y la criminalidad.

El estudio que mencionó Vidal el cual fue realizado por Molero y Cols, se dio en el periodo 2006-2013, por medio de un estudio de cohorte prospectivo en donde fue estudiada

una población de 191 973 personas, a las cuales se les había comenzado un tratamiento con gabapentinoides, siendo ellos mismos los controles, estos fueron comparados con un periodo en el que no se les dio tratamiento.

Los resultados obtenidos indicaron que de 10,026 (5,2%) tuvieron que ser tratados por comportamientos suicidas o se suicidaron, 17,144 (8,9%) percibieron una sobredosis involuntaria, el 12,070 (6,3%) presentaron al menos un incidente de tráfico, mientras que 70,522 (36,7%) mostraron lesiones corporales, y por último 7984 (4,1%) estuvieron arrestados por violencia criminal. En otros análisis que fueron realizados de forma intra-individual asociaron a los gabapentinoides con mayores riesgos de comportamiento suicida dependiendo de las edades de las personas estudiadas.

Vidal indicó en el 2019 que los gabapentinoides pueden producir dependencia, abuso y síndrome de abstinencia, apoyando así a Tejada y Romero en el estudio que realizaron en 2019 en donde ellos recalcaron que estos fármacos son poco seguros para ser utilizados en terapia de dolor neuropático, ya que la preocupación de dichos autores es el abuso creciente que presentaron la gabapentina y pregabalina.

Existen también otros fármacos además de la gabapentina y pregabalina para dolor neuropático, como lo es la duloxetina, este medicamento presenta indicación para la depresión, pero desde hace varios años se ha comenzado a utilizar para manejar el dolor neuropático periférico ya que se ha evidenciado que es eficaz y logra cumplir su función en esta patología.

Como ya se ha mencionado el dolor neuropático es causado generalmente por una lesión o enfermedad somato-sensorial y cada vez esta patología se vuelve más frecuente, por lo que muchos estudios se han realizado para investigar que tan eficaces pueden ser los medicamentos utilizados, como es el caso de Roché en el 2019 realizó un estudio con el objetivo de comprobar la eficacia de la pregabalina, gabapentina y un antidepresivo de los más nuevos en uso de DN la duloxetina.

El análisis de datos fue llevado a cabo por medio de una curva p en donde fueron analizados p valores de trabajos originales, de ahí fueron recolectados 50 estudios los cuales informaron p datos significativos, en donde 9 trabajos correspondieron a la

duloxetina, 18 a gabapentina y 24 fueron de la pregabalina, de dicho análisis se obtuvieron los resultados de cada uno de los fármacos estudiados.

Los resultados que fueron recolectados por Roché en el 2019 de dichos estudios, evaluaron la eficacia de gabapentina, pregabalina y duloxetina, utilizados en diferentes tipos de dolor neuropático. Este autor hizo referencia a tres investigaciones que fueron realizadas por Cochrane Database, los cuales avalaron la eficacia con una calidad de baja a moderada de la duloxetina, en dosis de 60 a 120mg al día el cual presentó un buen perfil de seguridad al ser comparado con otros antidepresivos o frente a la pregabalina.

En las revisiones de Cochrane Database la pregabalina también logró demostrar su eficacia en la mayoría de las personas con dolor neuropático de tipo crónico, mientras que con la gabapentina se obtuvo hasta un 50% de reducción de dolor cuando este repercutía en el sueño. Esto indica que los tres fármacos estudiados en realidad son eficaces para tratamiento de dolor neuropático.

Sin embargo, este estudio contradice a Tejeda y Romero en el 2019, los autores llegaron a la conclusión de que no conoce con certeza la eficacia de estos fármacos a pesar de que están como primera línea de tratamiento, al contrario, Roché indicó que son muy eficaces cuando se trata de disminuir el DN, posteriormente, este autor menciona que fueron usados solo en neuropatía diabética dolorosas y neuralgia por herpética., por lo que es difícil saber si para todos los tipos de dolor neuropático la eficacia se mantiene.

Conocer mas sobre la seguridad y eficacia de los tratamientos tanto tradicionales como lo es en este caso la gabapentina y pregabalina y de las nuevas propuestas farmacológicas lacosamida venlafaxina y duloxetina ayuda a saber cómo recomendar el tratamiento para el DN, al ser los gabapentinoides eficaces pero poco seguros para las personas, se podría en ese caso indicar tratamientos como las nuevas propuestas en caso de personas que no toleran el tratamiento convencional o estele produce muchos efectos adversos.

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos muy utilizado para manejar el dolor neuropático, como ya se mencionó anteriormente estos son primera línea en el manejo de esta patología, pero hay muchas personas a las que estos medicamentos no les ayudan a

disminuir dolor, por lo que hay nuevas propuestas, las cuales son también antidepresivos pero ya no de la familia de tricíclicos, como la venlafaxina que es un inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina que ha demostrado ser una opción para ayudar a disminuir el dolor de tipo neuropático.

Muchos estudios que han demostrado la efectividad que presenta la venlafaxina para manejo de dolor neuropático. En este caso los autores Trouvin, Perrot, Lloret en el 2017 realizaron una investigación por medio de revisiones bibliográficas de estudios que se le hicieron a la venlafaxina para saber qué tan eficaz y segura podría ser este principio activo, tomando como base 13 estudios para hacer su investigación.

De los estudios tomados como base por Trouvin, Perrot y Lloret, cinco incluyeron pacientes con neuropatía diabética, tres trataron de personas que padecían neuropatías periféricas, dos fueron centrados en personas que presentaron neuro-toxicidad inducida, uno con lesiones en columna vertebral y otro en dolor neuropático después de haber presentado un cáncer de mama.

En ocho de los estudios se comparó un placebo con venlafaxina, mientras que las otras investigaciones habían presentado como referencia la gabapentina, pregabalina, carbamazepina, vitaminas B1 y B6 y Imipramina como comparadores con la venlafaxina, y en uno de los estudios las personas que se tenían en control no recibieron tratamiento para el dolor neuropático, la duración de estos fue de 6-12 semanas, la duración del seguimiento del estudio de cohorte fue por 6 meses.

En los resultados del estudio anterior realizado por Trouvin, Perrot y Lloret en el 2017, en el que se tomaron 8 estudios como referencia se encontró una diferencia en la intensidad del dolor, se midió con una escala analógica visual y con la escala de calificación numérica. Mientras que en otros de los resultados fueron incluidos una proporción de los pacientes que presentaron un alivio del dolor de un 30% a 100% con venlafaxina.

Estos autores también refirieron otro estudio realizado por Razazian, et al., a personas que padecían neuropatía diabética, donde se comparó la venlafaxina con carbamazepina y pregabalina, dicho estudio incluyó un total de 257 personas por un

período de 4 semanas, se administró venlafaxina por ese espacio de tiempo a dosis de 75mg en la primera semana y después 150mg al día las siguientes tres semanas.

Los resultados obtenidos del estudio fue una disminución significativa del dolor con los tres grupos de fármacos que fueron utilizados, sin embargo, la pregabalina logró obtener aun mejores resultados que la carbamazepina y la venlafaxina los cuales fueron muy similares no tuvieron diferencias muy relevantes entre ellos logrando disminuir el dolor de una manera muy pareja, dentro de este estudio que se realizó se pudo ver la eficacia de la pregabalina poniendo en duda a Tejeda y Romero que indicaron en el 2019 que este fármaco a pesar de ser usado como primera línea de tratamiento no se había logrado comprobar su eficacia.

Trouvin, Perrot y Lloret en la investigación que realizaron durante el 2017, mencionaron un estudio que realizó Karidoglu et al., a 60 personas que padecían neuropatía diabética dolorosa, fueron agrupados en dos, en donde a 30 personas se le dio venlafaxina 75mg al día por un periodo de 2 semanas aumentando a 150 mg día a las personas que no presentaron disminución del dolor, por un intervalo de 8 semanas, mientras que los otros 30 tomaron vitamina B1 y B6.

El estudio dio como resultado una disminución de manera significativa cuando fue utilizada la venlafaxina en personas que padecían neuropatía diabética dolorosa, poniendo en evidencia la eficacia de este fármaco cuando fue comparado con las vitaminas B1 y B6, ya que con estas últimas no hubo una disminución de dolor, por lo cual la venlafaxina tuvo un porcentaje alto de mejoría. Como dijo en su estudio Vidal en el 2019 que los inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina era medicamentos muy eficaces para manejar dicha patología, en caso de esa investigación se hablaba de la eficacia de la duloxetina perteneciente al mismo grupo de fármacos de la venlafaxina.

Otro estudio mencionado por Trouvin, Perrot y Lloret en el 2017 fue uno realizado por Jia, et al., en donde fueron estudiados 132 personas con dolor neuropático. Estos recibieron 25mg de venlafaxina dos veces al día o 0,1 g de carbamazepina de la misma manera ambos por dos semanas, el resultado que del estudio fue una disminución en una escala de 10, la venlafaxina disminuyo en 6,79, mientras que la carbamazepina fue de 6, 72.

Este estudio demostró que la venlafaxina fue superior a la carbamazepina disminuyendo significativamente el dolor cuando las personas tomaron el medicamento, apoyando el resultado de Karidoglu et al., que también llegó a la conclusión de que este fármaco es eficaz cuando se utilizó para disminuir el dolor neuropático en personas a las que se les realizó el estudio. Sin embargo, no concordó con Razazian et al., donde los resultados de estos dieron como resultado un comportamiento similar de venlafaxina con la carbamazepina.

