



Artículo Aceptado para su pre-publicación / Article Accepted for pre-publication

Título / Title:

Presente y futuras perspectivas en el abordaje farmacológico del dolor neuropático / Present and future perspectives in the pharmacological approach to neuropathic pain

Autores / Authors:

Antonio Alcántara Montero, Sandra Raquel Pacheco de Vasconcelos, Patricia Minerva Hernández Alvarado , Fernando Peñato Tarifa, Mario Tovar Matsuki Martín de Prado

DOI: [10.20986/mpj.2022.1019/2021](https://doi.org/10.20986/mpj.2022.1019/2021)

Instrucciones de citación para el artículo / Citation instructions for the article:

Alcántara Montero Antonio, Pacheco de Vasconcelos Sandra Raquel , Hernández Alvarado Patricia Minerva, Peñato Tarifa Fernando, Matsuki Martín de Prado Mario Tovar. Presente y futuras perspectivas en el abordaje farmacológico del dolor neuropático / Present and future perspectives in the pharmacological approach to neuropathic pain . MPJ 2022. doi: 10.20986/mpj.2022.1019/2021.



Este es un archivo PDF de un manuscrito inédito que ha sido aceptado para su publicación en la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*. Como un servicio a nuestros clientes estamos proporcionando esta primera versión del manuscrito en estado de prepublicación. El manuscrito será sometido a la corrección de estilo final, composición y revisión de la prueba resultante antes de que se publique en su forma final. Tenga en cuenta que durante el proceso de producción se pueden dar errores, lo que podría afectar el contenido final. El copyright y todos los derechos legales que se aplican al artículo pertenecen a la *Revista de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor*.

PRESENTE Y FUTURAS PERSPECTIVAS EN EL ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

PRESENT AND FUTURE PERSPECTIVES IN THE PHARMACOLOGICAL APPROACH TO NEUROPATHIC PAIN

Antonio Alcántara Montero¹, Sandra Raquel Pacheco de Vasconcelos², Patricia Minerva Hernández Alvarado¹, Fernando Peñato Tarifa¹ y Mario Tovar Matsuki Martín de Prado ¹

¹Centro de Salud Manuel Encinas. Consultorio de Malpartida de Cáceres. Cáceres, España. ²Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Hospital Universitario. Cáceres, España

CORRESPONDENCIA:

Antonio Alcántara Montero

a.alcantara.montero@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: El dolor neuropático (DN) es difícil de tratar debido a la heterogeneidad de causas, síntomas y mecanismos subyacentes. Constituye una gran necesidad médica no cubierta, y cuenta con un número elevado de fracasos terapéuticos en ensayos clínicos aleatorizados recientes.

Desarrollo: En esta revisión narrativa se presenta una actualización sobre el tratamiento farmacológico del DN con énfasis en las nuevas guías clínicas publicadas, nuevos fármacos en desarrollo, y las perspectivas futuras que se plantean en el manejo terapéutico de esta entidad.

Conclusiones: Aunque los fármacos de primera línea en el tratamiento del DN incluyen, entre otros, los anticonvulsivantes, los últimos estudios cuestionan el papel de la pregabalina, lo que nos lleva a considerar necesarias las actualizaciones periódicas de las guías para una mejor práctica clínica.

Palabras clave: Dolor neuropático, farmacoterapia, medicina personalizada, recomendaciones, terapias emergentes.

ABSTRACT

Introduction: Neuropathic pain (DN) is difficult to treat due to the heterogeneity of underlying causes, symptoms, and mechanisms. It constitutes a great unmet medical need, and has a high number of therapeutic failures in recent randomized clinical trials.

Development: This narrative review presents an update on the pharmacological treatment of NP with emphasis on the new published clinical guidelines, new drugs in development, and the future perspectives that arise in the therapeutic management of this entity.

Conclusions: Although the first-line drugs in the treatment of NP include, among others, anticonvulsants, the latest studies question the role of pregabalin, which leads us to consider periodic updates of the guidelines necessary for better clinical practice.

Keywords: Neuropathic pain, pharmacotherapy, personalized medicine, recommendations, emerging therapies.

INTRODUCCIÓN

El dolor neuropático (DN), definido como el dolor asociado a una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (1), constituye una gran necesidad médica no cubierta y cuenta con un número elevado de fracasos terapéuticos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA) recientes (2). Aunque el tratamiento farmacológico sigue siendo la base de su manejo terapéutico, cada vez se proponen más tratamientos no farmacológicos, incluidas en particular las técnicas de neuromodulación (3). Los diseños más recientes de estudios terapéuticos también tienden a incorporar la evaluación multimodal u otras estrategias de cribado para aumentar la sensibilidad de

los ensayos clínicos (4-7).

El DN es clasificado por la 11.ª edición de la clasificación internacional de enfermedades (CIE-11) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en DN periférico y central, con nueve entidades diagnósticas (polineuropatías dolorosas, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, radiculopatía dolorosa, lesión nerviosa periférica y, respecto a las afecciones centrales, dolor asociado a esclerosis múltiple, traumatismo en la médula espinal/el cerebro o ictus) (8). Se estima que su prevalencia entre la población general es del 3-10 % de acuerdo con los estudios epidemiológicos a gran escala (9). Es posible que dicha prevalencia aumente en los próximos años debido al envejecimiento de la población. Además, los pacientes que han presentado formas graves de la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) durante la pandemia de 2019 están en riesgo de padecer DN debido a complicaciones neurológicas inducidas por la COVID, como neuropatías dolorosas, ictus o mielitis (10). Los pacientes con DN exhiben una combinación de dolor espontáneo continuo (dolor profundo, urente, quemante) o intermitente (paroxismos), y dolores evocados (hiperalgesia/alodinia). Esas características son comunes a la mayoría de causas de DN, lo cual indica una sólida uniformidad clínica (11). Sobre la base de estas observaciones, se han validado cuestionarios de cribado en los que se emplean términos sensoriales comunes (DN4, PainDETECT, LANSS, Diagnostic Tool) para diferenciar el DN de otros tipos de dolor, y se recomienda usar dichos cuestionarios como primer paso en la evaluación diagnóstica del DN (12,13). Sin embargo, pese a su difusión, todavía hay una demora considerable entre la aparición del dolor y el diagnóstico de DN en la práctica de la vida real (14). Tras un resultado positivo en un cuestionario, se recomienda hacer una anamnesis exhaustiva, una evaluación neurológica e investigaciones complementarias para confirmar la presencia de una lesión o enfermedad del sistema nervioso (Figura 1). Estas últimas incluyen, en concreto, pruebas sensoriales cuantitativas, técnicas neurofisiológicas, neuroimagen, biopsia de piel y microscopía confocal corneal (7,11,12).