Otro estudio que se encuentra dentro de la investigación de Trouvin, Perrot y Lloret, realizado por Rowbotham et al., en donde se comparó la venlafaxina frente al placebo, se trataron un total de 245 personas, de manera aleatoria se les dio el placebo, y 75mg del principio activo o de 150 a 200mg día de venlafaxina por un periodo de 6 semanas. El estudio dio como resultado que utilizando la venlafaxina a dosis altas logró disminuir el dolor de una eficaz y significativa por lo que el placebo no surgió mayor efecto, mientras en dosis de 75mg la disminución del dolor no fue tan relevante, más bien estuvo similar al placebo.

Este estudio al igual que los anteriores logra demostrar que la venlafaxina es un tratamiento que resulta eficaz para ser usado en el manejo de dolor neuropático, ya que se estudiaron los diferentes tres diferentes tipos de dolor y es todos logro su efecto el cual era disminuir de manera significativa dicho dolor, lo que indica que este fármaco es una buena alternativa para esta patología por la eficacia que presentó.

Dentro de todos los estudios revisados por Trovin, Perrot y Lloret en el 2017, ellos determinaron en sus resultados, que los ensayo hechos fueron positivos con la venlafaxina, comprobando que era un tratamiento eficaz, el cual debería ser usado como primera línea en el manejo del dolor neuropático junto con la pregabalina que dentro de los estudios que ellos realizaron también mencionaron que este era un fármaco eficaz para tratar dicha patología.

Los anticonvulsivantes como ya se dijo anteriormente son elección de manejo de dolor neuropático, más específicamente la pregabalina y la gabapentina, sin embargo, ha salido un nuevo anticonvulsivante que pertenece a los llamados tercera generación, el cual ha ayudado a disminuir los dolores de tipo neuropático este es la lacosamida, se sabe que

presenta un mecanismo de acción novedoso el cual inactiva de manera lenta los canales de sodio dependientes de voltaje, esto lo hace sin afectar a los de inactivación rápida.

Al ser de los anticonvulsivantes más nuevos y de los que ha demostrado ser eficaz en el dolor neuropático los autores Bermejo y alcántara en el 2013 realizaron un estudio para conocer más sobre la eficacia y tolerabilidad que presentar este fármaco con respecto al DN. Esto se dio por medio de un estudio retrospectivo que contaba con la aprobación de las personas a las que se realizó, se tomó en cuenta la escala visual para saber la intensidad del dolor las personas en estudio.

Se estudiaron 12 personas a las que se les administró lacosamida por el tipo de dolor neuropático que padecían y fueron evaluando los datos de los pacientes como la etiología del dolor, genero, edad, tratamientos previos, dosis de lacosamida, efectos secundarios y la respuesta al tratamiento que se podía presentar, dentro del estudio había siete mujeres las cuales padecían de polineuropatía diabética, y cinco varones donde tres de ellos padecían neuralgia del trigémino y los otros dos neuralgia postherpética.

Los pacientes que iniciaron el tratamiento con lacosamida fue por medio de un régimen de monoterapia, donde dieron comienzo con una dosis de 50mg /día, la cual fue aumentando semanalmente en 50 mg, hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 200 mg al día, sin embargo, a dos de los pacientes debió darse un aumento más lento ya que presentaron somnolencia, mientras que a otros cuatro pacientes tuvieron un aumento en la dosis por la buena respuesta que presentaron.

Dentro de los resultados que obtuvieron, en la escala analógica visual la disminución del dolor fue de un 3,1, por lo que ocho de los pacientes decidieron seguir con el tratamiento porque para ellos fue muy eficaz, mientras que cuatro personas lo dejaron porque no sintieron ningún cambio en su dolor, pero aun así la lacosamida dentro del estudio mostro ser seguro y eficaz para tratar esta patología, apoyando a Vidal en 2019 y el cual indicó que los anticonvulsivantes son un buen tratamiento para manejar esta patología.

En todos los investigaciones que se estudiaron para la primera categoría de análisis la cual era seguridad y eficacia de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina, y de las nuevas propuestas farmacológicas lacosamida, venlafaxina y duloxetina, se

determinó que los fármacos son eficaces para disminuir el dolor neuropático, sin embargo la los gabapentinoides son poco seguros para la persona que los toma ya que las reacciones adversas que presenta pueden ser en la mayoría de los casos severas comprometiendo la salud de las personas que los utilizan.

En el segundo objetivo lo que se busca es identificar las reacciones adversas que presentan las nuevas propuestas farmacológicas en este caso lacosamida, venlafaxina y duloxetina en relación con las terapias tradicionales del dolor neuropático como la gabapentina y pregabalina que se han encontrado en diferentes estudios científicos realizados en los últimos años. La categoría de análisis sería las reacciones adversas de las nuevas propuestas en relación con los tratamientos tradicionales.

**Categoría 2. Identificar las reacciones adversas de las nuevas propuestas farmacológicas lacosamida, venlafaxina y duloxetina en relación con las terapias tradicionales gabapentina y pregabalina**

Como se conoce los efectos adversos pueden darse como respuesta nociva a algún medicamento, produciendo que las personas presenten una serie de reacciones en respuesta al tratamiento tomado, muchos pueden presentar un shock anafiláctico y hasta la muerte, por lo cual se van a conocer las reacciones adversas más comunes que se pueden dar cuando se está utilizando alguno de los fármacos mencionados en tratamiento del dolor neuropático.

Alcántara en el 2018 habla en su investigación habla sobre ciertos estudios relacionados a los efectos adversos con venlafaxina, los cuales fueron específicamente supervisados, como el de Forssell y Cols, donde indicaron que la incidencia de efectos adversos era muy equivalente en el grupo de la venlafaxina y el placebo, sin embargo, las personas que tomaron el principio activo dijeron haber presentado mayor sequedad de boca y sudoración en relación con el grupo del placebo.

Mientras que otro estudio que encuentra dentro de la investigación de Alcántara, más específicamente el realizado por Rowbothan y Cols indicó que las náuseas, la dispepsia, sudoración y somnolencia fueron las reacciones adversas más comunes relacionadas con venlafaxina, estos autores también dieron como prueba de que al 10% del

grupo de placebo, el 9% del grupo de venlafaxina con una dosis 75mg y el 12% de los que utilizaron venlafaxina en dosis de 150 a 225mg presentaron una reacción adversa graves.

Finalmente, el último estudio en la investigación de Alcántara que fue hecho por Jia y Cols ellos revisaron los efectos secundarios, los cuales afectaron al 10% de los participantes en donde se incluyeron molestias gastrointestinales leves, mareos y somnolencia. Con los resultados obtenidos de los tres estudios solo Forssell y Cols junto con Jia y Cols llegaron a la misma conclusión que los efectos causados con venlafaxina son leves y apoyaron a Rowbothan y Cols que estos efectos suelen ser los más comunes, pero, sin embargo, solo este último indicó que la venlafaxina presentó alguna reaccione grave.

En una investigación que realizó Cochrane Database en el 2017, se encontraron estudios que se relacionaron con reacciones adversas de la venlafaxina. Dentro de los cuales se encontró el de Sindrup en donde se pidió a los participantes del estudio que calificaran los efectos adversos de la venlafaxina como ninguno, leve, molesto o inaceptable. Este estudio mostró que es el mayor efecto que presentó dicho fármaco fue el cansancio. Mientras que otro estudio hecho por Tismuth indicó de igual forma que la venlafaxina en su estudio no tuvo mayor relevancia en efectos adversos, lo que apoya a Sindrup que menciona que los efectos de este fármaco el más relevante fue cansancio.

Dentro de la investigación mencionada, aparece también un estudio que realizó Yucel, estos mostraron las reacciones adversas que presentó la venlafaxina, y entre las más comunes se encontró el vómito, somnolencia y mareos, aparecieron cuando a los participantes se les administro dosis diarias de 150 mg /día. Este estudio de Yucel apoya a los anteriores Sindrup, Tismuth, Forssell y Cols y Jia y Cols, los cuales mencionaron que los efectos adversos producidos por este fármaco no son relevantes y pueden ser bien toleradas.

Como ya se mencionó anteriormente la lacosamida es una nueva alternativa para personas que padecen dolor neuropático, a pesar de ser parte de la familia de anticonvulsivantes y de no presentar indicación para esta patología, es un medicamento que ha sido estudiado para ver su eficacia y seguridad, por lo cual se van a identificar las reacciones adversas más comunes que este puede presentar en las personas que lo utilizan.

Alcántara y Sánchez realizaron una revisión en el 2016, en donde se pudieron identificar las reacciones adversas presentadas en diferentes estudios realizados. En un estudio que se hizo en humanos en donde a las personas se les administro placebo y lacosamida para determinar la seguridad y eficacia se determinó que las reacciones adversas que se presentaron durante el estudio fue un 5% en ambos grupos, los efectos que se dieron, fue mareos, náuseas, fatiga y temblor, en general estas reacciones adversas dependieron de la dosis que tomaba el paciente en estudio.

Dentro de la revisión de Alcántara y Sánchez, refieren un estudio realizado por Bermejo et, al en donde se determinó la eficacia de lacosamida, e identificó las reacciones adversas dentro de su investigación, e indicaron que los efectos adversos que se presentaron fueron de manera leve y bien tolerados por los pacientes que tomaron el medicamento para dolor neuropático, estos autores destacaron la somnolencia y mareos como los efectos más sobresalientes.

Otro estudio que sobresalió en la investigación de los mencionados autores fue el de Gómez-Argüelles et al el cual observó por medio de las reacciones adversas que se presentaron la seguridad del fármaco, y dentro de las personas que fueron estudiadas ellos determinaron que los efectos secundarios que se dieron no fueron graves en ninguno de los pacientes, estas reacciones se consideraron de leve a moderadas en todos los casos, estos efectos se asociaron con el sistema nerviosos central y al igual que en el caso de Bermejo et al, las más relevantes fueron somnolencia y mareos.

En la revisión realizada por Alcántara y Sánchez en el 2018 en los estudios presentados dentro de la investigación llegaban todos a la misma conclusión, la cual era que la lacosamida aparte de ser un medicamento muy eficaz, no presentó efectos adversos severos ni relevantes, se apoyaron en que los comunes fueron en todos casos mareos, náuseas y somnolencia, esto hace a este medicamento un tratamiento que puede ser utilizado en personas que padecen alguna neuropatía y en donde se han probado el manejo tradicional y no ha presentado el efecto deseado.

Al igual que la venlafaxina que puede ser utilizada en el manejo del dolor neuropático, también se encuentra otro antidepresivo del cual ya se ha hablado anteriormente que es la duloxetina, este fármaco llega a actuar de manera muy similar a la

venlafaxina por lo que los efectos adversos encontrados son muy parecidos, en un estudio que se realizó en el 2014 por Barragán y Cols ellos hablaron sobre la eficacia de estos dos fármacos y resaltaron los pocos efectos adversos que presentaron, por lo que estos autores recomendaron su uso para manejo de DN.

Como ya se ha mencionado la gabapentina es uno de los tratamientos tradicionales con indicación aprobada para manejar el dolor neuropático, sin embargo, como la mayoría de los fármacos este también presenta muchas reacciones adversas en donde según Kukkar, Bali, Singh y Singh en una revisión que realizaron en el 2013 en el cual se refirieron a un estudio hecho por Backonja et al y Rowbothan et al, estos describieron las reacciones adversas más comunes de gabapentina que fueron mareos, somnolencia, ataxia, edema periférico y confusión.

Sin embargo, Kukkar, et al también hace referencia a una serie de estudios entre los cuales se encuentra uno realizado por Jacob y Co-Workers y otro de Taylor en donde ambos coincidieron que el tratamiento con gabapentina puede llegar a producir como reacción adversa una asterixis, y según Richardson dentro del mismo estudio indicó que aparte de la asterixis también se podía presentar una hepato-toxicidad grave. Por medio de estos resultados se pudo determinar que no solo había reacciones adversas leves, sino utilizando este tratamiento se pueden presentar efectos aún más serios que comprometen la vida de la persona.

Otro estudio que aparece en la revisión de Kukkar et,al en el 2013 que fue realizada por Parson y Co-Workers en el cual se hizo un estudio controlado con gabapentina y el placebo en personas que padecían dolor neuropático, iniciando con dosis de 300mg al día hasta llegar a los 1800-3600 mg/día como dosis de mantenimiento y como resultado de dicho estudio el edema periférico aumentó cuando se llegó a la dosis de los 1800 mg, por tal motivo en Estado Unidos se dio una alerta de advertencia sobre el uso de este fármaco en personas que presentaban alguna cardiopatía.

A pesar de que la gabapentina es un medicamento eficaz para tratar el dolor neuropático, en los últimos años han salido estudios que han demostrado que los efectos adversos que ha venido presentando el fármaco son evidentemente muy preocupantes para las personas con este tratamiento ya que en muchos casos pueden llegar hasta a causar la

muerte de la persona, por los que muchos de los estudios han pedido utilizar la gabapentina con mucha precaución y en dosis recomendadas en el manejo de dicha patología.

En cuanto a la pregabalina en un estudio que realizó Vidal en el 2019, este habló de los efectos adversos producidos por este fármaco, entre los más frecuentes se encontraron somnolencia y mareos, pero también se presentó aumento de peso, edema, efectos gastrointestinales, alteraciones cardíacas y un incremento de la idea suicida. La pregabalina además mostró dependencia, abuso y síndrome de abstinencia. El abuso provocó que se pusiera a este medicamento entre las sustancias controladas en Estados Unidos e Inglaterra.

Como se pudo observar en estos resultados, los tratamientos tradicionales como lo son la gabapentina y pregabalina para manejo de dolor neuropático pueden provocar reacciones adversas que comprometen la vida de las personas, no así las nuevas propuestas ya que en el caso de la lacosamida fue la que presentó menos efectos adversos, en conjunto con los antidepresivos venlafaxina y duloxetina que llegaron a presentar las reacciones comunes como mareo y somnolencia, pero nada grave en donde se comprometa la salud de las personas.

Para el tercer objetivo de estudio lo que se quiere es realizar una comparación de la efectividad de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina en relación con las nuevas propuestas farmacológicas que son lacosamida, venlafaxina y duloxetina para manejo de dolor neuropático por lo que se van a revisar artículos que hablen sobre la efectividad de los tratamientos mencionados.

### **Categoría 3. Comparación de la efectividad de los tratamientos tradicionales gabapentina y pregabalina en comparación con las nuevas propuestas farmacológicas, lacosamida, venlafaxina y duloxetina para manejo de DN**

Como se ha mencionado la pregabalina y la duloxetina son fármacos utilizados en dolor neuropático, sin embargo, la efectividad que cada uno presenta es distinta. Un estudio realizado por Roy, Kuriakose, Varma, Jacob y Beegun en el 2016, en donde la población de estudio fue un hospital especializado en diabetes, los pacientes fueron seleccionados por criterios de inclusión y exclusión con neuropatía diabética, y que nunca había utilizado ningún tratamiento para el DN que presentaron.

El estudio realizado por Roy et al, tuvo un periodo de 6 meses, en donde se incluyeron registros de pacientes, informes de investigación de laboratorio y documentos específicos relacionados con el dolor neuropático. Fue un estudio piloto en donde se calculó una población de muestra de 50 personas a las que se les administró pregabalina y duloxetina para la neuropatía. Los criterios de diagnóstico fueron seleccionados dependiendo de la severidad del dolor neuropático del paciente.

Con respecto a la pregabalina se seleccionó un total de 48 personas que fueron divididos por categoría de edad, la mayoría tenían entre 50-59 (37,5%) años, mientras que la minoría se encontraban en el rango de 30-39 (6,25%) años. De la población total del grupo de la pregabalina el 69% eran mujeres. También los pacientes en estudio se dividieron por índice de masa corporal (IMC), de los cuales el 45,83% presentaron sobre peso. En el caso de la duloxetina el menor número de pacientes presentó un rango de edad de 60-69 (30,55%) del total de la población. El 68% eran mujeres y el 46,66% representaron a la categoría de IMC.

En los resultados obtenidos de la comparación de la eficacia de análisis de estos dos fármacos la diferencia entre los grupos de población tratados con pregabalina fue de 9,07 y para la duloxetina se encontró un valor de 11,58 medidos con la escala de comparación de dolor neuropático. En la comparación de NeuroQol el grupo tratado con pregabalina presentó una diferencia de 3,21 mientras que para la duloxetina se obtuvo una diferencia de 4,63. En la comparación que se realizó con el estereo -isómero determinó que no hay diferencia significativa en los valores que se dieron de pregabalina y duloxetina. Estos resultados presentaron la disminución de dolor.

Los autores Roy et al 2016 llegaron a la conclusión que los dos fármacos fueron efectivos, sin embargo, la duloxetina siempre se encontró en un nivel más alto, por lo cual, se puede decir que en cuanto a disminución de dolor en una persona que presenta neuropatía diabética, la duloxetina es mucho más efectiva que utilizar pregabalina ya que las diferencias en la baja del dolor fueron muy significativas.

La gabapentina es un fármaco de los más utilizados en dolor neuropático por lo que se le han realizado diversos estudios para conocer la efectividad de este, como el realizado por Moore, Derry y Wiffen en el 2018. Dicho estudio consistió en utilizar gabapentina con

placebo en pacientes con diagnóstico de dolor neuropático central, los cuales presentaban una intensidad del dolor que iba de moderada a alta.

Dicho estudio se llevó a cabo por medio de 37 ensayos clínicos aleatorizados, con un total de 5914 pacientes de los cuales el 53% eran hombres y el 47% mujeres, que presentaron un rango de edad que oscilaba entre los 43 y 75 años. Eran pacientes que tenían dolor crónico con una duración de más de tres meses, en donde a un grupo de personas se les administró el placebo y otro se les dio gabapentina con dosis entre 1200-3600mg al día.

Los primeros resultados de la investigación realizada por Moore et al, arrojaron un alivio del dolor de hasta un 50% dentro de la escala global del dolor que presentó el paciente, mientras que el placebo estuvo muy por debajo en disminución del dolor que la gabapentina. Por lo que en personas con padecimientos de dolor neuropático periférico la gabapentina logró una mejoría de un 37% en comparación con el placebo que fue de un 21% del placebo.

Sin embargo, en un ensayo de dolor neuropático mixto, donde había lesión de médula espinal, dolor neuropático relacionado con el cáncer, dolor del miembro fantasma y neuropatías relacionadas con el virus de inmunodeficiencia adquirida los beneficios que presentó la gabapentina en relación al placebo fue mínima, esto quiere decir que aunque es un medicamento eficaz utilizado en dolor neuropático, su efectividad para otras etiologías de este dolor no es suficiente ya que no logró una disminución significativa en el estudio del dolor neuropático mixto.

Diversos estudios han intentado comprobar la eficacia de la gabapentina como el realizado por Cochrane Database en el año 2020, este se llevó a cabo por medio de una búsqueda de estudios que fueron relacionados con la eficacia de este fármaco. De dicha investigación surgieron dos estudios relevantes, los cuales presentaban 200 participantes o más, y como resultado de los análisis muestrados se determinó que la gabapentina logró tener una reducción del dolor de al menos un 50%.