Hay diversos mecanismos fisiopatológicos que subyacen al DN (7). Los mecanismos periféricos incluyen la actividad ectópica en nervios lesionados o adyacentes, neuromas o ganglios de la raíz posterior, mientras que los mecanismos centrales

incluyen la sensibilización de la médula espinal, el tálamo y otras regiones cerebrales, alteraciones en la neuroplasticidad y controles moduladores. Los mecanismos moleculares incluyen la modulación de los canales de calcio y sodio dependientes del voltaje, la regulación a la baja de los canales de potasio, la fosforilación de los receptores de glutamato y la disminución del tono glicinérgico y GABAérgico que causa una hiperexcitabilidad neuronal. Numerosos estudios han enfatizado también el papel del sistema inmunitario, en concreto la microglía, principalmente a través de los receptores prurinérgicos, los astrocitos, el micro-ARN y las quimiocinas y citocinas proinflamatorias (15).

En esta revisión narrativa se presenta una actualización sobre el tratamiento farmacológico del DN con énfasis en las nuevas guías clínicas publicadas hasta junio de 2021, nuevos fármacos en desarrollo, y las perspectivas futuras que se presentan en el manejo terapéutico de esta entidad. No se comentarán los programas multimodales de tratamiento del dolor ni las intervenciones psicológicas, aunque son obligatorias para el dolor crónico, debido a la ausencia de datos recientes de alta calidad relativos a su eficacia para paliar el DN (7).

DESARROLLO

Fármacos establecidos para el dolor neuropático: estudios más recientes y recomendaciones

Los fármacos contra el DN actúan dirigiéndose a los mecanismos fisiopatológicos que mantienen el dolor o modulando las vías del dolor.

En las últimas décadas se han publicado varias guías nacionales e internacionales sobre el abordaje terapéutico del DN (16-22). El grupo de interés especial en DN de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (NeuPSIG, por sus siglas en inglés, *Special Interest Group on Neuropathic Pain*) publicó en 2015 una guía para el tratamiento farmacológico del DN basada en una revisión sistemática y metanálisis de ensayos publicados y no publicados (23), excluyendo la neuralgia del trigémino para la cual han sido publicadas guías específicas (24,25). Dichas recomendaciones incluyeron

estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego, con fármacos utilizados por vía oral o tópica en dosis repetidas, excepto para aquellos agentes con eficacia a largo plazo después de una única aplicación (por ejemplo, parches de capsaicina al 8 %), y se utilizó el sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. En la Figura 2 se resumen las principales recomendaciones de estas guías (23,26).

Recientemente han sido publicadas las recomendaciones para el manejo farmacológico del DN de la Sociedad francesa para el estudio y tratamiento del dolor y la

Sociedad francesa de Neurología (2), las cuales nos han parecido interesantes por la metodología empleada y porque suponen una actualización de las guías de práctica clínica vigentes (16-22). Para ello, los autores realizaron una revisión sistemática estandarizada por pares de ECA publicados con fármacos orales o tratamientos farmacológicos tópicos en revistas indexadas en PubMed/MEDLINE y Embase desde junio de 2013 hasta el 18 de enero de 2018. Para los estudios publicados desde 1966 hasta junio de 2013 hicieron referencia a la revisión sistemática más reciente y al metanálisis sobre este tema, comentado previamente (23), utilizando también el sistema GRADE para evaluar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendaciones, así como criterios de inclusión similares (2). Las condiciones de DN consideradas incluyeron neuralgia postherpética, polineuropatía dolorosa diabética y no diabética, dolor postamputación, DN postraumático/postquirúrgico incluyendo avulsión del plexo y síndrome de dolor regional complejo tipo II, dolor central postaccidente cerebrovascular, dolor por lesión de la médula espinal y dolor asociado a la esclerosis múltiple. Se incluyó el DN asociado con componentes nociceptivos (por ejemplo, DN por cáncer y radiculopatía) siempre que el DN se considerara por separado. No se incluyeron afecciones como el síndrome de dolor regional complejo tipo I, dolor lumbar sin dolor radicular, fibromialgia y dolor facial idiopático persistente, porque no cumplen con la definición actual de DN de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. La neuralgia del trigémino se excluyó debido a la respuesta generalmente distinta al tratamiento farmacológico (2). Estas recomendaciones se resumen en un

algoritmo terapéutico en función de los tratamientos disponibles en Francia (que son similares a los de España) (Figura 3). Los niveles de recomendación en el algoritmo también tuvieron en cuenta la facilidad de uso y la experiencia a largo plazo con los tratamientos, pero no consideraron los costes porque estos pueden variar de un país a otro y cambiar con el tiempo. Por las mismas razones, no se tomaron en cuenta las indicaciones propuestas por las agencias reguladoras para los tratamientos farmacológicos propuestos en el DN (Tabla I) (2).

Antidepresivos: fármacos de primera línea

Los antidepresivos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) (duloxetina 60-120 mg diarios, venlafaxina 150-225 mg diarios) y los antidepresivos tricíclicos (especialmente amitriptilina 25-150 mg diarios), actúan sobre los controles moduladores del dolor y están recomendados como primera línea para cualquier DN (2,23,26,27). Sobre la base de los modelos animales, hay nuevas clases de antidepresivos, como la vortioxetina o la agomelatina con resultados prometedores en estudios preclínicos (28).