Mientras que 11 estudios más en la misma investigación de Cochrane dirigida a personas que presentaban neuralgia post-herpética, se utilizó gabapentina y fue comparada con placebo en 9 de los estudios y en los otros dos se les dio un control activo. A los 9 que

fueron controlados con placebo tuvieron un estudio paralelo con periodo de 4 a 12 semanas, donde se les inició el tratamiento con gabapentina en dosis de 1800 a 3600mg al día.

En 7 de los estudios se reportó una disminución del dolor de alrededor de un 50%, dicha reducción se produjo en el 33% de los participantes, mientras que el 19% de los participantes que recibieron el placebo indicaron una disminución significativa del dolor, lo que concluyó que utilizar la gabapentina a dosis altas es la única manera en que se observa una reducción del dolor de manera significativa en los participantes en comparación con el placebo. Mientras que en los otros estudios restantes se dio una mejoría de un 39% con la gabapentina y un 29% con el placebo. Como ya se ha mencionado anteriormente la gabapentina es un fármaco efectivo para dolor neuropático, sin embargo, solo logra su efectividad cuando este se administra en dosis altas por día.

En una investigación que realizó Vásquez en el 2010 se dio a conocer a la pregabalina como opción terapéutica en el dolor neuropático periférico, en donde se demostró por medio de varios modelos animales que la pregabalina es un medicamento eficaz para tratar esta patología, ya que logró una disminución significativa del dolor cuando esta fue administrada en dosis de 150 mg al día o hasta más. Dentro del mismo estudio demostró una eficacia alta cuando fue comparada con placebo en dosis dependientes para control del dolor.

Dentro de los resultados obtenidos demostró que la dosis más eficaz es cuando se dan 600 mg al día y alternando una dosis media de 457mg/día esta también logró demostrar eficacia, los efectos adversos graves que presentó fueron similares a los del placebo, por lo que el autor concluye que pregabalina es un fármaco efectivo para tratamientos de dolor neuropático y otras neuralgias que pueden presentarse. Este estudio avala a Roy, et al en 2019 el cual indica que la pregabalina es un medicamento efectivo para manejar dicha patología.

Encontrar tratamientos que sean efectivos para disminuir el dolor neuropático ha incrementado, por lo cual se han realizado diversos estudios para conocer la eficacia que presentan los fármacos en dicha patología. Como es el caso de Markman et al en 2018 en donde hizo una investigación para conocer la eficacia de la pregabalina en disminución del dolor neuropático que se da después de una cirugía.

Este estudio fue llevado a cabo por medio de un tratamiento de 3 meses en personas que presentaron una cirugía, fue un estudio controlado con placebo, en donde fueron evaluados los participantes de 101 centros de salud en 11 países. Los pacientes se escogieron de manera aleatoria y se les administró pregabalina en dosis de 150-600 mg al día o placebo, y se pudo determinar que a las 8 semanas la pregabalina comenzó a surgir el efecto en disminución del dolor.

Se comparó la eficacia de la pregabalina con el placebo utilizando diversos modelos para medir, esto se hizo desde la primera semana hasta finalizar el tratamiento, en donde se obtuvo que la pregabalina fue mayor en eficacia que el placebo, sin embargo, la diferencia de puntuación entre el placebo y el fármaco no fue tan considerable, esto debido a que debieron utilizar dosis un poco más altas. Aun así, la pregabalina en dicho estudio se determinó un medicamento efectivo para utilizar en dolor neuropático después de presentar una cirugía.

Al igual que la pregabalina, la gabapentina ha sido sumamente estudiada para tratamiento de diferentes etiologías del dolor neuropático como lo es el caso de la neuralgia post-herpética. Por lo cual Bulilete, Leiva, Rullán, Roca y Liobera en el 2018 realizaron una investigación que tuvo como objetivo conocer la efectividad de la pregabalina en dolor neuropático de tipo de neuralgia post-herpética. Este se dio de manera que en 5 semanas se estudió el dolor neuropático agudo con gabapentina y de 12 semanas en pacientes con neuralgia post-herpética.

El estudio fue realizado por medio de un ensayo controlado con placebo, en donde los participantes presentaban una edad mayor a los 50 años y presentaban un dolor de moderado a grave medido de 4/10 con la escala visual analógica. Se aleatorizaron 98 personas de los cuales 75 se hicieron el estudio y se les administró gabapentina o placebo. Se dio en un periodo de 5 semanas en 7 más de mantenimiento. La dosis inicia con gabapentina fue de 300mg al día y se incrementó hasta llegar a los 1800mg/día de tratamiento, si la medida principal que se tomó del dolor fue a las 12 semanas.

Como resultado se determinó que de los 75 participantes que se estudiaron 33 eran del grupo de gabapentina y los restantes pertenecían al grupo total de control. Los cuales reportaron a las doce semanas siguieron reportando un dolor de 4 según la escala analógica

y los pacientes que tomaron gabapentina indicaron que el tratamiento no fue bien tolerado ya que les provocó diversas reacciones que interrumpieron la calidad de vida de los participantes. Esto quiere decir que tratar con gabapentina a pacientes en inicio o finalizando el dolor neuropático provocado por una neuralgia post-herpética no es efectivo ya que el estudio realizado por Buliete en el 2018 determinó que no hubo reducción del dolor en ninguno de los pacientes que fueron tratados con gabapentina.

La literatura ha sugerido que la venlafaxina es un tratamiento sumamente eficaz en el dolor neuropático, sobre todo cuando es utilizada en dosis de 150mg/día o más según Alcántara en el 2018. Además, dentro de la investigación de este autor se encuentra un estudio reciente realizado por Cochrane el cual tuvo como objetivo la eficacia de la venlafaxina en dolor neuropático presente en adultos, dicho estudio presentó seis ensayos aleatorizados doble ciego. El resultado que indicó fue que la venlafaxina no presentó mayor eficacia, sin embargo, disminuyó el dolor de manera considerable para ser utilizado.

Sin embargo, Cochrane en el año 2017 realizó una investigación por medio de estudios realizados por Tasmüt en donde por medio de un estudio aleatorizado doble ciego se trataron 13 mujeres que padecieron dolor neuropático luego de un cáncer de mama. Dicho estudio tuvo una duración de 4 semanas con dos semanas de placebo, se comparó venlafaxina con placebo.

En el estudio de Tasmüt se llevó a cabo iniciando con dos pacientes a las que se les administró 18,75mg/día hasta llegar a un máximo de 37,5mg/día de venlafaxina y a 11 de ellas lo que se les dio fue 75mg/día, se midió la intensidad máxima tolerable del dolor en los últimos tres días por medio de la escala de clasificación verbal y de la intensidad del dolor. De este estudio se tuvo como resultado que el grupo de venlafaxina logró una reducción significativa del dolor, mientras que con el placebo no hubo mayor relevancia en disminución.

La eficacia de la venlafaxina ha sido evaluada en muchos estudios, como mencionó Pliego en su investigación en el 2010 en donde refiere un estudio realizado por Sindrup et al que tuvo como objetivo comprobar la eficacia de la venlafaxina en el alivio de una polineuropatía dolorosa, esta fue comparada con imipramina que es otro antidepresivo. Fue

por medio de un estudio aleatorizado, controlado con placebo y cruzado con tres series de tratamiento.

A cuarenta de los pacientes se les asignó una de las series de tratamiento y a 29 de ellos completaron los tres periodos de estudio que eran 12 semanas. Las dosis que se administraron diariamente fueron 225mg de venlafaxina y 150 mg de imipramina. En los periodos de tratamiento se evaluó los paroxismos del dolor. Como resultado se obtuvo, que el dolor disminuyó con venlafaxina, y la Imipramina en relación con el placebo, esto deja ver que la venlafaxina es un tratamiento eficaz para ser utilizado en dolor neuropático.

Pliego en su investigación también encontró artículos relacionados a la eficacia de la duloxetina, por medio de tres estudios en donde se utilizaron dosis fijas por un periodo de 12 semanas, estudiaron un total de 1139 personas con diabetes tipo 1 y 2 que presentaron alguna neuropatía diabética dolorosa por un tiempo de 6 meses o más. Aleatoriamente en los tres estudios se les administró duloxetina 60mg una vez al día, 60 mg dos veces al día o placebo. Uno de los tres estudios incluyó una rama de tratamiento de 20 mg una vez al día para evaluar la respuesta a la dosis.

Se midió la eficacia de los estudios por medio de la puntuación de gravedad del dolor en un periodo de 24horas, usando la escala del dolor de 11 puntos estilo liker, desde la visita basal hasta la finalización del tratamiento. Como resultado los tres estudios demostraron índice de respuesta elocuentemente mayores en los puntos finales, sobre todo en pacientes que tomaron duloxetina 60 mg/día o el mismo medicamento 60 mg dos veces al día, que entre los que recibieron el placebo. El estudio indicó un efecto significativo del tratamiento con duloxetina en donde logró disminuir el dolor significativamente en la mayoría de las variables secundarias al dolor.

Dentro de los demás resultados obtenidos por Pliego en los estudios de la duloxetina, se observó que hubo una respuesta temprana a la disminución del dolor al grupo de personas que utilizaron el medicamento en relación con el placebo esto se dio en la semana 1. Lo que indicó en los tres estudios que la duloxetina llegó a superar al placebo desde el inicio y demostró ser un fármaco efectivo para manejar el dolor neuropático, en este caso pacientes con neuropatía diabética dolorosa.