Gabapentina y pregabalina: ¿primera o segunda línea?

Los gabapentinoides o ligandos alfa-2-delta de los canales de calcio gabapentina (1200-3600 mg diarios) y pregabalina (300-600 mg diarios) se consideran pilares del tratamiento del DN en base a diversos ensayos, y se utilizan ampliamente en todo el mundo (2). No obstante, el número de ensayos negativos ha aumentado en los 5 últimos años para pregabalina (2,29). Además, la pregabalina 300 mg diarios parece ser menos eficaz y peor tolerada que la gabapentina 2400 mg diarios según un reciente ensayo comparativo doble ciego en ciática (30). Por otro lado, recientemente se ha puesto la atención sobre el posible riesgo de abuso y uso indebido de estos fármacos, en especial la pregabalina, y el aumento de la depresión respiratoria o incluso la mortalidad en combinación con opioides de altas dosis. Esto también es consistente con los metanálisis recientes que informan un menor número necesario para dañar

para pregabalina (13,9) que para gabapentina (25,6). Otro estudio de alta calidad informó que la pregabalina carecía de eficacia en la ciática aguda y crónica. Finalmente, el ensayo COMBO, que comparó la eficacia de la monoterapia con pregabalina o duloxetina con la combinación de estos dos medicamentos en la neuropatía diabética dolorosa, también informó de una eficacia significativamente menor para la pregabalina (300 mg diarios) que para la duloxetina (60 mg diarios) en la primera fase del ensayo. En general, estos datos sugieren que la eficacia y seguridad de la pregabalina se sobreestimó en los estudios iniciales. Por lo tanto, recomendamos un control cuidadoso de los gabapentinoides. Los prescriptores de estos fármacos deberíamos conocer las poblaciones de alto riesgo (es decir, pacientes más jóvenes, pacientes con antecedentes de abuso de sustancias, particularmente opioides y comorbilidades psiquiátricas), y controlar los signos de abuso, como con los opioides (31).

Por lo general, la pregabalina y la gabapentina son fármacos de primera línea recomendados para el DN de acuerdo con la mayoría de las sociedades científicas (16-23,26-27), pero la Sociedad Francesa del Dolor y la Sociedad Francesa de Neurología han bajado de categoría recientemente a la pregabalina (2,31). Entre los nuevos gabapentinoides se encuentra el antiepiléptico mirogabalina, que está disponible en Japón (32).

Tratamientos tópicos

Para el DN periférico, los apósitos de lidocaína 5 % (un bloqueante de los canales de sodio de la membrana celular de neuronas periféricas sensitivas) y los parches de capsaicina de alta concentración 8 % (un agonista del receptor TRPV1) generalmente constituyen una segunda línea de tratamiento recomendado en DN (16-23,26-27). Sin embargo, la lidocaína tópica se situaría en primera línea en las recientes recomendaciones francesas (2,31). La eficacia de los apósitos de lidocaína (de uno a tres apósitos por día adaptados a la zona dolorosa) está principalmente establecida en la neuralgia postherpética, con un modesto beneficio terapéutico respecto al placebo, pero podría ser especialmente eficaz en pacientes con alodinia mecánica (33). La

eficacia sostenida (3 meses) de las aplicaciones de los parches de capsaicina de alta concentración (hasta cuatro parches, durante 30-60 min), comunicada inicialmente en las neuropatías por VIH y la neuralgia postherpética, ahora está confirmada en las neuropatías dolorosas diabéticas (34).

Papel de los opioides

El tramadol (100-400 mg diarios), un opioide débil e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y los opioides potentes, en particular la oxicodona y la morfina (preferiblemente < 150 miligramos equivalentes de morfina/día) son moderadamente eficaces en el DN periférico, mientras que su eficacia está menos establecida en el DN central. Son la segunda y la tercera línea recomendada, respectivamente (2,16-23,26-27). Sigue existiendo una preocupación sobre el notable aumento de las sobredosis, los desvíos, el uso indebido y la morbilidad asociados a los opioides prescritos, especialmente en EE. UU. (35). La evidencia sobre la eficacia del tapentadol, un agonista opioide del receptor μ que actúa sobre la modulación descendente, está menos establecida, con resultados positivos principalmente en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y en pacientes con dolor lumbar con componente neuropático (2). Por el contrario, la evidencia disponible hasta la fecha de buprenorfina, hidromorfona y fentanilo en DN no es concluyente (2).

Cannabinoides en dolor neuropático: ¿en qué punto nos encontramos?

Los cannabinoides, incluidos los oromucosos (nabiximol, 2,7 mg delta-9-tetrahydrocannabinol/2,5 mg cannabidiol) y el delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol) se han estudiado en el DN periférico o central, pero de 11 ECA, incluidos ensayos no publicados, solo en 3 se obtuvieron positivos. Por tanto, la evidencia actual sobre el nivel de recomendación para el uso de cannabinoides en el DN no es concluyente debido al gran número de ECA de alta calidad que arrojaron resultados negativos (2).

Por otro lado, prácticamente todos los países tienen leyes concernientes al cultivo, posesión, venta y consumo de cannabis. Los productos no psicoactivos (por ejemplo, fibra y semillas) son legales en muchos países, y en ellos las autoridades pueden dar licencia para el cultivo orientado a dichos fines. La hierba, sin embargo, es una sustancia controlada en casi todo el mundo, aunque existen excepciones por motivos médicos, incluyendo el DN refractario (2). Así, el nabiximol está aprobado en Canadá para el DN asociado a esclerosis múltiple (20).

Otros fármacos

Otros tratamientos farmacológicos (analgésicos convencionales, AINE, neurolépticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina) no se recomiendan para el DN basándose en su ineficacia, la ausencia de evidencia o resultados discrepantes (2,26-27). Sin embargo, varios antiepilépticos con propiedades bloqueantes de los canales de sodio dependientes del voltaje (oxcarbazepina, lamotrigina, lacosamida, acetato de eslicarbazepina), pese a no estar recomendados, podrían resultar eficaces en subgrupos de pacientes (2,26,36-38).

Tratamientos combinados

Hay nuevos estudios comparativos o controlados con placebo bien diseñados que respaldan la relevancia de combinar los antidepresivos tricíclicos o IRSN con la pregabalina y la gabapentina, y muestran en particular que la combinación de estos fármacos en dosis moderadas es como mínimo igual de eficaz que la monoterapia en dosis mayores (2,31).

Reposicionamiento de fármacos antiguos y fármacos que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas

Reposicionamiento o “hacer algo nuevo con algo viejo”

La toxina botulínica tipo A (BTX-A) es una potente neurotoxina que se utiliza para la hiperactividad muscular focal. Es interesante mencionar que se ha comunicado que la BTX-A administrada por vía subcutánea (en dosis de 50-300 UI divididas en la zona dolorosa por equipos experimentados) tiene una eficacia sostenida en el DN periférico localizado durante un periodo de hasta 3 meses después de la inyección (2,32). Es posible que el fármaco sea eficaz a través de mecanismos centrales y se recomienda si otros tratamientos tópicos han fracasado, especialmente en pacientes con alodinia, un déficit térmico limitado y fibras nerviosas intraepidérmicas residuales según una biopsia en sacabocados de la piel (2).

La mezcla equimolar de oxígeno y óxido nitroso (EMONO) constituye un gas que se utiliza de manera rutinaria para la analgesia de corta duración. Los estudios preclínicos han indicado que EMONO podría inducir efectos analgésicos de larga duración relacionados con el bloqueo de los receptores N-metil-D-aspartato. En un reciente estudio aleatorizado multicéntrico, internacional, la administración de 1 h de EMONO durante 3 días no fue más eficaz que el placebo en la variable principal de evaluación 7 días después de la administración, pero mejoró el dolor evocado y la impresión global de cambio del paciente durante un periodo de hasta 4 semanas después de la administración, con un perfil de seguridad excelente (39). Esos resultados apoyan la realización de más investigaciones sobre su eficacia a largo plazo en DN.

Las inmunoglobulinas intravenosas, por lo general, se proponen para los trastornos autoinmunitarios. Dos recientes ensayos doble ciego, controlados con placebo, han arrojado resultados discrepantes. Un ensayo multicéntrico en el que se inscribieron 26 pacientes con neuropatías dolorosas diabéticas graves fue positivo; las inmunoglobulinas intravenosas se administraron durante cinco días consecutivos (40). Sin embargo, otro grupo de trabajo comunicó resultados negativos para las inmunoglobulinas intravenosas administradas mediante un procedimiento distinto (inicio de la infusión y luego tres sesiones distintas a intervalos de 3 semanas) en 60 pacientes con neuropatías de fibras pequeñas dolorosas idiopáticas (41). Una de las causas de esos resultados discrepantes podría ser que los mecanismos del dolor variaban entre pacientes, ya que los mecanismos neuroinmunitarios estaban implicados en el dolor, especialmente en los pacientes diabéticos. Está justificado que

se hagan nuevos estudios para confirmar la eficacia de las inmunoglobulinas intravenosas, que podrían restringirse a los pacientes con DN para quienes los mecanismos neuroinmunitarios con mediación glial desempeñan un papel en el mantenimiento del dolor (2).

¿Hay nuevas clases de fármacos a la vista?

En cuanto a los posibles fármacos nuevos, varios de ellos están en fase de desarrollo. La mirogabalina, un nuevo gabapentinoide, ya está aprobada en Japón desde 2019 y su desarrollo sigue en curso (32). Se ha observado que los antagonistas del receptor de la angiotensina de tipo II son eficaces en la neuralgia postherpética según un ensayo a gran escala (42), pero dos recientes estudios de confirmación fueron interrumpidos antes de tiempo debido a la aparición de hepatotoxicidad preclínica (43). Se han evaluado nuevos antagonistas de los canales de sodio disponibles por vía oral o por vía tópica en la neuralgia del trigémino (44) y en la neuralgia postherpética (45), respectivamente. Los antagonistas del factor de crecimiento nervioso humano (NGF, por sus siglas en inglés, *nerve growth factor*), que tienen un papel protagonista en el procesamiento del dolor, se han estudiado principalmente en la artrosis crónica, pero uno de ellos (fulranumab) parece prometedor en el DN (32).

Perspectivas futuras en el manejo terapéutico del dolor neuropático

El elevado número de fracasos del tratamiento y, en general, la modesta eficacia de los tratamientos antineuropáticos ha llevado a proponer nuevos enfoques terapéuticos en DN. Así, existe un enfoque cuyo objetivo es aumentar la predicción terapéutica mediante el uso de biomarcadores basados en los perfiles fenotípicos del paciente, principalmente con cuestionarios específicos del dolor, test sensitivos cuantitativos o modulación condicionada del dolor (46). Esos biomarcadores pueden considerarse sustitutos de los posibles mecanismos subyacentes con los que predecir la eficacia del tratamiento. Se ha hallado que la eficacia de varios fármacos (p. ej., pregabalina, duloxetina, oxcarbazepina, BTX-A) y de la neuromodulación cerebral son mayores en

los pacientes con perfiles de modulación del dolor o fenotipos sensoriales concretos (Tabla II) (4). No obstante, esos resultados se basan en evaluaciones de grupo. Recientemente se han validado algoritmos basados en test sensitivos cuantitativos o en cuestionarios específicos (como el *Inventario de síntomas de dolor neuropático* o NPSI por sus siglas en inglés, *Neuropathic Pain Symptom Inventory*) para predecir la respuesta al tratamiento de forma individual, y esos algoritmos pueden utilizarse mediante aplicaciones para smartphones para clasificar a los pacientes individualmente (47). En otros estudios se han empleado enfoques multimodales para explorar los mecanismos y evaluar la predicción de respuestas en ensayos clínicos. Por ejemplo, en un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en el que se aplicaba por vía tópica un antagonista de los canales de Nav1.7 en la neuralgia postherpética, se comunicó una mayor eficacia en los pacientes que presentaban un polimorfismo concreto de los canales de Nav1.7. Se ha objetivado que el antiepiléptico lacosamida, que también actúa sobre los canales de Nav1.7, resultaba eficaz en la neuropatía de fibras pequeñas relacionada con la mutación de los canales de Nav1.7, especialmente entre los pacientes que presentaban esta variante, lo cual contrasta con la escasa eficacia general del fármaco en DN (48). Este enfoque promete reducir el fracaso terapéutico en DN y actualmente la Agencia Europea de Medicamentos recomienda el uso de cuestionarios específicos destinados a evaluar los perfiles fenotípicos de los pacientes en los ensayos clínicos (49).