Dentro de la investigación de Pliego hay un estudio de comparación entre antidepresivos y los anticonvulsivantes, el cual se hace por medio de un número necesario de pacientes a tratar (NNT) que presenta un IC 95% y un número necesario de pacientes a perjudicar (NNH). Como resultado se obtuvo que con los NNT de la dosis de duloxetina 60mg/ día y 60 mg dos veces al día la reducción del dolor del 50% fue de 5,2 (3,8-8,3) y 4,9 respectivamente (3,6-7,6).

Mientras que para la venlafaxina fue reportado un NNT de 6,9 (3,7-58,6) para dosis que van desde los 75mg -225mg/día, y en las dosis que iban de 150mg-225mg/día fue de 4,6 (2,9-10,6). Para el caso de los anticonvulsivantes como pregabalina y gabapentina, poseen un NNT comparable con los inhibidores de re-captación de serotonina y noradrenalina, esto indica que la forma de disminuir el dolor es muy similar.

En otro estudio dentro de la misma investigación de Pliego en el 2010 que fue hecho por Quilici et al., el objetivo fue comparar la eficacia y tolerabilidad de pregabalina, gabapentina y duloxetina en dolor neuropático, utilizando un placebo como comparador común dentro de una población de personas que padecían algún tipo de neuropatía diabética dolorosa.

El resultado fue que todos fármacos utilizados fueron superiores al placebo en relación con parámetros de eficacia, esto quiere decir que entre estos tres fármacos la eficacia es muy similar ya que la diferencia no fue muy significativa en la disminución del dolor. Sin embargo, el estudio mostrado por Roy et al en el 2016 en donde se comparó la pregabalina con la duloxetina este indicó que el antidepresivo fue más eficaz que el anticonvulsivante en la disminución del dolor neuropático.

En la mayoría de los estudios que se han realizado en la actualidad comprueban la efectividad de los antidepresivos que inhiben la recaptura de serotonina y noradrenalina, como es el caso de la venlafaxina y duloxetina, haciéndolos más recomendables para las personas que no logran por algún motivo utilizar los tratamientos tradicionales como la gabapentina y pregabalina.

La lacosamida es uno de los fármacos más nuevos utilizados para dolor neuropático por lo que se han realizado diversos estudios para comprobar su efectividad como en la

investigación de Alcántara y Sánchez en el 2016. Dentro de la investigación de estos autores refirieron un estudio realizado por Gómez- Argüelles et al, que fue de tipo retrospectivo, descriptivo, multi-céntrico y regional, el cual se basó en datos que contenían las historias clínicas de pacientes que presentaron dolor neuropático de cualquier etiología.

Los investigadores de dicho estudio seleccionaron las historias clínicas de pacientes con dolor neuropático que tuvieran la mayoría de edad (18 años) que tuvieran una intensidad de dolor según la escala EVA mayor a cinco, que hubiesen sido tratados con al menos dos fármacos los cuales no lograron su efecto, esto para iniciar el tratamiento con lacosamida. Las principales variables del estudio se relacionaron con la efectividad y la seguridad que presentaba el tratamiento con este fármaco.

Se tomaron en cuenta 114 historias clínicas de las cuales 61 correspondían a varones, mientras que 53 a mujeres, donde las causas más frecuentes de dolor fueron 31,6% neuropatía diabética, 22,8% neuralgia post-herpética, el 17,5% neuralgia del trigémino y el 12,6% representaba lumbalgia sub-occipital y lumbociatralgia. Se tomó en cuenta la medida de los fármacos fallidos fue de 3,6, estos fueron pregabalina en el 73% de los casos, duloxetina en el 65% de casos, gabapentina 55%, amitriptilina 48%, carbamazepina 45% y por último la lidocaína trans-dérmica que fue un 16%. Estos tratamientos se consideraron fallidos ya que no presentaron eficacia o tolerabilidad.

En todos los pacientes la dosis de lacosamida inicial fue de 50mg/día, incrementándose semanalmente 50 mg/día con excepción de 3 pacientes ya que presentaban somnolencia a estos se les aumentaba la mitad de la dosis, llegando a una dosis media final de 238 mg/día. Los autores Gómez- Argüelles et al consideraron que la eficacia del fármaco fue buena o muy buena en el 76% de los casos, con una disminución media en la escala EVA de un 2,9 después de seis meses de seguimiento.

Los autores refieren que en 71 pacientes (57,2%) disminuyó el dolor hasta un 50% en el periodo de los 6 meses y en 8 pacientes (6,4%) obtuvieron una disminución del dolor de un 100%. Siendo la lacosamida un medicamento efectivo para todos los tipos de dolor neuropático que se estudiaron en dicha investigación, por lo que ha puesto a este fármaco como tratamiento para manejar cualquier tipo de dolor de origen neuropático.

En la investigación de Alcántara et, al del 2018, refieren un estudio realizado por Albesa Caro et al, el cual fue observacional con un periodo de 3 meses, con el objetivo de valorar la eficacia del tratamiento de lacosamida a oxycodona/naloxona en el control de dolor neuropático de moderado a intenso. Para esta investigación se incluyeron 35 pacientes con estenosis del canal lumbar y dolor oncológico que presentaban un dolor neuropático de moderado-intenso.

Se clasificaron en dos grupos y se dio el inicio del tratamiento con lacosamida en dosis de 50 mg cada 12 horas y mientras que de oxycodona/naloxona se dieron 10,5 mg dos veces al día, aumentando o disminuyendo la dosis según la necesidad de la persona. Fueron analizadas las variables en los tres meses de estudio por medio de la escala EVA. Esto dio como resultado que utilizar estos tratamientos mejoró de una manera considerable el dolor que presentaban los pacientes en un 96%. Poniendo la lacosamida como un tratamiento sumamente efectivo para tratar todo tipo de dolor neuropático, apoyando a Gómez-Argüelles et al que indicaron dentro de su estudio que este fármaco era muy efectivo y recomendable en dicha patología.

Otro estudio que ese encuentra en el artículo de Alcántara, et al., que fue realizado por De la Cruz et al, tuvo como objetivo evaluar la eficacia de lacosamida en 24 pacientes diagnosticados con neuralgia craneal, de los cuales 16 casos presentaban neuralgia del trigémino. Se llevó a cabo por un periodo de 12 meses en pacientes que no habían tenido respuesta con al menos dos tratamientos orales, uno de ellos fue la carbamazepina.

Se inició con una dosis de 50mg dos veces al día, aumentado a 100 mg/día por semana según fuera necesario. Los resultados se clasificaron, completo (sin dolor), parcial (reducción de gravedad un 50% de la frecuencia del dolor) y sin respuesta. Al final del tratamiento la dosis diaria de lacosamida fue de 230mg/día, dando como resultados en 7 pacientes se obtuvo una reducción total del dolor, mientras que en 6 fue parcial y tres pacientes abandonaron el tratamiento por la aparición de efectos adversos. Se puede decir después de este estudio que la lacosamida es un tratamiento muy efectivo en una neuralgia.

En otro estudio que se realizó a la lacosamida los autores Sanabria y Livengood en el 2019 demostraron la efectividad de este fármaco en personas que presentaban neuralgia del trigémino, este consistió en el manejo de dos personas con diagnóstico de dicha

patología, el primero un varón de 52 el cual presentaba antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 bien controlada, con una historia clínica de 6 años de evolución con la neuralgia, presentado una intensidad del dolor de 8-10 en la escala EVA de menos de 10 segundos de duración, 3 paroxismos aislados al día, cuando se cepillaba los dientes, cuando masticaba o de manera espontánea.

Al paciente 4 años antes se le indicó carbamazepina 400 mg cada doce horas, el cual no presentó una mejoría significativa durante el primero año, por lo cual se agregó pregabalina 150mg cada 24 hora, sin embargo no fue tolerada ya que presentó mucha somnolencia, mareo, bradipsiquia por lo cual decidió retirar todo el tratamiento por cuenta propia, provocando después de eso un aumento de paroxismos en series de 30 minutos, llegando en la escala EVA a intensidad de 10, por lo que se le volvió a indicar carbamazepina 200 mg en pautas ascendentes hasta alcanzar los 400mg cada 8 horas obteniendo una disminución de dolor de un 10 hasta un 5.

Sin embargo, el paciente indicó que aún se sentía imposibilitado por lo que se le indicó de nuevo pregabalina 75 mg cada 3 días hasta llegar 150mg cada doce horas, sin tener más incrementos por los efectos secundarios que se presentaron anteriormente, pero aun así siguió presentando paroxismos de una intensidad igual a 5 en escala EVA, al seguir siendo una neuralgia incapacitante se le añadió a su tratamiento lacosamida en pautas ascendentes de 50mg en periodos de 12 horas cada dos semanas, hasta llegar a 100mg cada 12 horas. Lo cual fue muy efectivo ya que el paciente paso de tener una intensidad de 5 a 2 y los paroxismos disminuyeron a solamente uno por semana en el tiempo que comenzó con lacosamida.

Para el segundo caso se trató un varón de 66 años con antecedentes de hipertensión arterial, con un historial clínico de 2 años de tener la neuralgia, que presentaba dolores según la escala EVA 9/10, los cuales se desencadenaban al cepillarse los dientes, al masticar, silbar, o espontáneamente. En el último año se ha incrementado teniendo paroxismos de 10 segundos de duración, con una frecuencia de hasta 30 diarios, se le indicó carbamazepina teniendo una respuesta parcial, 400mg cada 12 horas, logró tolerar la somnolencia, se le añadió pregabalina y no obtuvo disminución de paroxismos, pero se aumentó la somnolencia.

Al no estar respondiendo de la manera correcta a los tratamientos, se indicó lacosamida 50mg cada 12 horas hasta llegar a los 100 mg dos veces al día se le puso parches de lidocaína al 5% cada 24 horas. 10 días después se valoró la cantidad de paroxismos diarios los cuales disminuyeron a 3 por día con intensidad de dolor 3/10 según la escala EVA. Los resultados mostrados en estos dos casos fue la gran efectividad que tuvo la lacosamida para lograr una disminución muy significativa del dolor, haciendo de este medicamento una recomendación eficaz y segura para el paciente. Este estudio de los autores Sanabria y Livengood apoyo a Alcántara y Sánchez que también indicaron es su investigación en el 2016 que lacosamida es un fármaco sumamente efectivo para personas que presentan dolor neuropático y donde los tratamientos tradicionales no logran su objetivo.

Otra investigación que fue realizada por Carmland, Kreutzfeldt, Holbech, Andersen, Jensen, Sindrup, y Finnerup en el año 2019 tuvo como objetivo conocer el efecto de la lacosamida en dolor neuropático periférico, por lo cual se realizó un estudio controlado con placebo. El estudio hizo una comparación de la intensidad del dolor que se presentó desde el día 1 hasta el final del tratamiento con lacosamida. También se realizó una comparación en donde a un grupo de personas se les administró lacosamida y al otro placebo para conocer la eficacia del medicamento.

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado doble ciego, el cual fue controlado con placebo, tuvo periodo de una semana basal y 12 semanas de tratamiento, seguido de 3 semanas más de mantenimiento, los pacientes tenían que presentar una intensidad del dolor mayor a 4 y menor a 9 esto según la escala numérica del dolor (NRS), se incluyeron personas con diagnóstico de dolor neuropático periférico.

Se inició la medicación en donde a un grupo de personas se les administro lacosamida 50 mg vía oral, y al otro se les dio el placebo. Se dio una fase de valoración en donde se fue aumentando la dosis a 50 mg por semana hasta llegar a 200 mg cada 12 horas en 6 semanas. La dosis máxima diaria son 400mg/día la cual se mantuvo constante desde la semana 6 hasta el final del tratamiento, en los pacientes que no toleraron los efectos secundarios se les disminuyó la dosis a 100 mg dos veces al día. Como resultado se determinó que la lacosamida es un medicamento efectivo al ser comparado con el placebo y

se logró una disminución del dolor requerida en los pacientes que presentaron etiologías distintas del dolor neuropático.

En todos los estudios que se mencionaron se comprobó que las nuevas propuestas que han surgido como la lacosamida, venlafaxina y duloxetina son tratamientos muy efectivos para ser utilizados en dolor neuropático, en comparación con los tratamientos tradicionales como la gabapentina y pregabalina, ya que en la mayoría de las investigaciones las nuevas propuestas fueron más efectivas y seguras para ser utilizadas por la población que presenta DN.

Esto indica que los tradicionales son fármacos efectivos para el manejo del dolor neuropático, pero al ser comparados con las nuevas propuestas, la gabapentina y pregabalina llegan a tener una efectividad mucho menor haciéndolos menos recomendables y poniéndolos en desventaja ya que muchas personas requieren un tratamiento que sea eficaz y seguro a uno que solo presente eficacia.

## CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### Conclusiones

- Se concluyó que la pregabalina y gabapentina son medicamentos eficaces.
- Sin embargo, en los estudios que se realizaron a gabapentinoides determinó que la seguridad es muy baja, por lo que países como Estados Unidos y el Reino Unido los catalogaron como sustancias controladas.
- La duloxetina es un fármaco que por medio de estudios ha logrado demostrar que es eficaz y seguro.
- En las investigaciones relacionadas con venlafaxina se pudo concluir que es un medicamento seguro y eficaz ya que presentó una disminución del dolor significativa en la mayoría de los pacientes estudiados cuando fue comparado con otro y fue bien tolerado en las personas que lo utilizaron.
- La lacosamida es un tratamiento con indicación para epilepsia el cual ha demostrado por medio de diversos estudios la efectividad que presenta en los diferentes tipos de dolor neuropático.
- Por otra parte, la lacosamida es un fármaco seguro ya que las personas que lo han tomado lo toleraron de forma correcta.
- La venlafaxina y duloxetina con estudios han logrado demostrar que las reacciones adversas que presentan son muy pocas y afectan más que todo a nivel gástrico, interfiriendo poco en las actividades de las personas que los toman.
- La lacosamida es una nueva propuesta farmacología, que a pesar de ser un antiepiléptico no tiene los mismos efectos secundarios que presenta su grupo farmacológico, más bien en dolor neuropático estos efectos fueron casi nulos.
- En el caso de los tratamientos tradicionales como gabapentina y pregabalina, ambos presentaron efectos adversos severos, por lo cual estos fármacos han entrado a ser parte de medicamentos controlados.
- Las nuevas propuestas en relación con los tratamientos tradicionales demostraron tener mucho menos reacciones adversas y ser fármacos muy seguros en el manejo del dolor neuropático.

- Hay diversos estudios que comparan la efectividad de pregabalina y duloxetina, siendo ambos efectivos para tratar el dolor neuropático, sin embargo, la duloxetina ha resultado ser más efectiva.
- Se concluyó que la duloxetina además de ser un fármaco efectivo en diferentes tipos de etiologías de dolor neuropático, también presenta una respuesta temprana al tratamiento.
- La venlafaxina ha sido comparada con diversos fármacos en donde se comprobó que es un medicamento sumamente efectivo para manejar el dolor neuropático.
- La gabapentina es uno de los tratamientos tradicionales más utilizados para manejar dolor neuropático, sin embargo, hay muchas ocasiones en que el medicamento no ha sido efectivo ni bien tolerado en las personas que lo han utilizado.
- La gabapentina se ha estudiado en diversas ocasiones y se concluyó que no es un fármaco efectivo dolor neuropático de tipo neuralgia post-herpética ya que este no logró disminuir el dolor según la escala visual.
- La pregabalina es de los antiepilépticos con más estudios para comprobar la efectividad, sin embargo, comparada con placebo la diferencia en efectividad es poca.
- Los tratamientos tradicionales son efectivos para tratar el dolor neuropático, sin embargo, estos tratamiento no surgen el efecto deseado en muchas personas.
- Las nuevas propuestas han presentado muchos estudios que las hacen igual o más efectivas que los tradicionales, se utilizan cuando el medicamento común no surgió su efecto.
- La lacosamida por medio de estudios mostró ser efectivo en pacientes que presenten cualquier tipo de etiología de dolor neuropático, haciéndolo recomendable en personas que no toleran el tratamiento tradicional.

### **Recomendaciones**

- A los estudiantes de ciencias de la salud se les sugiere informarse sobre nuevas propuestas farmacológicas que ayuden a disminuir dolor neuropático.

- A los especialistas que manejan el dolor neuropático se les sugiere implementar nuevas propuestas farmacológicas para tratar el dolor neuropático que sean más efectivas y seguras que los tratamientos tradicionales.
- Por otro lado, a los profesionales en salud, en este caso farmacéuticos, se les insta a informar al paciente de una forma segura y entendida cuales son los tratamientos que utiliza en dolor neuropático y cómo funcionan.
- A la CCSS se le sugiere realizar charlas a profesionales de la salud y a pacientes para que conozcan sobre el dolor neuropático y los tratamientos que se utilizan en esta patología
- Por otra parte, a las universidades públicas y privadas que tienen facultad de ciencias de la salud se les sugiere incluir más información sobre enfermedades como el dolor neuropático, tratamientos tradicionales y sobre nuevas propuestas que van saliendo al mercado.
- Al departamento de farmacovigilancia del Ministerio de Salud se le sugiere hacer una revisión de las monografías y de la reglamentación en otros países respecto a la gabapentina y pregabalina, ya que en otros países han sido catalogados como sustancias controladas por la cantidad de efectos adversos que provocan.
- A la Universidad Internacional de las Américas se les recomienda realizar ferias de la salud en donde se informe a los estudiantes sobre diversas enfermedades como el dolor neuropático, los tratamientos convencionales y nuevos fármacos que utilizan.

## BIBLIOGRAFÍA

Abanades, S., Cabrero, A., Fiz, J., y Farré, M., (2005). Farmacología clínica del cannabis, p. 189. <http://public-files.prbb.org/publicacions/9511f434-4494-4e68-9ad8-b56c3b6aba88.pdf>

Alcántara, A., (2018). Venlafaxina en el dolor neuropático, pp. 95, 103. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n2/1134-8046-dolor-25-02-00094.pdf>

Alcántara, A., y Gonzáles, A., (2016). Lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático, pp 317, 319. DOI: 10.20986/resed.2016.3423/2016

Alcántara, A., y Sánchez, C., (2016). Lacosamida y dolor neuropático, una revisión. Revista de Neurología, España, pp. 224, 227. [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com)

Alcibíades, A., Arizanca, C, E., Custodio, J, R., Hernández, A, L., Munayco, L., y Pante, J, C., (2015). Efecto antinociceptivo y sobre la neuroconducta de la amitriptilina en dosis escalonada en roedores, p.100. <http://www.scielo.org.pe/pdf/amp/v32n2/a05v32n2.pdf>

Aguilera, J., et al (2005). Guías de práctica clínica del dolor neuropático, p.309. [http://medsol.co/informacion/pregamed/dolor\\_neuropatico.pdf](http://medsol.co/informacion/pregamed/dolor_neuropatico.pdf)

Barragán, P., Cervantes, C., y Quiñonez, N., (2011). Dolor neuropático: diagnóstico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento. México DF pp. 97, 102. [www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)