Hay muchos otros factores que contribuyen a disminuir la sensibilidad en los ensayos clínicos en DN. Entre ellos se encuentran la elevada variabilidad del dolor en el inicio (situación basal) y algunas características de los estudios, en especial un mayor número de centros participantes, mayores tamaños de muestra y una mayor duración de los ensayos clínicos. Algunas posibles soluciones son minimizar el número de centros y realizar una selección más rigurosa de participantes y centros. Hay otros enfoques con los que se pretende reducir la respuesta al placebo, que es elevada en los ensayos clínicos, mediante el uso de estrategias de selección. Por ello, se ha planteado que formar a los participantes y al personal investigador para mejorar la precisión en la comunicación del dolor y para reducir sus expectativas podría reducir la respuesta al placebo, y ello podría ayudar a mejorar la sensibilidad en los ensayos

clínicos (50).

Por tanto, la evaluación multimodal basada en la caracterización detallada de los perfiles fenotípicos a fin de identificar los predictores de la respuesta y las estrategias destinadas a minimizar las respuestas al placebo cada vez se aplican más y deberían contribuir a mejorar la sensibilidad en los ensayos clínicos en DN.

CONCLUSIONES

El dolor DN sigue siendo difícil de tratar. Los fármacos propuestos como primera línea incluyen antidepresivos tricíclicos (particularmente amitriptilina), IRSN (particularmente duloxetina), pregabalina y gabapentina. Sin embargo, las últimas recomendaciones siguen siendo relevantes y los estudios clínicos más recientes incluso cuestionan el papel de la pregabalina como tratamiento de primera línea. Por tanto, consideramos necesarias las actualizaciones periódicas de las guías clínicas en DN para guiar mejor nuestra práctica clínica diaria y racionalizar el uso de todas las opciones terapéuticas disponibles. Esperamos que estas nuevas recomendaciones ayuden a mejorar estos objetivos en los próximos años. Futuras perspectivas engloban el desarrollo de nuevos fármacos y un abordaje terapéutico con un enfoque más personalizado, que es posible gracias a los recientes avances en la evaluación y comprensión del DN.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5. DOI: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
- 2 Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-52. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.

3. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* 2020;131(2):474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
4. Attal N, Bouhassira D. Translational neuropathic pain research. *Pain.* 2019;160(Suppl 1):S23-S28. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001522.
5. Treister R, Honigman L, Lawal OD, Lanier RK, Katz NP. A deeper look at pain variability and its relationship with the placebo response: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of naproxen in osteoarthritis of the knee. *Pain.* 2019;160(7):1522-8. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001538.
6. Treister R, Lawal OD, Shecter JD, Khurana N, Bothmer J, Field M, et al. Accurate pain reporting training diminishes the placebo response: Results from a randomised, double-blind, crossover trial. *PLoS One.* 2018;13(5):e0197844. DOI: 10.1371/journal.pone.0197844.
7. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
8. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain.* 2019;160(1):53-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
9. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014;155(4):654-62. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
10. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep.* 2021;6(1):e884. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000884.
11. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (I). *Med Gen Fam.* 2021;10(1):22-7. DOI: 10.24038/mgyf.2021.006.
12. Alcántara Montero A. Dolor neuropático. En: Alonso Verdugo A, Antoian Silvero Y, Cabezas MA, Ibor Vidal PJ, Martín González RM, Alcántara Montero A, et al.,

editores. Monografía de Formación Oficial para el Desarrollo Profesional Continuo de Atención al Dolor. España: Loki & Dimas; 2016. p.195-216 [Internet] [consultado 27 noviembre 2021]. Disponible en: <http://dpcsemergen.com/docs/monografias/2030.pdf>.

13. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):456-66. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30071-1.
14. Perrot S, Pickering G, Lantéri-Minet M, Attal Md PhD N. Real-Life Management Pathways for Chronic Peripheral Neuropathic Pain at Tertiary Pain Clinics in France. *Pain Med.* 2021;22(4):875-82. DOI: 10.1093/pm/pnaa443.
15. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR, Goicoechea García C, Peñato Tarifa F. Role of microglia in the pathophysiology of neuropathic pain. *Neurology Perspectives.* 2021;1(4):192-4. DOI: 10.1016/j.neurop.2021.06.001.
16. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1113-e88. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x.
17. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(3 Suppl.):S3-14. DOI: 10.4065/mcp.2009.0649.
18. González- Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16(8):445-67. DOI: 10.1016/S1134-8046(09)73101-5.
19. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc).* 2009;133(16):629-36. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.05.029.
20. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician.* 2017;63(11):844-52.
21. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. NICE Guidelines (Last updated February 2017) [consultado 27