Bennett, M., (2002). La escala del dolor de LANSS. La evaluación de síntomas neuropáticos de Leeds p. 75. [http://revista.sedolor.es/pdf/2002\\_02\\_03.pdf](http://revista.sedolor.es/pdf/2002_02_03.pdf)

Bermejo, P., y Alcántara, L, A. (2013). Eficacia de lacosamida en el tratamiento de dolor neuropático. *Revista de neurología. Madrid, España.* 188-190. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4250021>

Busquets, C., y Faulí, J., (2012). Novedades en el tratamiento del dolor neuropático, pp. 104, 107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semreu.2012.04.002>

Blanco, E., Gálvez, R., Zamorano, E., López, V., y Pérez, M., (2011). Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria, p. 203. [www.elsevier.es/semergen](http://www.elsevier.es/semergen)

Berkowitz, A, L., (2012). Sensación y movimientos faciales, y diagnósticos de déficit sensitivo y motores faciales: pares craneales 5 y 7. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2923&sectionid=246257533#246257534>

Bulilete, O., Leiva, A., Rullán, M., Roca, A., y Llobera, J., (2018). Efficacy of gabapentin for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A double blind, randomized controlled trial, pp. 1, 17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217335>

Bramson, C., et al (2015). Exploring the Role of Tanezumab as a Novel Treatment for the Relief of Neuropathic Pain. P 1164. <https://academic.oup.com/painmedicine/article-abstract/16/6/1163/2460702>

Cáceres, L., Villa, M., y Vera, J., (2016). Bomba intratecal de baclofeno, ¿Una intervención terapéutica útil y segura en pacientes con espasticidad? Presentación de casos. Colombia. 482. Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180547317009.pdf>

Cánovas, L., Illodo, G., Castro, M., Mouriz, L., Vásquez, A., Centeno, J y Calvo, T., (2007). Efectos de duloxetina y amitriptilina en el dolor neuropático: estudio en 180 casos. Pp 568-573.

Cános, M, A., Jordá, M., Barrés, M., y Ibor, P., (2017). Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático periférico y localizado, pp. 13, 41

Carmland, M, E., Kreutzfeldt, M., Holbech, J, V., Andersen, N, T., Jensen, T, S., Bach, F, W., Sindrup, S, H., y Finnerup, N., (2019). Effect of lacosamide in peripheral neuropathic pain: study protocol for a randomized, placebo-controlled, phenotype-stratified trial, pp. 2, 8. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3695-7>

Cascante, C., (2016). Evaluación de grado de conocimiento en los regentes farmacéuticos acerca del manejo terapéutico del dolor neuropático en la farmacia

comunitaria en el cantón central de Heredia en el primer cuatrimestre de 2006. Tesis doctoral. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Caviedes, B, E., y Herranz, J, L., (2002). Avances en la fisiopatología y el tratamiento del dolor neuropático, pp.1041,1045. <http://www.sunpharma.com.mx/pdfs/gabantin/caviedes.pdf>

Centeno, C., Sánchez, R., y Vara, F., (2004). Metadona en el tratamiento por dolor con cáncer: experiencia del Hospital los Montalvos, Salamanca, p. 38

Codas, M., Hauron, G., Usher, F., Pescador, M, A., Sebriano, M., Bóveda, L y Cabral, J., (2019). Dolor neuropático, pensemos en Enfermedad de Fabry. Pp 64-67. Obtenido de Doi:10.18004/rvspmi/2312-3893/2019.06.02.64-070

Cortés, C., y Soza, S., (2014). Usos prácticos de la toxina botulínica en adultos en medicina física y rehabilitación. *Revista médica. Clínica Condes. Chile*, p. 226.

Correa, G., (2014). Dolor neuropático, clasificación y estrategias de manejo para médicos generales. *Revista médica. Clínica de Condes. Chile*, pp. 192, 197

Corredor, R, G., (2004). Dolor crónico en neurología: enfoque y tratamiento. P 49. Obtenido de <http://www.acnweb.org/guia/g2c03i.pdf>

Chinchilla, N., Haylock, C., y Izaguirre, G., (1997). Uso de Gabapentina en el dolor neuropático y cefaleas intratables. *Revista Hondureña de neurociencias*, pp. 38,40. <http://cidbimena.desastres.hn/RHN/pdf/1997/pdf/Vol1-1-1997-5.pdf>

Clarett, M., (2012). Escalas de evaluación de dolor y protocolo de analgesia en terapia intensiva. Argentina, pp. 8-9

Cruciani, R.A., y Nieto, M.J., (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático, pp. 313, 323. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n5/revision1.pdf>

Chávez, E., y Catillo, R., (2013). Revisión Bibliográfica sobre VIH/SIDA, pp 207-208. <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/340/485>

Chávez, N., y Quijano, J., (2012). Notificación de las reacciones adversas a los medicamentos antiepilépticos en Bogotá. *Revista cubana de neurología y neurocirugía*, p.118

Dagnino, J., (1994). Definiciones y clasificaciones del dolor, p 4. <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Del Arco, R., Toneli, S., Gasperini, T., y Del Arco, V., (2016). Diagnóstico y Tratamiento medicamentoso del dolor neuropático en lepra, pp. 4, 6. [www.eerp.usp.br/rlae](http://www.eerp.usp.br/rlae)

Durán, M., y Capella, D., (2004). Uso terapéutico de los cannabinoides, pp. 144,148.

Fernández, JA., Ariznavarreta, C., Cachofeiro, V., Cardinali, D., Escrich, E., Gil, P., Lahera, V., Mora, F., Romano, M., y Méndez, T., (2010). *Fisiología Humana 4e. Mc Graw-Hill*.  
<http://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858&sectionid=134361713>.

Flores, S., León, M., Torres, M., Reyes, F., Serpa, JC., y Ríos, AM., (2009). Manejo Farmacológico del dolor Neuropático, pp. 353,368. [https://doi.org/10.1016/S0120-3347\(09\)74011-0](https://doi.org/10.1016/S0120-3347(09)74011-0)

Gálvez, R., Ruiz, S., y Romero, J., (2006). Propuesta de nueva escalera analgésica para dolor neuropático. *Revista social del dolor, Granada. España*, p. 377.

Gálvez, R., Marsal, C., Vidal, J., Del Real, M, A., 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 social española del dolor. España*, p. 80

Gallager, H, C., Gallager, R, M., Butler, M., Buggy, D, J., y Henman, M, C., (2017). Venlafaxine in neuropathic pain in adults. Cochrane Database of System Review. 11-12. <http://www.cochranelibrary.com>

García, A., López, N., y Gil, C., (2012). Tratamiento del dolor neuropático con lacosamida, pp.167,172. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4425898>

González, J. R., (2005). Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico, pp. 169-170

Gonzales, J., Rodríguez, M., Camba, M., Portolés, A., y López., (2009). Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático, pp. 447,463. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v16n8/revision.pdf>

Grin, E. J., Grin, P., y Rocha, M. L., (2018). Neuralgia del trigémino: un caso clínico, pp. 164-165. [www.medigraphic.com/adm](http://www.medigraphic.com/adm)

Grossman, S. y Mattson, C., (2014). Fisiopatología. Alteraciones de salud. Conceptos básicos. España: Wolters Kluwer health, pp. 824,834

Guevara, U., Covarrubias, A., García, G., y Hernández, S., (2006). Parámetros de práctica para manejo de dolor neuropático. *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*, p.126 <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v58n2/v58n2a6.pdf>

Harris, J., y Murphy, J., (2009). Lacosamide: An Adjunctive Agent for Partial-Onset Seizures and Potential Therapy for Neuropathic Pain. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1809  
<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.835.7856&rep=rep1&type=pdf>

Hernández, R. Fernández, C., y Batista, M. P. (2014). Metodología de la investigación. México D.F: Mc Graw Hill Education.

Hernández, J. C., Moyao, D., y Ramírez, J. C., (2007). Efectividad y efectos secundarios del tramadol y la nalbufina en infusión para analgesia postoperatoria. *Revista Mexicana de Anestesiología*, p.331. <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2007/cmas071bh.pdf>

Huerta, E., (2010). Analgesia postoperatoria con ketorolaco vía intravenosa versus morfina vía peridural en cirugía de abdomen. Universidad Veracruzana, p.9  
<https://cdigital.uv.mx/bitstream/handle/123456789/38195/huertafonsecaemma.pdf?sequence=2&isAllowed=y>

Ibáñez, D., (2014). Protocolos de anestesia general: fentanilo y midazolam versus Clorhidrato de ketamina y maleato de acepromacina en perros criollos. Universidad

nacional Micaela Batista de Apurímac, p 10.  
[http://repositorio.unamba.edu.pe/bitstream/handle/UNAMBA/451/T\\_0059.pdf?sequence=1](http://repositorio.unamba.edu.pe/bitstream/handle/UNAMBA/451/T_0059.pdf?sequence=1)

Ira, S. (2016). *Fisiología Humana* 14e. México: McGraw-Hill.

Jamenson, L., Fauci, A., Kasper, D., Hauser, S., Longo, D., y Loscalzo, J. (2019). *Harrison. Principios de medicina interna*. 20 Edición. McGraw-Hill.

Jiménez, F., (2011). Radiculopatía cervical y lumbosacra. *Revista médica Costa Rica y Centroamérica*, p. 265. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=31823>

Leukemia and Lymphoma Society (2013). Información sobre el manejo del dolor.  
<http://www.lls.org>

Libertad, M, A., (2006). Repercusiones para la salud pública de la adherencia terapéutica deficiente. *Revista cubana de salud pública*. La Habana, Párr. 4

López, J, M., y Sánchez, C., (2007). Utilización de ketamina en el tratamiento del dolor agudo y crónico. *Revista de la Sociedad Española del dolor*, p.47  
<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v14n1/evidencia.pdf>

López, T., Vargas, M, C., Dómenech, B., Sánchez, F, J., Santos, J, I., y Muriel, C., (2006). Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica, pp. 410-411.  
<http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n6/2006-06-06.pdf>

Kukkar, A., Bali, A., Singh, N., y Singh, A., (2013). Implication and mechanism of action of gabapentin in neuropathic pain, pp. 237, 251. [binas@binasss.sa.cr](mailto:binas@binasss.sa.cr)

Khosravi, P., Del Castillo, A., y Pérez, G., (2007). Manejo del dolor oncológico. *Anales de medicina interna*. Madrid, España, p. 555. [binas@binasss.sa.cr](mailto:binas@binasss.sa.cr)

Lane, N. E., Schnitzer, T. J., Birbara, C. A., Mokhtarani, M., Shelton, D. L., Smith, M. D., y Brown, M. T. (2010). Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *New England Journal of Medicine*, 363(16), 1521-1531.

López, F., (1996). Definición y clasificación del dolor. *clínica urológica de complutense*. Madrid. España, p. 55

Markman, J., et al., (2019). Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial, pp. 1,9. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9063-9>

Martínez, A., Gómez, A., Ribera, M., Montero, J., Blanco, E., Collado, A., Ferrero, A., Molet, J., Oteo, A., Gálvez, R., Zamorano, E., Peña, A., y Pardo, J., (2009). Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático, p. 633.

Martini, R. Timmons, F., y Tallitsch, M., (2017). Anatomía Humana. España. Editorial Madrid Pearson.

Megabure, B., González, S., Uría, A., y Torán, L., (2012). Actualizaciones en el manejo clínico de opioides espinales en el dolor agudo postoperatorio, pp. 72,75. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v19n2/revisionmbe.pdf>

Montero, R., y Manzanares, A., (2005). Escala de valoración del dolor pp. 41-42

Moore, A., Derry, S., y Wiffen, P., (2018). Gabapentin for chronic neuropathic pain pp. 818-819. [binas@binasss.sa.cr](mailto:binas@binasss.sa.cr)

Mora, R., Guzmán, M., Soriano, A. M., De Alba, R., (2014). Tratamiento del dolor neuropático central; futuras terapias analgésicas. Revisión sistémica. Revista Social Española del Dolor. España, p. 278. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v21n5/revision2.pdf>

Moyano, A., Cubillos, F., Maldonado, P., San Martín, E., (2010). Toxina botulínica y su importancia en el campo de rehabilitación, p. 320. [http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124201/toxina\\_butolimica\\_y\\_su\\_import.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/124201/toxina_butolimica_y_su_import.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Muñoz, E., (2015). Cannabis en el tratamiento del dolor crónico no oncológico. Servicio de medicina física y de rehabilitación, HCUCH, p. 142. [http://www.nexalud.com/wp-content/uploads/2019/07/cannabis\\_en\\_tratamiento\\_dolor.pdf](http://www.nexalud.com/wp-content/uploads/2019/07/cannabis_en_tratamiento_dolor.pdf)

Pardo, J., García, T., y Costa, E., (2015). Neuropatías, radiculopatías y plexopatías, pp.4699-4706. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541215000979>

Papadaki, M., McPhee, S., Rabow, M., (2017). Diagnóstico Clínico y Tratamiento. México. Editorial Mc Graw-Hill interamericana editores, S.A de C.V.

Perez, T., Catañeda, J., (2012). Fisiopatología del dolor agudo: alteraciones cardiovasculares, respiratorias y de otros sistemas y órganos, p. 20. <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v11n1/ane04112.pdf>

Pérez, J., Gil, I., (2006). Nuevas perspectivas en el tratamiento del dolor neuropático: duloxetina, pp.423-424. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n6/2006-06-07.pdf>

Pliego, L, A., (2010). Inhibidores de re-captación de serotonina y noradrenalina en el manejo de la neuropatía diabética, pp.184-186. <http://www.elsevier.es/neurolarg>

Puebla, F., (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico, pp. 33,36. <http://scielo.isciii.es/pdf/onco/v28n3/06.pdf>

Quijano, A, L., Montes, M.J., Rematoso, I., (2010). Tratamiento del dolor neuropático, pp 18-20. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v32n1/v32n1a06.pdf>

Rey, R., (2011). Tratamiento del dolor neuropático: Revisión de las últimas guías y recomendaciones, pp. 17,20 <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2011.11.004>

Rivera, L., (2010). Investigación en pacientes con dolor neuropático, y en farmacéuticos en San Vito de Coto Brus, para analizar el uso del conocimiento de los pacientes referentes al tratamiento farmacológico. Tesis doctoral. Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Rivera, R, C., Arcila, M, A., Avellaneda, M, A., Echaverri, S., y Gómez, M., (2014). Toxina botulínica para tratamiento del dolor crónico. Revisión de la evidencia, pp. 207,211. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.03.00>

Roché, J, C., (2019). Eficacia de pregabalina, gabapentina y duloxetina en el dolor neuropático verificado por el análisis de la curva-p, pp. 17,22.

DOI:10.20986/resed.2020.3727/2019

Rodrigo, M, D., M.J. Perena, M, J., Serrano, P., E. Pastor, P, E., y Sola, J, L., (2000). Síndrome del dolor regional complejo, p.78.

Roy, M., Kuriakose, A, S., Varma, S, J., Jacob, L, A., Beegum, N, J., (2016). A study on comparative efficacy and cost effectiveness of Pregabalin and Duloxetine used in diabetic neuropathic pain, pp.2,5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.07.003>

Ruiz, E., (2015). Metadona: evolución del programa de deshabituación. Universidad Complutense Madrid, España, p.5 <https://eprints.ucm.es/48922/1/ELENA%20VILLA%20RUIZ%20%281%29.pdf>

Rungs, D., Baldin, A, V., Robles, M, E., (2016). Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas, p.21. Obtenido de <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cma161d.pdf>

Sáez, M, P., Sánchez, N., Jiménez, S., Alonso, N., y Valverde, J, A., (2016). Tratamientos del dolor en el anciano, pp. 93,102

Sánchez, A, J., (2013). Psico-farmacología de depresión, p. 41. <http://www.psicobioquimica.org/documentos/cuadernos/REVISTA%20NUM%20%20DE%20PRESION.pdf#page=43>

Sanabria, A, A., y Livengood, M, A., (2020). Eficacia de la asociación de lacosamida en neuralgia del trigémino, p.51. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v27n1/1134-8046-dolor-27-01-00050.pdf>

Sumpton, J., Moulin, D., (2001). Treatment of Neuropatic pain with Venlafaxine. The Annals of Pharmacotherapy,

Tejeda, F., y Romero G., (2019). Gabapentinoides: nuevas evidencias para recomendar su uso, pp. 1,3.

Torres, L., (2011). Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. Servicio de anestesia, reanimación y terapia del dolor, p.287. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v18n5/revision1.pdf>

Trouvin, A., Perrot, S., Lloret, C., (2017). Efficacy of Venlafaxine in Neuropatic Pain: A narrative optimized treatment. Clinical Therapeutics, pp.1105,1116. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.05.347>

Vargas, K., (2017). Novedades fármaco-terapéuticas en el manejo del dolor neuropático, así como la eficacia de los tratamientos actuales según bibliografía comprendida entre el año 2012 y 2017 (tesis doctoral). Universidad Internacional de las Américas. Costa Rica.

Vargas, W, D., (2016). Infliximab en el manejo del síndrome doloroso regional complejo. Clínica del dolor. Servicio de anestesiología. Hospital militar central. Bogotá. Colombia, pp.11-12 <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v24n1/revision.pdf>

Vásquez, J, C., (2010). Pregabalina, como opción terapéutica en el dolor neuropático periférico y otras neuralgias, pp. 26,28. <https://www.redalyc.org/pdf/3250/325028221007.pdf>

Velasco, M. (2014). Dolor neuropático. *Revista médica, clínica, condes*. Volumen 1 (625-634). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014700835>

Verdugo, A., (2010). Diagnóstico y nuevas alternativas para el dolor neuropático, p 240. [binas@binasss.sa.cr](mailto:binas@binasss.sa.cr)

Vidal, J., (2019). Gabapentinoides: seguridad y uso en el punto de la mira, p. 261. DOI: 10.20986/resed.2019.3768/2019

Vidal, M, A., Calderón, E., Román, D., Pérez, F., Torres, L, M., (2004). Capsaicina tópica en el tratamiento de dolor neuropático, p.80. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n5/revision2.pdf>

Vidal, M, A., Martínez, E., Martínez, J., Torres, L, M., (2004). Neuropatía diabética, eficacia de la amitriptilina y de la gabapentina, p. 494. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v11n8/revision1.pdf>

Vincent, M.T., Delgado, S., Benandrés, F., Ramírez, M.V., Capdevilla, L., (2018). Valoración de dolor: Revisión comparativa de escalas y cuestionarios, p. 230. <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v25n4/1134-8046-dolor-25-04-00228.pdf>

Wiffen, P, J., Derry, S., Bell, R, F., Rice, A., Tölle, T, R., Phillips, T., y Moore RA., (2017). Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults (Review). Conchrane Database, pp. 18,26. [binas@binasss.sa.cr](mailto:binas@binasss.sa.cr)

Zubirán,S., Herrero, I. (2016). Manual de terapéutica médica y procedimientos de urgencias, 7e. Nueva York: McGraw-Hill.

<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1846&sectionid=130562>

824