- noviembre 2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>
22. Cruccu G, Truini A. A review of Neuropathic Pain: From Guidelines to Clinical Practice. *Pain Ther.* 2017;6(Suppl 1):35-42. DOI: 10.1007/s40122-017-0087-0.
 23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
 24. Cruccu G, Finnerup NB, Jensen TS, Scholz J, Sindou M, Svensson P, et al. Trigeminal neuralgia: New classification and diagnostic grading for practice and research. *Neurology.* 2016;87(2):220-8. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002840.
 25. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Actualización en el manejo de la neuralgia del trigémino. *Semergen.* 2016;42(4):244-53. DOI: 10.1016/j.semerg.2015.09.007.
 26. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Semergen.* 2019;45(8):535-45. DOI: 10.1016/j.semerg.2019.05.008.
 27. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Actualización en el abordaje diagnóstico y terapéutico del dolor neuropático desde atención primaria (II). *Med Gen Fam.* 2021;10(3):139-45. DOI: 10.24038/mgyf.2021.021.
 28. Alcántara Montero A, Pacheco de Vasconcelos SR. Papel de vortioxetina en el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2021. DOI: 10.1016/j.redar.2021.04.001. DOI: 10.1016/j.redar.2021.04.001.
 29. Moisset X, Pereira B, Bouhassira D, Attal N. Pregabalin: a better neuropathic pain treatment in rodents than in humans. *Pain.* 2020;161(10):2425-7. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001993.
 30. Robertson K, Marshman LAG, Plummer D, Downs E. Effect of Gabapentin vs Pregabalin on Pain Intensity in Adults With Chronic Sciatica: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2019;76(1):28-34. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.3077.

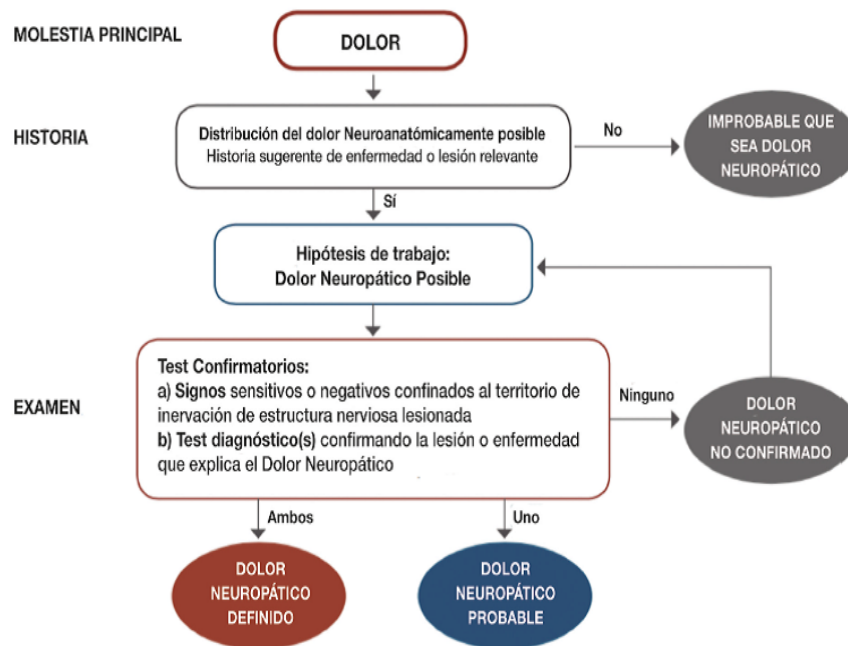
31. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Nuevas evidencias sobre el manejo farmacológico del dolor neuropático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2020;67(10):574-6. DOI: 10.1016/j.redar.2020.05.012.
32. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Goicoechea García C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2019;66(6):324-34. DOI: 10.1016/j.redar.2019.02.003.
33. Pickering G, Voute M, Macian N, Ganry H, Pereira B. Effectiveness and safety of 5% lidocaine-medicated plaster on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial. *Pain.* 2019;160(5):1186-95. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001502.
34. Abrams RMC, Pedowitz EJ, Simpson DM. A critical review of the capsaicin 8 % patch for the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy of the feet in adults. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(3):259-66. DOI: 10.1080/14737175.2021.1874920.
35. Hodder SL, Feinberg J, Strathdee SA, Shoptaw S, Altice FL, Ortenzio L, et al. The opioid crisis and HIV in the USA: deadly synergies. *Lancet.* 2021;397(10279):1139-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00391-3.
36. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Lacosamida y dolor neuropático, una revisión. *Rev Neurol.* 2016;62(5):223-9. DOI: 10.33588/rn.6205.2015498.
37. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Acetato de eslicarbazepina en dolor neuropático, cefaleas y neuralgias craneales: Evidencia y experiencia. *Neurología.* 2019;34(6):386-95. DOI: 10.1016/j.nrl.2016.11.009.
38. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. Papel de los bloqueadores de los canales de sodio dependientes de voltaje en el tratamiento del dolor crónico: usos potenciales en la práctica clínica según la evidencia disponible. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2018;65(5):275-83. DOI: 10.1016/j.redar.2018.01.012.
39. Bouhassira D, Perrot S, Riant T, Martiné-Fabre G, Pickering G, Maindet C, et al. Safety and efficacy of an equimolar mixture of oxygen and nitrous oxide: a randomized controlled trial in patients with peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2021;162(4):1104-15. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002109.

40. Jann S, Fazio R, Cocito D, Toscano A, Schenone A, Marfia GA, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin Is Effective in Painful Diabetic Polyneuropathy Resistant to Conventional Treatments. Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Pain Med.* 2020;21(3):576-85. DOI: 10.1093/pm/pnz331.
41. Geerts M, de Greef BTA, Sopacua M, van Kuijk SMJ, Hoeijmakers JGJ, Faber CG, et al. Intravenous Immunoglobulin Therapy in Patients With Painful Idiopathic Small Fiber Neuropathy. *Neurology.* 2021;96(20):e2534-e2545. DOI: 10.1212/WNL.0000000000011919.
42. Shepherd AJ, Copits BA, Mickle AD, Karlsson P, Kadunganattil S, Haroutounian S, et al. Angiotensin II Triggers Peripheral Macrophage-to-Sensory Neuron Redox Crosstalk to Elicit Pain. *J Neurosci.* 2018;38(32):7032-57. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3542-17.2018.
43. Rice ASC, Dworkin RH, Finnerup NB, Attal N, Anand P, Freeman R, et al. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, double-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2021;162(10):2578-89. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002252.
44. Zakrzewska JM, Palmer J, Morisset V, Giblin GM, Obermann M, Ettl DA, et al. Safety and efficacy of a Nav1.7 selective sodium channel blocker in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 2a trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(4):291-300. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30005-4.
45. Price N, Namdari R, Neville J, Proctor KJ, Kaber S, Vest J, et al. Safety and Efficacy of a Topical Sodium Channel Inhibitor (TV-45070) in Patients With Postherpetic Neuralgia (PHN): A Randomized, Controlled, Proof-of-Concept, Crossover Study, With a Subgroup Analysis of the Nav1.7 R1150W Genotype. *Clin J Pain.* 2017;33(4):310-8. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000408.
46. Bouhassira D, Branders S, Attal N, Fernandes AM, Demolle D, Barbour J, et al. Stratification of patients based on the Neuropathic Pain Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm. *Pain.* 2021;162(4):1038-46. DOI:

10.1097/j.pain.0000000000002130.

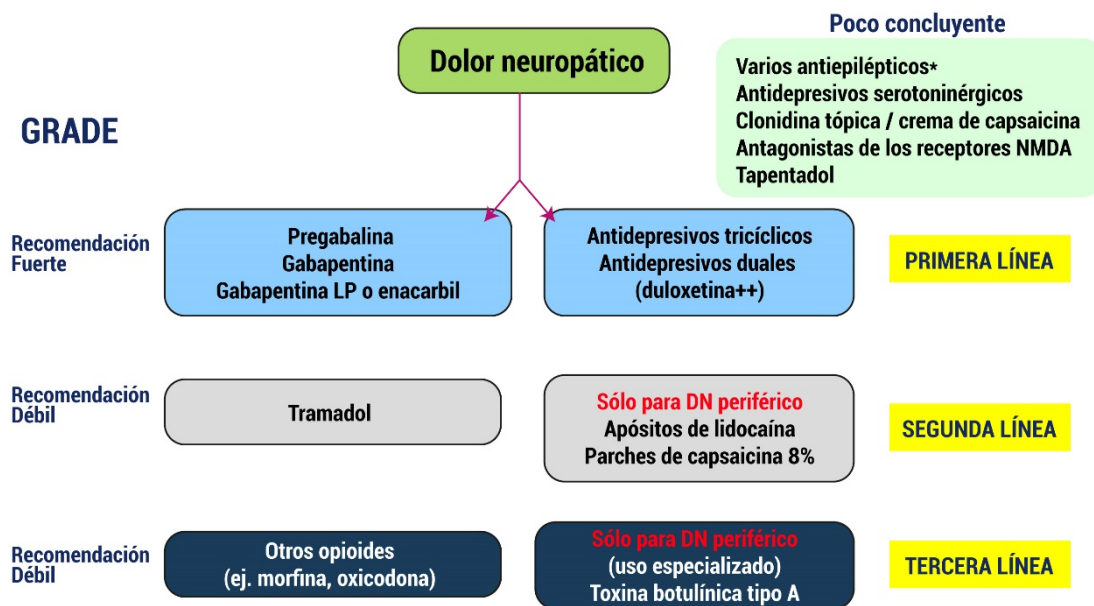
47. Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, Angst MS, Borsook D, Brenton A, et al. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(7):381-400. DOI: 10.1038/s41582-020-0362-2.
48. Labau JIR, Estacion M, Tanaka BS, de Greef BTA, Hoeijmakers JGJ, Geerts M, et al. Differential effect of lacosamide on Nav1.7 variants from responsive and non-responsive patients with small fibre neuropathy. *Brain*. 2020;143(3):771-82. DOI: 10.1093/brain/awaa016.
49. Guidelines on clinical medicinal products intended for the treatment of neuropathic pain, 2016 [consultado 27 noviembre 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-first-version_en.pdf
50. Finnerup NB, Haroutounian S, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, et al. Neuropathic pain clinical trials: factors associated with decreases in estimated drug efficacy. *Pain*. 2018;159(11):2339-46. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001340.

Figura 1. Diagrama de flujo para el diagnóstico de dolor neuropático.



Adaptada de referencia bibliográfica 12.

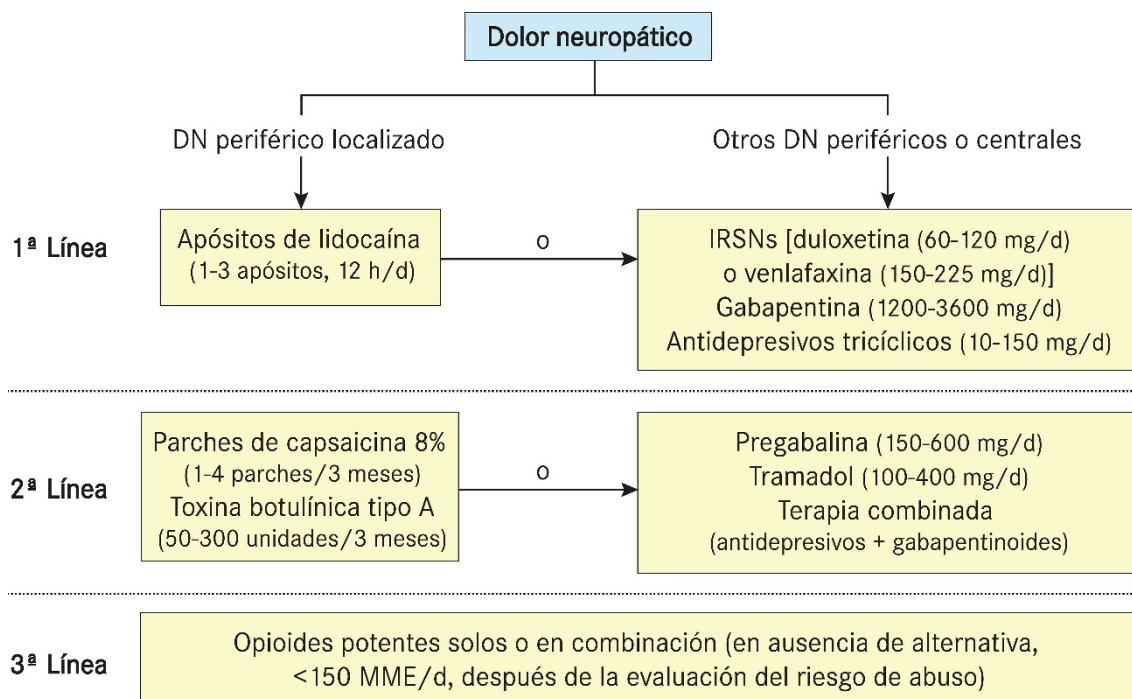
Figura 2. Recomendaciones del NeuPSIG para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático



*Otros antiepilépticos como oxcarbazepina, lamotrigina, topiramato, lacosamida, zonisamida (positivos en subgrupos de pacientes)

Adaptada de referencias bibliográficas 23 y 26.

Figura 3. Algoritmo de manejo farmacológico del dolor neuropático de la Sociedad francesa para el estudio y tratamiento del dolor y la Sociedad francesa de Neurología.



DN: dolor neuropático. IRSNs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. MME: miligramos equivalentes de morfina.

Adaptada de referencia bibliográfica 2.

Tabla I. Dosis diaria total y régimen de dosis de los fármacos recomendados en el tratamiento del dolor neuropático.

Fármacos	Fármacos / dosis diarias o modalidades de uso	Tipo de DN (<i>nivel de calidad de la evidencia GRADE</i>)	Recomendaciones NeuPSIG*
ATCs	Amitriptilina 25-150 mg	Periférico/Central (Recomendación fuerte)	Primera línea en DN (precaución en ancianos ≥ 75 años)
IRSNs	Duloxetina 60-120 mg	Periférico/Central (Recomendación fuerte)	Primera línea en DN
	Venlafaxina LP 150-225 mg	DN periférico (Recomendación fuerte)	Primera línea en DN (sin indicación para su uso)
Gabapentinoides	Gabapentina / enacarbil o LP 1200-3600 mg	DN periférico (Recomendación fuerte)	Primera línea en DN
	Pregabalina 300-600 mg	Periférico/Central (Recomendación fuerte)	Primera línea en DN
Lidocaína	Apósitos de lidocaína 5 %: 1-3 por día ajustados a la zona dolorosa	DN periférico (+++NPH) (Recomendación débil)	Segunda línea en DN periférico localizado (primera línea en ancianos o pacientes frágiles)
Capsaicina	Parches de capsaicina 8 %: 1-4 durante 30 a 60 minutos cada 3 meses	DN periférico (Recomendación débil)	Segunda línea en DN periférico localizado
Opioides	Tramadol 100 a 400 mg	DN periférico (Recomendación débil)	Segunda línea en DN

	Oxicodona, morfina (LP): titulación individual	DN periférico (Recomendación débil)	Tercera línea en DN
Toxina botulínica A	BTX-A 50-300 UI en la zona dolorosa	DN periférico (Recomendación débil)	Tercera línea en DN periférico localizado (sin indicación para su uso)

NeuPSIG: Grupo de Interés Especial sobre Dolor Neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. DN: dolor neuropático. NPH: neuralgia postherpética. IRSNs: inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. LP: liberación prolongada. ATCs: antidepresivos tricíclicos.

*Recomendaciones francesas recientes han propuesto un algoritmo más nuevo basado en una revisión sistemática reciente: los apósitos de lidocaína se recomiendan como primera línea para dolor neuropático periférico localizado; pregabalina se recomienda de segunda línea en caso de intolerancia o falta de eficacia con gabapentina. Se recomienda BTX-A en segunda línea para el dolor neuropático periférico localizado (por equipos experimentados); la terapia de combinación con ATCs o IRSNs con opioides o pregabalina / gabapentina también se recomienda de segunda línea.

Adaptada de referencia bibliográficas 2,23 y 26.

Tabla II. Estrategias propuestas para mejorar la predicción terapéutica y la sensibilidad de los ensayos clínicos en dolor neuropático y ejemplos de resultados.

Estrategias para mejorar la predicción terapéutica basada en los biomarcadores clínicos o genéticos		
Principios generales	Biomarcadores empleados comúnmente	Ejemplos de resultados basados en estudios recientes
Elaboración de perfiles fenotípicos basados en los resultados percibidos por el paciente	Algoritmos basados en cuestionarios (p. ej., NPSI) para evaluar los síntomas neuropáticos	Los pacientes con dolor evocado y profundo tienen más probabilidades de responder a la BTX-A
Elaboración de perfiles fenotípicos basados en la exploración física	QST para evaluar las deficiencias sensoriales y la alodinia	Los pacientes con un “nociceptor irritable” (p. ej., déficit térmico reducido) tienen más probabilidades de responder a la oxcarbazepina
Elaboración de perfiles de modulación del dolor	Modulación condicionada del dolor mediante QST dinámicas	Los pacientes con una modulación disfuncional tienen más probabilidades de responder a la duloxetina
Elaboración de perfiles genéticos	Polimorfismo de los canales de Nav1.7	Los pacientes con un polimorfismo de los canales de Nav1.7 tienen más probabilidades de responder a algunos bloqueantes de Nav (p. ej., lacosamida)
Estrategias para aumentar la sensibilidad de los ensayos clínicos		
Métodos para reducir la respuesta al placebo	Algoritmo de selección basado en la variabilidad del dolor	Los pacientes con una menor variabilidad del dolor en el inicio tienen menos probabilidades de presentar una respuesta al placebo

BTX-A: toxina botulínica A. NPSI: inventario de síntomas del dolor neuropático (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*). QST: test sensitivos cuantitativos (*Quantitative Sensory Testing*).